



**HAL**  
open science

# Protocole d'étude d'une cohorte prospective sur les facteurs associés au sevrage de la pression positive continue chez l'enfant prématuré né avant 32 semaines d'aménorrhée: FASPAP

Julia Doutau

► **To cite this version:**

Julia Doutau. Protocole d'étude d'une cohorte prospective sur les facteurs associés au sevrage de la pression positive continue chez l'enfant prématuré né avant 32 semaines d'aménorrhée: FASPAP. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01910116

**HAL Id: dumas-01910116**

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01910116v1>

Submitted on 31 Oct 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES  
UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2018

**PROTOCOLE D'ÉTUDE D'UNE COHORTE PROSPECTIVE SUR  
LES FACTEURS ASSOCIÉS AU SEVRAGE DE LA PRESSION  
POSITIVE CONTINUE CHEZ L'ENFANT PRÉMATURÉ NÉ  
AVANT 32 SEMAINES D'AMÉNORRHÉE : FASPAP.**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Julia DOUTAU

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 29/10/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Thierry DEBILLON (codirecteur de thèse)

Membres :

Mme le Docteur Marie CHEVALLIER (directrice de thèse)

Mme le Docteur Chloé EPIARD

M. le Professeur Jean-Louis PEPIN

Mme le Docteur Amandine RUBIO

M. le Docteur Guillaume MORTAMET

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2018-2019

**ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE**

<b>CORPS</b>	<b>NOM-PRENOM</b>	<b>Discipline universitaire</b>
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et de Pathologique Cytologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CANALI-SCHWEBEL Carole	Réanimation médicale
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

<b>CORPS</b>	<b>NOM-PRENOM</b>	<b>Discipline universitaire</b>
PU-PH	<b>CHIRICA Mircea</b>	<b>Chirurgie générale</b>
PU-PH	<b>CINQUIN Philippe</b>	<b>Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication</b>
MCU-PH	<b>CLAVARINO Giovanna</b>	<b>Immunologie</b>
PU-PH	<b>COHEN Olivier</b>	<b>Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication</b>
PU-PH	<b>COURVOISIER Aurélien</b>	<b>Chirurgie infantile</b>
PU-PH	<b>COUTTON Charles</b>	<b>Génétique</b>
PU-PH	<b>COUTURIER Pascal</b>	<b>Gériatrie et biologie du vieillissement</b>
PU-PH	<b>CRACOWSKI Jean-Luc</b>	<b>Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique</b>
PU-PH	<b>CURE Hervé</b>	<b>Oncologie</b>
PU-PH	<b>DEBATY Guillaume</b>	<b>Médecine d'Urgence</b>
PU-PH	<b>DEBILLON Thierry</b>	<b>Pédiatrie</b>
PU-PH	<b>DECAENS Thomas</b>	<b>Gastro-entérologie, Hépatologie</b>
PU-PH	<b>DEMATTEIS Maurice</b>	<b>Addictologie</b>
PU-PH	<b>DEMONGEOT Jacques</b>	<b>Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication</b>
MCU-PH	<b>DERANSART Colin</b>	<b>Physiologie</b>
PU-PH	<b>DESCOTES Jean-Luc</b>	<b>Urologie</b>
PU-PH	<b>DETANTE Olivier</b>	<b>Neurologie</b>
MCU-PH	<b>DIETERICH Klaus</b>	<b>Génétique et procréation</b>
MCU-PH	<b>DOUTRELEAU Stéphane</b>	<b>Physiologie</b>
MCU-PH	<b>DUMESTRE-PERARD Chantal</b>	<b>Immunologie</b>
PU-PH	<b>EPAULARD Olivier</b>	<b>Maladies Infectieuses et Tropicales</b>
PU-PH	<b>ESTEVE François</b>	<b>Biophysique et médecine nucléaire</b>
MCU-PH	<b>EYSSERIC Hélène</b>	<b>Médecine légale et droit de la santé</b>
PU-PH	<b>FAGRET Daniel</b>	<b>Biophysique et médecine nucléaire</b>
PU-PH	<b>FAUCHERON Jean-Luc</b>	<b>Chirurgie générale</b>
MCU-PH	<b>FAURE Julien</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>FERRETTI Gilbert</b>	<b>Radiologie et imagerie médicale</b>
PU-PH	<b>FEUERSTEIN Claude</b>	<b>Physiologie</b>
PU-PH	<b>FONTAINE Éric</b>	<b>Nutrition</b>
PU-PH	<b>FRANCOIS Patrice</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>
MCU-MG	<b>GABOREAU Yoann</b>	<b>Médecine Générale</b>
PU-PH	<b>GARBAN Frédéric</b>	<b>Hématologie, transfusion</b>
PU-PH	<b>GAUDIN Philippe</b>	<b>Rhumatologie</b>
PU-PH	<b>GAVAZZI Gaétan</b>	<b>Gériatrie et biologie du vieillissement</b>
PU-PH	<b>GAY Emmanuel</b>	<b>Neurochirurgie</b>
MCU-PH	<b>GILLOIS Pierre</b>	<b>Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication</b>
PU-PH	<b>GIOT Jean-Philippe</b>	<b>Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique</b>
MCU-PH	<b>GRAND Sylvie</b>	<b>Radiologie et imagerie médicale</b>
PU-PH	<b>GRIFFET Jacques</b>	<b>Chirurgie infantile</b>
MCU-PH	<b>GUZUN Rita</b>	<b>Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique</b>
PU-PH	<b>HAINAUT Pierre</b>	<b>Biochimie, biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>HALIMI Serge</b>	<b>Nutrition</b>
PU-PH	<b>HENNEBICQ Sylviane</b>	<b>Génétique et procréation</b>
PU-PH	<b>HOFFMANN Pascale</b>	<b>Gynécologie obstétrique</b>
PU-PH	<b>HOMMEL Marc</b>	<b>Neurologie</b>
PU-MG	<b>IMBERT Patrick</b>	<b>Médecine Générale</b>
PU-PH	<b>JOUK Pierre-Simon</b>	<b>Génétique</b>

<b>CORPS</b>	<b>NOM-PRENOM</b>	<b>Discipline universitaire</b>
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie digestive et viscérale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

<b>CORPS</b>	<b>NOM-PRENOM</b>	<b>Discipline universitaire</b>
PU-PH	<b>POLOSAN Mircea</b>	<b>Psychiatrie d'adultes</b>
PU-PH	<b>PONS Jean-Claude</b>	<b>Gynécologie obstétrique</b>
PU-PH	<b>RAMBEAUD Jean-Jacques</b>	<b>Urologie</b>
PU-PH	<b>RAY Pierre</b>	<b>Biologie et médecine du développement et de la reproduction</b>
MCU-PH	<b>RENDU John</b>	<b>Biochimie et Biologie Moléculaire</b>
MCU-PH	<b>RIALLE Vincent</b>	<b>Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication</b>
PU-PH	<b>RIGHINI Christian</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
PU-PH	<b>ROMANET Jean Paul</b>	<b>Ophthalmologie</b>
PU-PH	<b>ROSTAING Lionel</b>	<b>Néphrologie</b>
MCU-PH	<b>ROUSTIT Matthieu</b>	<b>Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie</b>
MCU-PH	<b>ROUX-BUISSON Nathalie</b>	<b>Biochimie, toxicologie et pharmacologie</b>
MCU-PH	<b>RUBIO Amandine</b>	<b>Pédiatrie</b>
PU-PH	<b>SARAGAGLIA Dominique</b>	<b>Chirurgie orthopédique et traumatologie</b>
MCU-PH	<b>SATRE Véronique</b>	<b>Génétique</b>
PU-PH	<b>SAUDOU Frédéric</b>	<b>Biologie Cellulaire</b>
PU-PH	<b>SCHMERBER Sébastien</b>	<b>Oto-rhino-laryngologie</b>
PU-PH	<b>SCOLAN Virginie</b>	<b>Médecine légale et droit de la santé</b>
MCU-PH	<b>SEIGNEURIN Arnaud</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>
PU-PH	<b>STAHL Jean-Paul</b>	<b>Maladies infectieuses, maladies tropicales</b>
PU-PH	<b>STANKE Françoise</b>	<b>Pharmacologie fondamentale</b>
MCU-PH	<b>STASIA Marie-José</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>STURM Nathalie</b>	<b>Anatomie et cytologie pathologiques</b>
PU-PH	<b>TAMISIER Renaud</b>	<b>Physiologie</b>
PU-PH	<b>TERZI Nicolas</b>	<b>Réanimation</b>
MCU-PH	<b>TOFFART Anne-Claire</b>	<b>Pneumologie</b>
PU-PH	<b>TONETTI Jérôme</b>	<b>Chirurgie orthopédique et traumatologie</b>
PU-PH	<b>TOUSSAINT Bertrand</b>	<b>Biochimie et biologie moléculaire</b>
PU-PH	<b>VANZETTO Gérald</b>	<b>Cardiologie</b>
PU-PH	<b>VUILLEZ Jean-Philippe</b>	<b>Biophysique et médecine nucléaire</b>
PU-PH	<b>WEIL Georges</b>	<b>Epidémiologie, économie de la santé et prévention</b>
PU-PH	<b>ZAOUÏ Philippe</b>	<b>Néphrologie</b>
PU-PH	<b>ZARSKI Jean-Pierre</b>	<b>Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie</b>

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale

**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>7</b>
<b>ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>9</b>
<b>RESUME .....</b>	<b>11</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>12</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
<b>II. REVUE DE LA LITTÉRATURE.....</b>	<b>14</b>
A. LA PRESSION POSITIVE CONTINUE EN NÉONATOLOGIE.....	14
1. <i>La prématurité</i> .....	14
2. <i>La Pression Positive Continue : définition</i> .....	15
3. <i>Historique de la Pression Positive Continue</i> .....	16
4. <i>Principe physiopathologique de la Pression Positive Continue</i> .....	18
5. <i>Indications de la Pression Positive Continue</i> .....	21
6. <i>Dispositifs utilisés</i> .....	23
7. <i>Inconvénients de la Pression Positive Continue</i> .....	30
B. LE SEVRAGE DE LA PRESSION POSITIVE CONTINUE.....	32
1. <i>La problématique du sevrage de la Pression Positive Continue</i> .....	32
2. <i>Méthodes de sevrage</i> .....	33
3. <i>Quand initier le sevrage ?</i> .....	37
4. <i>Intérêt de critères de stabilité pour initier le sevrage</i> .....	39
C. INTRODUCTION DU CONCEPT DÉVELOPPEMENTAL AU PROCESSUS DE SEVRAGE .....	40
<b>III. PROJET D'ETUDE : FASPAP.....</b>	<b>43</b>
A. OBJECTIF PRINCIPAL .....	43
B. MATÉRIEL ET MÉTHODES .....	43
1. <i>Type d'étude</i> .....	43
2. <i>Critère de jugement principal</i> .....	44
3. <i>Populations et échantillonnage</i> .....	45
4. <i>Description du protocole de sevrage</i> .....	45
5. <i>Principales étapes expérimentales</i> .....	47
6. <i>Objectif et critères secondaires</i> .....	49
7. <i>Variables étudiées</i> :.....	49
8. <i>Calcul du nombre de sujets nécessaires</i> .....	54
9. <i>Durée prévisionnelle de recrutement</i> .....	54
10. <i>Modalités d'analyse des résultats</i> .....	54
11. <i>Autorisations réglementaires</i> .....	55
12. <i>Demande de financements</i> .....	56
C. PREMIERS PATIENTS INCLUS.....	57
1. <i>Description des résultats</i> .....	57
2. <i>Comparaison avec la littérature</i> .....	59
<b>IV. PERSPECTIVES DU PROJET .....</b>	<b>60</b>
A. ÉTABLIR UN SCORE DE SEVRAGE .....	60
1. <i>Origine du projet</i> .....	60
2. <i>Le score en pratique</i> .....	61
3. <i>Pourquoi un score ?</i> .....	62
B. RETOMBÉES ATTENDUES .....	64
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>65</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>67</b>
<b>ANNEXES.....</b>	<b>68</b>

## **REMERCIEMENTS**

**Au Dr Chevallier** : Merci Marie de m'avoir proposé ce travail et si bien accompagnée. Un immense merci pour ton aide et ton enthousiasme. Merci de m'avoir transmis le goût de la néonatalogie, ton intérêt pour la recherche, et de m'avoir entraînée dans tes pas à Québec!

**Au Dr Epiard** : Merci Chloé d'avoir embarqué dans le projet, pour ta disponibilité et ton aide sur le « terrain ». Et bien sûr pour ta sympathie au quotidien. Ce sera un plaisir de faire mon assistantat à tes côtés.

**Au Dr Mortamet** : Merci Guillaume d'avoir accepté de faire partie du jury. Pour ton apprentissage en réanimation pédiatrique, c'est toujours facile et sympathique de travailler ensemble.

**Au Dr Rubio** : Merci Amandine de faire partie du jury et de nous avoir aidé dans les débuts du projet. Merci pour ta gentillesse toujours au rendez-vous.

**Au Pr Debillon**, merci de me faire l'honneur de présider le jury. Merci pour votre soutien dans ce projet de recherche et dans ma formation en néonatalogie. Merci pour votre accompagnement durant l'internat et enfin de votre confiance.

**Au Pr Pépin**, merci d'avoir accepté avec enthousiasme de faire partie du jury.

**Au Dr Audéoud**, merci Fred tu es à l'initiative du projet. Merci pour ton apprentissage bienveillant et de m'avoir fait découvrir une part de la néonatalogie.

**Au Dr Pin**, merci Isabelle pour votre soutien dans ce projet, et votre aide rigoureuse au dossier de demande de fonds.

Merci à **l'équipe médicale et infirmière de néonatalogie de Grenoble**. C'est toujours un plaisir de travailler ensemble, merci pour tout l'enseignement que vous m'avez transmis. Un grand merci également pour votre participation au travail de recherche.

Merci à **tous les médecins** qui ont jalonné mon internat et m'ont tant appris, Julie, Delphine, Cécile, Eglantine... en PP ; Isabelle, Amélie, Armelle, Anne, Murielle, Morgane, Guillaume, Valérie... en réa ; Claire, Isabelle, Michel, Jean-Louis en ambulatoire ; Chloé, Marie, Leila, Fred,

Fabrice, Valérie, Catherine, Maya... en néo ; ainsi que les équipes de pédiatrie d'Annecy et Chambéry qui m'ont accompagnée dans mes débuts.

**Au Dr Hullo**, merci Eglantine pour ces bons moments passés ensemble en réa, en PP ou au violon! Merci pour ton accompagnement et tout ce que tu m'as appris. Et quel soutien dans les démarches pour mon stage à Québec face à l'adversité administrative canadienne!

**Blandine**, merci pour ton implication dans le projet, et ton aide précieuse pour la logistique. Quel plaisir ce sera de faire mon assistanat avec toi !

A toute **l'équipe de l'UNN de Québec** pour ce dernier semestre d'interne, c'était un plaisir d'avoir travaillé avec vous, merci pour votre accueil et tout ce que j'ai pu apprendre.

Merci à **Sam et Marie**, pour ces bons moments passés ensemble, pour votre soutien dans la dernière ligne droite, chacun pris dans nos « travaux ». J'espère que l'on se retrouvera au Massif ;)

Merci à tous les « gueux » qui sont passés par Corenc, quelle joie d'avoir partagé ensemble ces moments de vie. Merci pour votre soutien indéfectible! Béné, Jean, Amo, Mélissa, Virginie, Alex, Myriam, Pierre, Enora, Nedjma ;) et bienvenue à Nobu!

Un autre clin d'oeil spécial à la coloc du 106, les lyonnais! Boris, Brice, Florian, Enzo, Amo, Charlotte, Marion! Et à Anna et Pierrot, jamais bien loin. Mes compères de l'externat, une amitié qui dure!

Un grand merci à « La promo de pédia »: matelot, peter pan, mère langouste, maman sarah, mama africa, la hautaine qu'on aime, la martinod', mymy ;) Merci d'avoir fait ensemble ce parcours, quel plaisir d'être à vos côtés.

Merci à ma famille et mes parents pour votre soutien, votre patience et vos encouragements! Pour ces bons moments de réconfort en famille au ski, en montagne, autour d'une fondue ou d'une belotte...

Merci Lisa pour ta relecture avisée. Mais surtout pour tout ton soutien de grande soeur!

Merci Baptiste le frérot, pour ces moments partagés sur les trails ou sur les pistes.

Et Amo bien sûr, pour tout ton amour!

## Abréviations

AA : Air Ambient

AC : Age Corrigé

AMBU : Air Bag Mask Unit

APIB : Assesment of Preterm Infants Behavior

BDP : BronchoDysplasie Pulmonaire

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CHUGA : CHU Grenoble-Alpes

CICADA : CeasIng CPAP At standarD citeriA

CNRS : Centre National de la Recherche Scientifique

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

CRIB : Clinical Risk Index for Babies

EDIN : Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né

ES : Echec Sevrage

FIO<sub>2</sub> : Fraction Inspirée d'Oxygène

GA : Gestational Age

LNBD : Lunettes Nasales à Bas Débit

LNHD : Lunettes Nasales à Haut Débit

NBAS : Neonatal Behavioral Assessment Scale

NIDCAP : Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program

PAG : Petit pour l'Age Gestationnel

PEP : Pression Expiratoire Positive

PPC : Pression Positive Continue

RS : Réussite Sevrage

SA : Semaines d'Aménorrhée

SNAP : Score of Neonatal Acute Physiology

SDR : Syndrome de Détresse Respiratoire

UMR : Unité Mixte de Recherche

TIMC : Technique de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité

VNI : Ventilation Non Invasive

**Julia DOUTAU**

**Protocole d'étude d'une cohorte prospective sur les facteurs associés au sevrage de la pression positive continue chez l'enfant prématuré né avant 32 semaines d'aménorrhée : FASPAP**

**RESUME**

**Contexte:** La PPC (Pression Positive Continue) est le principal support respiratoire utilisé chez l'enfant prématuré né avant 32 semaines d'aménorrhée (SA). Toutefois la question de son sevrage reste ouverte. D'après la littérature, il est nécessaire de définir des critères cliniques de stabilité cardio-respiratoire permettant de sevrer la PPC. D'autre part, les acquisitions développementales (tétées, périodes d'éveil) semblent interagir avec sa stabilité cardio-respiratoire. Il est donc important d'intégrer ces notions développementales au processus de sevrage.

**Objectifs:** Etudier les facteurs objectifs cliniques cardio-respiratoires et développementaux associés à la réussite du sevrage de la PPC chez l'enfant né avant 32 SA.

**Matériel et Méthodes:** Une étude de cohorte prospective a débuté en mai 2018 au centre hospitalier universitaire (CHU) de Grenoble et sera étendue au CHU de St Etienne si le projet est financé. Environ 375 enfants nés avant 32 SA et sous PPC depuis 7 jours et plus seront inclus. Le sevrage se fait selon un protocole standardisé. Le critère de jugement principal est la réussite du sevrage soit l'absence de retour en PPC durant les 7 jours suivant le sevrage. Les caractéristiques anté et post-natales ainsi que des données cardio-respiratoires et neuro-développementales au moment du sevrage sont recueillies.

**Perspectives:** Les facteurs associés à la réussite du sevrage identifiés dans cette étude seront intégrés dans un score permettant de définir le moment optimal pour débiter le sevrage de la PPC. Le score de sevrage pourra être utilisé dans la pratique quotidienne du néonatalogue afin de permettre un sevrage objectif, individualisé et centré sur l'enfant.

**Mots Clés :** Sevrage pression positive continue, prématurité, développement, score.

**Filières :** Pédiatrie, néonatalogie.

**Protocol presentation of a prospective cohort study: define factors affecting the success of weaning of nasal continuous positive airway pressure in neonates borned at gestational age of  $\leq 32$  weeks : FASPAP**

**ABSTRACT**

**Background:** Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) is widely used as respiratory support in the care of preterm infants. While CPAP use and benefits have been elucidated, the best moment for weaning CPAP remains unknown. Stability criteria prior to attempt to withdraw CPAP needs to be established. We hypothesize that the neurodevelopmental competences (suction, awakeness) interact with the cardiorespiratory stability according clinicians. It is also important to include developmentally supportive approach in strategies to withdraw CPAP.

**Objective:** To define objective cardiorespiratory and neurodevelopmental factors affecting the success of weaning of CPAP in neonates borned at  $\leq 32$  weeks of GA (gestational age).

**Study design:** Since May 2018 a prospective cohort is conducted on preterm infants borned at GA of  $\leq 32$  weeks of GA at Grenoble's Children Hospital and will be probably extended at St Etienne's Children Hospital. About 375 infants requiring at least 7 days on CPAP will be enrolled. CPAP weaning method is standardized. The primary outcome is the success of CPAP weaning, defined by the discontinuation of CPAP for 7 days. Antenatal, postnatal characteristics and cardiorespiratory, neurodevelopmental variables at the time of weaning are collected.

**Perspective:** Criteria identified for readiness for CPAP weaning will be used to derive a score. It would help the neonatologist to define the timing to initiate CPAP weaning, in aim to provide an objective, individualized and child centered weaning.

## **I. INTRODUCTION**

La PPC (Pression Positive Continue) est le principal support respiratoire utilisé quotidiennement chez l'enfant prématuré né avant 32 semaines d'aménorrhée (SA). Les principes d'utilisation et les bénéfices de la PPC sont maintenant bien connus, nous les détaillerons dans la première partie. La question de son sevrage reste toutefois ouverte : quand et comment ? De nombreux essais contrôlés randomisés sur la méthode de sevrage n'ont pour l'instant pas permis de définir la meilleure méthode. Définir le bon moment pour débiter le sevrage a fait l'objet de peu d'étude. Dans la plupart des unités de soins néonataux, l'initiation du sevrage de la PPC n'est pas protocolisée et repose sur une évaluation subjective. Il est donc indiqué de définir des critères cliniques de stabilité cardio-respiratoire permettant de sevrer la PPC. D'autre part, le sevrage du support respiratoire intervient dans une évolution globale de l'enfant prématuré. Nous supposons que les acquisitions développementales (éveil, tété, régulation motrice) interagissent avec la stabilité cardiorespiratoire. Nous souhaitons intégrer la notion de stabilité développementale au processus de sevrage de la PPC, les enfants nés avant 32 SA requérant une attention particulière à l'acquisition et au soutien de leur développement. En effet, l'enfant peut être stable au repos sur le plan respiratoire mais encore fragile lors des moments de soins, du bain etc, ce qui pourrait rapidement aboutir à l'échec du sevrage de la PPC. Nous aborderons la question du sevrage de la PPC dans une seconde partie. Puis, en troisième partie nous présenterons notre projet de recherche. Au travers une étude de cohorte prospective, nous souhaitons ainsi étudier les facteurs objectifs cliniques cardio-respiratoires et les facteurs développementaux (compétence aux tétés, éveil lors des soins...) associés à la réussite ou non du sevrage de la PPC chez l'enfant prématuré né avant 32 SA. Grâce à ces critères objectivés scientifiquement, nous construirons dans un second temps un score permettant de définir le moment optimal pour débiter le sevrage de la PPC. Un score de sevrage centré sur l'enfant nous semble intéressant pour aider les cliniciens à sevrer plus vite et mieux ce support ventilatoire. Ceci sera l'objet de notre quatrième et dernière partie.

## **II. REVUE DE LA LITTÉRATURE**

### **A. La Pression Positive Continue en néonatalogie**

#### **1. La prématurité**

La prématurité se définit par une naissance avant 37 SA.<sup>1</sup> La prématurité tardive concerne les enfants nés avant 36 SA révolues, la prématurité modérée les enfants nés avant 34 SA (32 SA à 33 SA + 6 jours), la grande prématurité concerne les enfants nés avant 32 SA (28 SA à 31 SA + 6 jours), la très grande prématurité les enfants nés avant 28 SA et enfin l'extrême prématurité les enfants nés avant 26 SA.<sup>1</sup> Environ 15 % des naissances prématurées surviennent entre 28 et 31 SA, et 5 % avant 28 SA.<sup>2</sup> Le taux de prématurité en France en 2016 était de 7.5%.<sup>3</sup> Une des principales comorbidités est représentée par la bronchodysplasie pulmonaire (BDP), définie par la persistance de besoin en oxygène à 28 jours de vie, avec 3 niveaux de sévérité selon le support respiratoire à 36 semaines d'âge corrigé.<sup>4</sup> L'incidence de la BDP est inversement proportionnelle au terme de naissance, 16% des enfants nés avant 32 SA sont bronchodysplasiques.<sup>4</sup> La physiopathologie de la BDP est complexe. Des facteurs anténataux et postnataux initient des réactions pro et anti inflammatoires en chaîne agressant le poumon immature et affectant l'alvéolisation et l'angiogenèse pulmonaire.<sup>5</sup>

## **2. La Pression Positive Continue : définition**

La PPC, appelée Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) en anglais, correspond à l'application d'une pression nasale positive constante (supérieure à la pression atmosphérique) durant l'inspiration et l'expiration en soutien d'une respiration spontanée.<sup>6</sup> Selon les auteurs, la PPC est considérée comme une forme de ventilation non invasive (VNI) simple. D'autres réservent l'appellation VNI aux supports ventilatoires délivrant une pression positive continue durant le cycle respiratoire additionnant une augmentation phasique de pression synchronisée ou non, à travers une interface nasale sans tube endotrachéal.<sup>7</sup> Nous pouvons donc distinguer les formes de VNI simple comme la PPC et les formes de VNI biphasique, que l'on retrouve respectivement sous le terme de « single level » ou « bilevel support » en littérature anglo-saxonne.

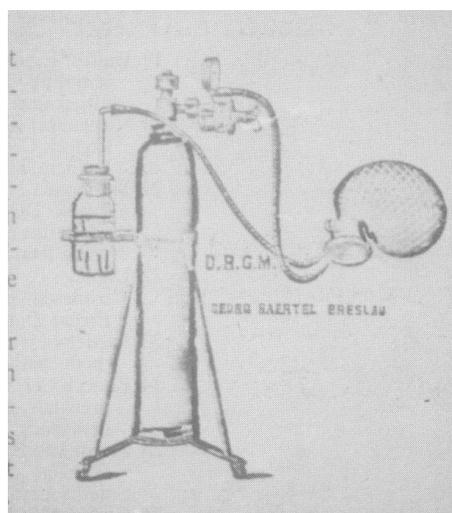
### **3. Historique de la Pression Positive Continue**

La première description d'un équivalent de PPC remonte en 1914 par le Dr Von Reuss décrivant l'utilisation d'un « overpressure apparatus » pour la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire (SDR) du nouveau-né. Il s'agissait d'un système composé d'une source d'oxygène reliée à un masque facial dont la branche expiratoire était immergée à une profondeur d'eau selon la pression souhaitée.<sup>6,9</sup> **(Figure 1)**

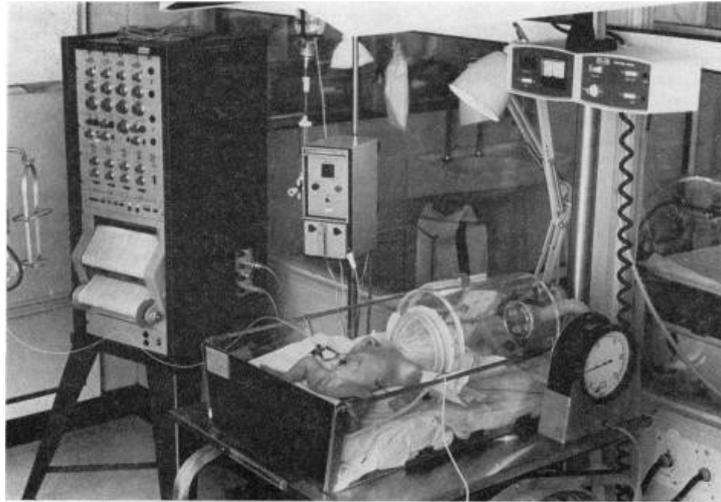
Au début des années 1970, Gregory CA décrivait un système de PPC appliquée via une « head box ». Elle est utilisée avec succès dans le SDR du nouveau-né permettant de diminuer la mortalité de manière significative de 35-55 % à 15-20 %.<sup>6,10,11</sup> **(Figure 2)**

Peu de temps après, Kattwinkel et al décrivaient l'utilisation d'une PPC appliquée via des canules nasales et une pièce en T dans la prise en charge du SDR permettant d'éviter à plus de 50 % des enfants traités le recours à la ventilation mécanique.<sup>6</sup> **(Figure 3)**

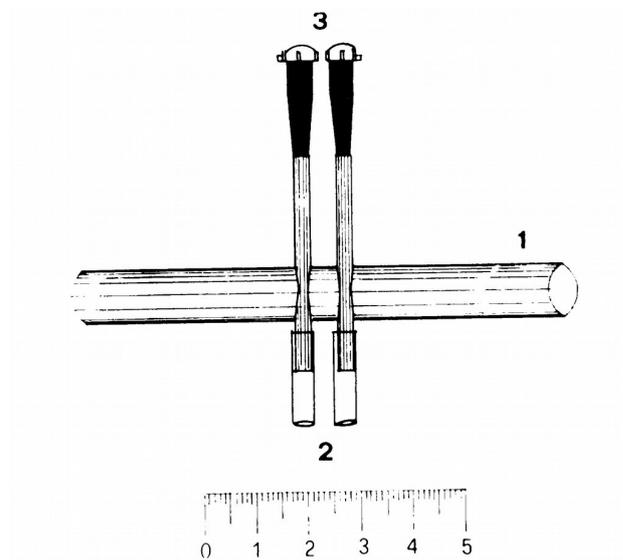
**Figure 1: VonTiegel's «over-pressureapparatus» (1911)<sup>9</sup>**



**Figure 2: Gregory box.**<sup>10</sup>



**Figure 3: 1ères canules nasales**<sup>10</sup>



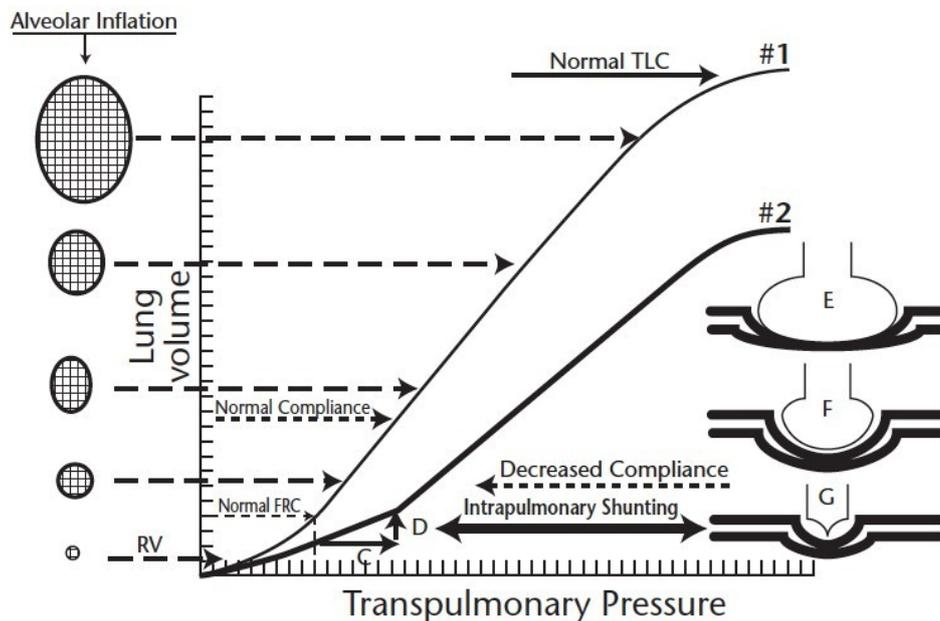
*FIG.—Schematic representation of the twin nose cannula. The larger cross cannula (1) is connected to the continuous positive airway pressure (CPAP) circuit. The silastic tips (2) are introduced into the infant's nares. The stoppers (3) can be removed for nasopharyngeal suction or for measurements of inspired oxygen concentrations.*

#### 4. Principe physiopathologique de la Pression Positive Continue

L'efficacité de la PPC repose sur le maintien d'une pression expiratoire positive (PEP), réduisant ainsi le collapsus alvéolaire et augmentant de façon passive le volume en fin d'expiration.<sup>6,7,12</sup> L'enfant prématuré est sujet au dérecrutement alvéolaire par une diminution de sa capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) proche de sa pression de fermeture des alvéoles. Ce phénomène est secondaire au déficit qualitatif et quantitatif en surfactant, et à une compliance pariétale thoracique élevée qui ne permet pas de lutter contre la rétraction pulmonaire.<sup>13</sup> Le collapsus de certains territoires pulmonaires aboutit à un shunt intrapulmonaire. **(Figure 4)** La PPC permettrait d'éviter la fermeture des voies aériennes, et éviterait la chute de la CRF et les atelectasies.<sup>7,14,15</sup> Le maintien de la CRF et la prévention de la fermeture des alvéoles permettraient d'améliorer la compliance pulmonaire et donc de diminuer le travail ventilatoire.<sup>13-15</sup> **(Figure 5)** L'amélioration du travail respiratoire entraîne une augmentation du volume courant et une diminution de l'asynchronisme thoraco-abdominal.<sup>13,14,16</sup> La prévention du dérecrutement alvéolaire permettrait de limiter le shunt intrapulmonaire en optimisant le rapport ventilation-perfusion.<sup>13,17</sup> La PPC permet ainsi une meilleure oxygénation.<sup>11-13,17</sup> La diminution des résistances des voies aériennes supérieures sous PPC permet de limiter la part obstructive des apnées.<sup>18,19</sup> En améliorant la CRF et l'oxygénation, la PPC permet de diminuer la respiration périodique et les apnées.<sup>18,20,21</sup> La PPC aide également à la maturation et la croissance pulmonaire<sup>22</sup> et aurait un effet protecteur contre la BDP.<sup>6</sup>

**Figure 4 : représentation de la compliance pulmonaire moindre chez l'enfant prématuré (courbe 2) avec diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle et du rapport ventilation / perfusion.<sup>13</sup>**

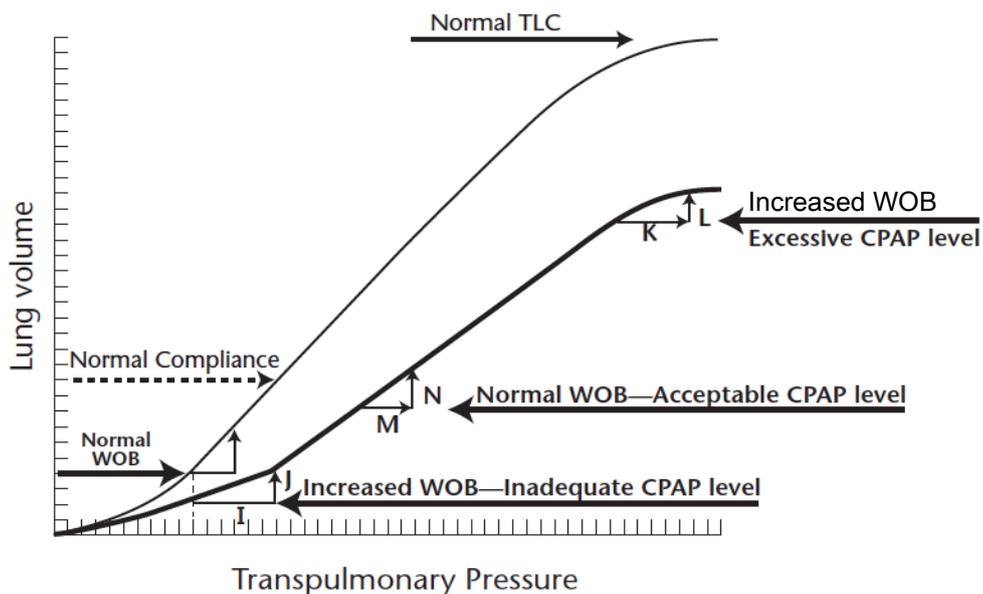
3d. Representation of the effect of reduced lung compliance on both FRC and  $V/Q$  matching compared with normal compliance. The reduced FRC implies a lower resting lung volume at end-exhalation. Perfusion to the lung persists during the expiratory phase of ventilation. A reduction in lung compliance, as occurs with prematurity, is associated with increased intrapulmonary shunting of blood past nonventilated or poorly ventilated alveoli, resulting in hypoxemia.



TLC = total lung capacity, FRC = functional residual capacity, WOB = work of breathing

**Figure 5 : Amélioration de la compliance pulmonaire et ainsi réduction du travail respiratoire grâce à la PPC (M,N). Effets néfastes d'une PPC trop importante avec surdistension pulmonaire (K,L) et d'une PPC trop faible (I,J) <sup>13</sup>**

Inadequate CPAP levels (lung underinflation) require large transpulmonary pressure changes (I) for the infant to obtain an acceptable tidal volume (J). Excessive CPAP levels (lung overdilation) create a similar increase in the P-V work relationship (K, L). An appropriate level of CPAP restores the P-V work relationship back toward normal so that a normal inspiratory effort (M) produces an acceptable tidal volume (N).



WOB = work of breathing, TLC = total lung capacity

## **5. Indications de la Pression Positive Continue**

La ventilation par PPC est un des principaux supports respiratoires utilisés quotidiennement chez l'enfant prématuré né avant 32 SA.<sup>23</sup> Elle a transformé la prise en charge des nouveau-nés prématurés en détresse respiratoire à la naissance, avec plus de 85% des enfants prématurés nés avant 32SA nécessitant un support ventilatoire par PPC.<sup>24</sup> De manière générale, la PPC a transformé le pronostic des nouveau-nés prématurés en diminuant la morbidité pulmonaire et extra pulmonaire liées à la ventilation invasive.<sup>25-27</sup>

La PPC est utilisée afin de réaliser un recrutement alvéolaire face à une pathologie respiratoire entraînant un phénomène d'atélectasie ou de comblement alvéolaire liquidien. En néonatalogie, les indications de la PPC sont donc principalement : la maladie des membranes hyalines,<sup>27,28</sup> le syndrome apnéique du prématuré avec une action mécanique et possiblement centrale en stimulant la respiration,<sup>18,20,29-31</sup> en relai de la ventilation mécanique en phase aiguë ou chronique,<sup>32-34</sup> mais aussi en cas d'inhalation de liquide méconial ou de liquide clair, d'hémorragie alvéolaire, de cardiopathie.

### **➤ La PPC en première intention :**

La PPC est utilisée en première intention dans le SDR en alternative à l'intubation. Elle semble diminuer le recours à la ventilation mécanique, au surfactant, et l'incidence de la BDP.<sup>35</sup>

L'étude COIN, étudiant la mise sous PPC à 8 cmH<sub>2</sub>O versus intubation et ventilation à la naissance, retrouvait une diminution de l'oxygénothérapie à 28 jours et de la durée de ventilation mécanique sans différence sur la BDP ou mortalité à 36 SA, en faveur de la PPC.<sup>36</sup> L'étude SUPPORT, étudiant l'intubation et surfactant prophylactique versus PPC à 5 cmH<sub>2</sub>O à la naissance ne retrouvait pas de différence sur la mortalité ou la BDP mais le groupe PPC avait une durée en ventilation mécanique moindre, et nécessitait moins de corticothérapies postnatales.<sup>37</sup> L'étude CURPAP, étudiant le surfactant prophylactique puis PPC versus PPC précoce puis surfactant au

besoin, ne retrouvait pas de différence sur le besoin de ventilation mécanique à 5 jours.<sup>38</sup> Une méta-analyse Cochrane de 2016 sur l'utilisation précoce de la PPC versus ventilation mécanique avec ou sans surfactant prophylactique retrouvait une diminution du recours à la ventilation mécanique, au surfactant et à l'incidence de la BDP en faveur de la PPC.<sup>39</sup>

➤ **La PPC dans le syndrome apnéique de l'enfant prématuré :**

La PPC entre 4 à 6 cmH<sub>2</sub>O a prouvé son efficacité et sa sécurité dans la prise en charge des apnées du prématuré. En délivrant une pression positive continue, elle prévient le collapsus pharyngé et le collapsus alvéolaire. Ainsi elle réduit la part obstructive du syndrome apnéique, quand à la part centrale son rôle reste à démontrer.<sup>20,31</sup>

➤ **La PPC en relai de la ventilation mécanique :**

La PPC prévient l'échec d'extubation en diminuant l'oxygénodépendance, les apnées et le travail respiratoire. Deux essais contrôlés randomisés retrouvaient un taux d'échec significativement inférieur avec la PPC en relai de l'extubation.<sup>32,33</sup> De même, une méta-analyse Cochrane retrouvait un bénéfice à la PPC pour prévenir l'échec d'extubation avec un relai en PPC à au moins 5 cmH<sub>2</sub>O.<sup>34</sup>

## **6. Dispositifs utilisés**

Les dispositifs permettant de générer la PPC se composent d'une source d'air et d'oxygène humidifiés et réchauffés, d'un générateur de pression, du circuit patient et enfin de l'interface nasale. La pression expiratoire positive (PEP) peut être générée de différentes manières. Traditionnellement, l'on distingue les dispositifs selon le mode de régulation du débit pour générer la PEP. Il est donc décrit des dispositifs à débit constant ou à débit variable, bien que leur fonctionnement pour délivrer une PEP implique parfois des mécanismes associés. La PEP moyenne administrée est de 5cmH<sub>2</sub>O, pouvant aller jusqu'à 8 cmH<sub>2</sub>O.<sup>40</sup>

### **➤ Dispositif à débit constant :**

Les dispositifs à débit constant génèrent un flux continu et adaptent la PEP selon différentes techniques.

Les ventilateurs ajustent la PEP au moyen d'une valve expiratoire mobile, toutefois certains respirateurs peuvent également varier le débit. Le niveau de PEP délivré est mesuré et maintenu de manière constante autant que possible.<sup>6</sup>

La « bubble CPAP » est un système de PPC dont la PEP est obtenue par l'immersion de la branche expiratoire à une certaine profondeur selon la PEP souhaitée. Le débit est réglé par le clinicien, la machine ne peut faire varier le débit pour adapter la PEP. Si la PEP souhaitée est élevée, le débit sera également augmenté afin de maintenir le « bubbling ». <sup>6,7</sup> **(Figure 7)**

### **➤ Dispositifs à débit variable :**

Les PPC à débit variable réfèrent à un contrôle fluïdique du flux d'air avec un système de valve non mobile, via un circuit et un injecteur spécifique, permettant de délivrer une PEP. La PEP varie principalement selon le débit réglé par le clinicien. Bien que les dispositifs fluïdiques fonctionnent à

un débit préréglé, ils sont considérés comme des dispositifs à débits variables car leur fonctionnement autorise au patient un flux d'air plus important pour maintenir la PEP si besoin.<sup>6</sup> L'Infant Flow® est un des principaux générateurs de PPC utilisant un contrôle fluidique, c'est le plus utilisé. Le débit d'air est accéléré dans un petit tube inspiratoire jusqu'à l'injecteur spécifique qu'il atteint selon un certain angle, rendant alors le flux d'air « instable » puis se dirige dans la direction offrant le moins de résistance. A l'inspiration, le flux est orienté alors vers le patient et en entrant dans l'interface nasale et les voies aériennes il est ralenti : l'énergie cinétique du flux d'air est convertie en pression selon le principe de Bernouilli et l'effet Venturi.<sup>6,7</sup> Un débit à 8L/min permet de maintenir une PEP à 5 cmH<sub>2</sub>O. Pendant l'inspiration si le débit requis par l'effort respiratoire du patient est supérieur à celui délivré par l'infant flow, un flux peut être redirigé au patient depuis le circuit expiratoire grâce à l'injecteur spécifique et à l'effet Coanda. A l'expiration, la pression exercée par l'effort respiratoire du patient dans la cavité nasale redirige le flux d'air arrivant de l'injecteur vers la branche expiratoire, ce qui permet au patient d'expirer tout en maintenant une PEP.<sup>6</sup> **(Figures 8-9-12-13)**

➤ **L'interface nasale :**

La PPC peut être appliquée par l'intermédiaire de canules bi-nasales courtes, de canules nasopharyngées ou d'un masque nasal.<sup>35</sup> Les canules bi-nasales courtes offrent moins de résistance,<sup>41</sup> permettent une diminution du travail respiratoire comparées aux canules nasopharyngées et préviennent mieux l'échec d'extubation.<sup>35,42</sup> Théoriquement, le masque nasal ne présente pas le désavantage de réduire le diamètre interne des narines, mais le bénéfice clinique n'est pas démontré.<sup>6</sup> Il n'y a pas de différence entre le masque et les canules bi-nasales courtes en terme de lésion ou de déformation nasale, la durée de la PPC plus que l'interface nasale serait reliée à ces effets secondaires.<sup>35</sup> **(Figures 10-11)**

➤ **Lunettes nasales à haut débit :**

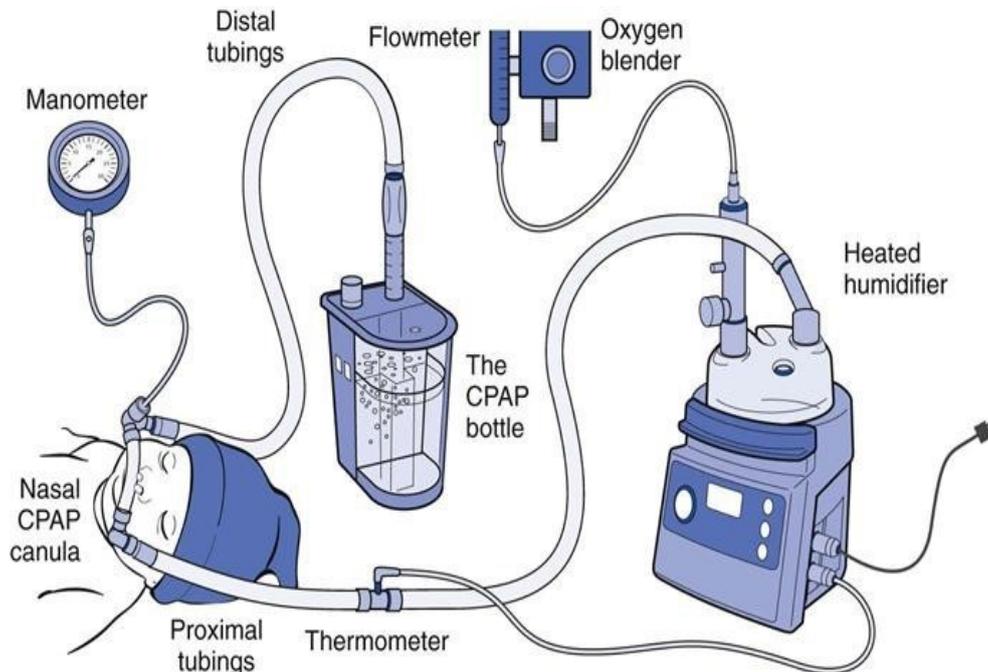
Les lunettes nasales à haut débit (2 à 8L-min) permettent également de délivrer une PEP qui n'est toutefois pas mesurable.<sup>7</sup> Ce dispositif est moins utilisé en première intention que ceux décrits précédemment, les études ne permettant pas d'établir une efficacité au moins équivalente aux autres dispositifs.<sup>43,44</sup>

➤ **Quel dispositif utiliser ?**

Les études comparant surtout l'infant flow et la bubble cpap ne permettent pas de conclure à la supériorité de l'un d'entre eux. Quelques études seraient en faveur de générateurs à débit variable de type « Infant flow».<sup>15,45</sup> Il permettrait un meilleur recrutement alvéolaire, une diminution du travail respiratoire, une diminution de la durée d'oxygénothérapie.<sup>6,7</sup>

Toutefois, la bubble CPAP conserve un intérêt. L'unité néonatale de Columbia qui l'a en majeure partie développée et l'utilise comme support respiratoire initial en première intention avec une logique d'hypercapnie permissive se démarque d'autres unités néonatales américaines par son faible taux de BDP. Une des hypothèses repose sur l'amélioration de la ventilation indépendamment de la PPC par un effet propre du bullage. Les essais contrôlés randomisés comparant l'infant flow et la bubble CPAP en relai de l'extubation ne permettent pas de confirmer ces résultats.<sup>6,7,46-48</sup>

**Figure 7: la bubble CPAP**



D'après <https://thoracickey.com/neonatal-and-pediatric-mechanical-ventilation/>



D'après <https://www.fphcare.com/en-ca/products/bubble-cpap-system/>

**Figure 8: l'infant flow**



D'après <http://www.medplan.hu/en/InfantFlowSiPAPEN>

**Figure 9, Enfant prématuré avec CPAP nasale**



D'après <https://www.inspiration-healthcare.com/downloads/brochure-62.pdf>

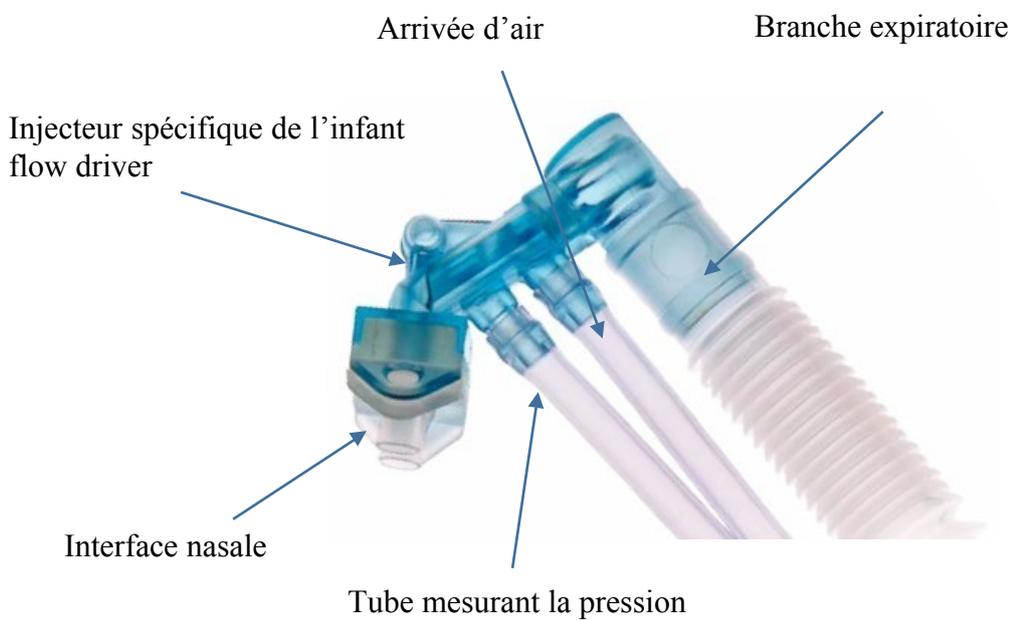
**Figure 10 : les canules nasales<sup>6</sup>**



**Figure 11 : le masque nasal<sup>6</sup>**

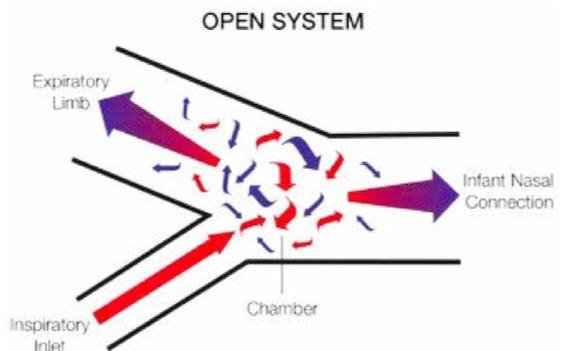


**Figure 12: Injecteur spécifique de l'infant flow**

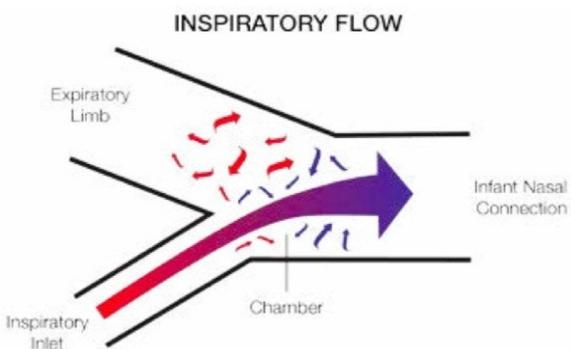


D'après [http://www.sle.co.uk/files/library/files/products/brochures/SLE1000\\_nCPAP\\_Generator\\_brochure.pdf](http://www.sle.co.uk/files/library/files/products/brochures/SLE1000_nCPAP_Generator_brochure.pdf)

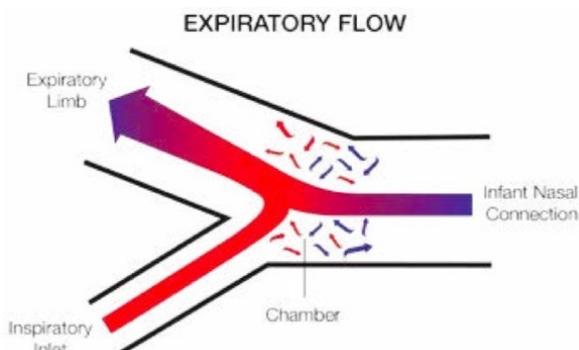
**Figure 13 :** Générateur de flux spécifique de l'infant flow et dynamique du flux d'air pendant l'inspiration et l'expiration.



Accélération du flux d'air dans le tube inspiratoire et arrivée dans la chambre selon un certain angle, rendant le flux instable qui se dirige alors vers la voie offrant le moins de résistance.



Orientation du flux d'air vers le bébé à l'inspiration.



En fin d'inspiration, le flux se retourne et est dirigé vers la branche expiratoire, facilitant ainsi l'effort expiratoire du bébé, en maintenant la PEP.

La branche expiratoire agit également comme un réservoir permettant au bébé d'inspirer un plus grand volume au besoin.

## **7. Inconvénients de la Pression Positive Continue**

La survenue d'escarres nasales ou de déformations nasales en cas d'utilisation prolongée ou d'installation inappropriée, plus rares de nos jours, peut atteindre 20 % des prématurés pesant moins de 1550g.<sup>49</sup> La PPC demande des temps de soins infirmiers importants pour son installation et la prévention des escarres.<sup>58</sup>

La PPC peut présenter un sur risque de pneumothorax. L'étude COIN, essai contrôlé randomisé comparant la PPC versus l'intubation en première intention de la prise en charge du SDR à la naissance chez les enfants prématurés de 25 à 29 SA, retrouvait plus de pneumothorax dans le groupe PPC de manière significative. Les pneumothorax survenaient dans les 3 premiers jours de vie. Toutefois la durée du support ventilatoire restait inférieure dans le groupe PPC, il n'était pas spécifié la proportion de pneumothorax ayant dû être drainée.<sup>36,50</sup>

Par ailleurs, la PPC génère un environnement bruyant, continu, dans la chambre du bébé. Des études ont enregistré des niveaux sonores moyens entre 74 et 88.6 dB.<sup>52</sup> Or, nous savons maintenant que le bruit limite les capacités sensorielles et d'apprentissage des enfants prématurés.<sup>53</sup> La PPC pourrait également limiter l'apprentissages des tétées.<sup>51</sup>

L'observation des prématurés nous suggèrent que la PPC peut être inconfortable pour certains. Une étude comparant les prématurés avec PPC et sans PPC montre des scores d'inconfort et des pressions artérielles plus élevés chez les prématurés sous PPC.<sup>54</sup>

Enfin, l'utilisation de la PPC représente un coût financier important.<sup>55</sup>

Toutes ces raisons nous poussent à en limiter la durée et à définir un moment et une méthode optimale de sevrage. Pour limiter le recours à la PPC, certaines équipes utilisent l'oxygénothérapie haut débit, autrement appelée lunettes nasales à haut débit (LNHD), comme relai à l'extubation ou comme support ventilatoire premier. Cependant, son efficacité n'est pas encore aussi largement démontrée que pour la PPC. Deux essais contrôlés randomisés multicentriques comparant la PPC et

les LNHD en première intention ou en relai d'extubation retrouvaient de manière significative plus d'échecs ventilatoires avec les LNHD.<sup>43,44</sup>

## **B. Le sevrage de la Pression Positive Continue**

### **1. La problématique du sevrage de la Pression Positive Continue**

Comme nous l'avons vu, les principes d'utilisation, les bénéfices et les risques de la PPC sont maintenant bien connus. Toutefois, la question de son sevrage est largement débattue. A partir de quand un enfant est-il prêt à être sevré de sa PPC ? De quelle manière faut-il effectuer le sevrage ? Une enquête de pratique en Angleterre montrait que seulement 6% des unités de soins intensifs suivaient un protocole de sevrage de la PPC, bien que 85 % en souhaiteraient un.<sup>56</sup> De même, une enquête australienne soulignait la diversité des pratiques. L'absence de preuves reliées aux méthodes de sevrage utilisées était rapportée par plus de 56 % des praticiens. La stratégie de sevrage était adaptée à la situation clinique dans 85 % des cas. Au moins 48 % des praticiens utilisaient une méthode de sevrage en alternance, 79 % pour des bébés prématurés « chroniques ». Environ 50 % des néonatalogues sevreraient d'abord la pression avant d'arrêter la PPC.<sup>23</sup> Enfin, une enquête de pratique allemande de 2018 retrouvait que 80 % des unités ne suivaient pas de protocoles de sevrage précis. Dans 53 % des unités, le sevrage était débuté sur une décision conjointe entre infirmière et médecin. 98 % des unités sevreraient d'abord le niveau de PPC puis 70 % utilisaient une stratégie d'alternance, 63 % des unités avaient recours aux LNHD lors du processus de sevrage.<sup>57</sup>

L'arrêt du support ventilatoire par PPC est donc une des problématiques actuelles des unités de néonatalogie. La diversité des pratiques résulte de l'absence de preuves évidentes dans la littérature. Dans la revue Cochrane de Jardine et al sur le sevrage de la PPC, les auteurs concluaient à la nécessité d'établir de meilleures stratégies de sevrage : « Further research is required into the best methods for withdrawal on CPAP and to which subgroups these apply. (...) Clear criteria for the definition of stability prior to attempting to withdraw CPAP (...) needs to be established. »<sup>58</sup>

## 2. Méthodes de sevrage

Différentes méthodes de sevrage ont été décrites dans la littérature. Le sevrage en un temps avec retrait de la PPC et relai en air ambiant (AA) ou relai avec un autre support respiratoire ; le sevrage graduel avec diminution progressive de la pression ; le sevrage en alternance avec relai de plages horaires décroissantes de PPC et de plages horaires croissantes d'AA ou d'un autre support ; le sevrage combinant ces différentes méthodes.<sup>59</sup> Plusieurs essais contrôlés randomisés ont comparé ces méthodes de sevrages, nous présentons les principaux ci-dessous.

En 2010 Todd et al ont comparé trois méthodes de sevrage dans un essai contrôlé randomisé multicentrique. Les enfants étaient nés à moins de 32 SA et devaient être cliniquement stables sous PPC à 4-6 cmH<sub>2</sub>O et la fraction inspirée d'oxygène (FIO<sub>2</sub>) devait être inférieure ou égale à 25 %.

-Première méthode : la PPC est arrêtée en un temps et relai en air ambiant.

-Deuxième méthode : alternance de PPC et d'air ambiant avec plages d'air ambiant progressivement croissantes de 1 à 2h toutes les 6h de PPC. Lorsque l'enfant est stable pendant 16h sans PPC, elle n'est pas remise.

-Troisième méthode : idem deuxième méthode mais alternance avec oxygène aux lunettes nasales  $\leq 0,5L/min$ .

Le critère de jugement principal était la durée de sevrage et la durée sous PPC. Entre 49 et 55 enfants étaient randomisés dans chaque groupe, avec une différence significative en faveur de la méthode 1 pour le critère de jugement principal.<sup>60</sup> Suite à cet essai clinique, l'équipe de recherche a développé la méthode CICADA ( CeasIng CPAP At standarD citeriA) correspondant à la méthode de sevrage numéro 1 décrite ci-dessus. Cette méthode est associée à des critères d'évaluation pour débiter le sevrage et des critères d'échec prédéfinis. Ces critères n'ont pas fait l'objet d'étude pour les valider.<sup>61</sup>

Une étude Cochrane réalisée par Jardine en 2011, suggérait une meilleure efficacité au sevrage par diminution progressive de la pression puis à l'arrêt complet de la PPC en un temps ; sans pour autant en apporter une preuve formelle.<sup>58</sup>

En 2011 Abdel-Hady et al ont comparé deux méthodes de sevrage dans un essai randomisé. Les enfants prématurés étaient nés après 27+6 SA. Les enfants étaient randomisés lorsqu'ils étaient stables en PPC à 5 cmH<sub>2</sub>O avec FiO<sub>2</sub> ≤ 30 %.

-Première méthode : la PPC était maintenue jusqu'à ce que la FiO<sub>2</sub> soit à 21 % pendant 24h puis relai en AA.

-Deuxième méthode : relai en LN à 2L /min jusqu'à ce que la FiO<sub>2</sub> soit à 21 % pendant 24h puis relai en AA.

30 enfants étaient inclus dans chaque groupe. Le critère de jugement principal était la durée d'oxygénothérapie qui était inférieure dans le groupe numéro 1 avec une durée de support respiratoire totale également inférieure.<sup>62</sup>

En 2013 Rastogi et al ont comparé deux méthodes de sevrage lors d'un essai randomisé. Les enfants étaient nés à moins de 32 SA et devaient être cliniquement stables depuis 48h sous PPC à 5 cmH<sub>2</sub>O et 21% de FiO<sub>2</sub>.

-Première méthode : la PPC est arrêtée en un temps, relai en air ambiant.

-Deuxième méthode : alternance de PPC et de plages d'air ambiant progressivement croissantes toutes les 48h pendant 4 jours, puis arrêt de la PPC.

Le critère de jugement principal était la réussite au premier essai, il n'y avait pas de différence significative sur le critère de jugement principal entre les 2 groupes, 28 enfants étaient randomisés dans chaque groupe.<sup>63</sup>

En 2014 Fernandez-Alvarez et al ont comparé dans un essai randomisé le sevrage de la PPC avec relai en LNHD ou en lunettes nasale bas débit (LNBD). Les enfants inclus étaient nés avant 28 SA et pesaient moins de 1250g. Le niveau de PPC était progressivement sevré jusque 4 cmH<sub>2</sub>O. Puis la PPC était soit sevrée en LNBD < 0,3L/min soit en LNHD à 8L/min. Le critère de jugement principal était le nombre de jours en PPC, la survenue de pneumothorax, de lésions nasales et la BDP (oxygénodépendance à 36SA). La durée sous PPC était significativement inférieure dans le groupe LNHD ainsi que la survenue de lésions nasales.<sup>55</sup>

En 2015 Tang et al ont comparé 4 méthodes de sevrage. Les enfants étaient nés à moins de 32 SA et devaient être cliniquement stables sous PPC  $\leq 5$  cmH<sub>2</sub>O ou stable sous n'importe quel niveau de pression et tolérer 6h d'arrêt de la PPC, FiO<sub>2</sub><25%.

-Première méthode : arrêt de la PPC en un temps et relai en LNHD 6L/min.

-Deuxième méthode : arrêt de la PPC en un temps et relai en air ambiant ou en LNBD  $\leq 1$ L/min.

-Troisième méthode : alternance PPC et LNHD : au début 1h LNHD pour 6h de PPC, LNHD augmentées d'1h toutes les périodes de 6h si stable, en diminuant d'une heure à chaque fois la PPC.

-Quatrième méthode : même schéma d'alternance que la troisième méthode, mais le relai se fait en air ambiant ou en LNBD  $\leq 1$ L/min.

Le critère de jugement principal était la BDP définie par une oxygénothérapie à 36SA. Dans chaque groupe 15 enfants étaient randomisés, sans différence sur le critère de jugement principal, ni sur la durée du support respiratoire, du séjour et l'autonomie alimentaire. En comparant les méthodes avec relai en LNHD ou sans LNHD, le nombre de jour sous PPC était significativement réduit avec un relai en LNHD. En comparant les méthodes de sevrage en un temps ou progressives en alternance, on retrouve une durée de PPC, de LNHD, de support ventilatoire supérieur dans le groupe sevrage progressif ; ceci pouvant être secondaire à la méthodologie du sevrage.<sup>64</sup>

En 2017 Amatya et al ont comparé deux méthodes de sevrage dans un essai contrôlé randomisé chez des enfants prématurés nés entre 26 et 32 SA. Lorsque les enfants étaient stables en PPC à 5 cmH<sub>2</sub>O avec une FiO<sub>2</sub> à 21 %, ils étaient sevrés.

-Première méthode : sevrage graduel avec diminution de 1 cmH<sub>2</sub>O tous les 8h jusque 3 cmH<sub>2</sub>O.

-Deuxième méthode : arrêt en un temps et relai en AA.

Le critère de jugement principal était la réussite au premier essai avec une différence significative pour la méthode graduelle. 70 enfants étaient inclus.<sup>65</sup>

**En annexe 1**, un tableau récapitulatif de ces essais cliniques portant sur la méthode de sevrage.

Les méthodes de sevrage sont donc variées. Il est difficile d'analyser les études entre elles. Les critères de jugement principaux dans les essais cliniques diffèrent et rendent les essais difficilement comparables. Les populations ciblées sont différentes en termes de naissance. Les indications ne sont pas les mêmes, avec des centres qui utilisent la PPC en 1<sup>ère</sup> intention et d'autres seulement en relai de l'intubation. Les durées de PPC avant sevrage ne sont pas toujours spécifiées ou alors les seuils sont parfois bas avec une durée minimale de 1 à 2 jours amenant à comparer entre eux des enfants peu malades avec des enfants présentant une BDP. Les enfants ayant bénéficié d'une PPC peu de jours posent peu de problèmes de sevrage. Les critères d'échecs de sevrage varient également et peuvent avoir un impact sur le résultat des études. Le critère de jugement principal devrait être la réussite au 1<sup>er</sup> essai ; la durée de PPC pouvant intrinsèquement varier selon le protocole de sevrage utilisé.

### 3. Quand initier le sevrage ?

Des critères cliniques pour déterminer le moment auquel débiter le sevrage ont été décrits et utilisés dans plusieurs essais cliniques sur le sevrage de la PPC. Toutefois, ils n'ont pas fait l'objet d'études pour les valider. Des revues rétrospectives se sont intéressées aux facteurs associés au sevrage retrouvant des facteurs anamnestiques ou démographiques. Aucun critère évaluant l'état clinique du patient au moment du sevrage de la PPC n'a été établi à l'issue d'une étude.

Une étude rétrospective menée par Rastogi et al en 2012 chez les enfants prématurés nés avant 32 SA, recherchait l'âge corrigé et le poids auxquels les enfants étaient sevrés de la PPC ; ainsi que les facteurs prédictifs de sevrage avec comme variables principales étudiées: le terme, le poids de naissance, l'ethnie et le sexe. Les méthodes de sevrage n'étaient pas standardisées. Au total, 454 enfants étaient inclus. Le poids moyen de réussite au sevrage était de 1611g et l'âge de 32,9 semaines d'âge corrigé (AC) chez des prématurés nés à moins de 32 SA. Les enfants intubés étaient sevrés à 1869g et à 35 semaines d'AC versus 1580g et 32,1 semaines d'AC chez les non intubés avec une différence significative. L'analyse multivariée entre les comorbidités et l'AC de sevrage retrouvait de manière significative le poids de naissance, la chorioamniotite, l'anémie, l'hémorragie intraventriculaire et le reflux gastro-oesophagien. La même analyse chez les non-intubés retrouvait : le poids de naissance, l'anémie, la chorioamniotite et le reflux gastro-oesophagien; et chez les intubés: le poids de naissance seulement.<sup>66</sup>

Une revue d'Abdel-Hady et al de 2015 propose des critères de stabilité pour débiter le sevrage de la PPC et des critères d'échec de sevrage permettant de guider les pratiques. Les critères de stabilité sont les suivants : PPC entre 3 et 6 cmH<sub>2</sub>O depuis 24-48h, FiO<sub>2</sub><30 % pour une SpO<sub>2</sub>≥87 % pendant 24h, stabilité hémodynamique, pas d'apnées nécessitant une ventilation par Air Bag Mask Unit (AMBU), pas plus de 6 apnées requérant une stimulation dans les 24h, moins de 3 épisodes d'apnées spontanément résolutive par heure dans les 6 heures précédentes, FR < 60 / min, pas de

travail respiratoire significatif,  $\text{PH} > 7,25$  -  $\text{PaCO}_2 < 6\text{mmHg}$  – déficit en base  $< 8$ , tolérance des soins sans PPC pendant 15 min, pas de traitement d'un canal artériel ou d'un sepsis concomitant du sevrage. Il s'agissait de critères cliniques uniquement cardiorespiratoires. Ces critères n'ont par ailleurs pas fait l'objet d'une étude pour les valider.<sup>59</sup>

De même l'essai randomisé sur les méthodes de sevrage par Todd et al s'appuie sur des critères de sevrage dont on ne connaît pas la validité. En 2016 une analyse post hoc de cette étude s'intéressait aux facteurs associés aux nombres d'essai de sevrage selon la méthode. Toutes méthodes confondues : le terme de naissance, le poids de naissance et le canal artériel persistant étaient associés de manière significative à la durée de PPC. Pareillement, seul le poids de naissance était associé significativement avec le nombre d'essai de sevrage. Entre les méthodes dites rapides ou progressives, il y avait une différence statistiquement significative en faveur de la méthode en un temps concernant : la durée de ventilation mécanique, la durée de PPC, la durée d'oxygénothérapie, l'AC de sevrage, et l'AC d'arrêt de l'oxygénothérapie. L'analyse a été effectuée sur 25 enfants dans chaque groupe.<sup>67</sup>

A l'heure actuelle, les principaux éléments guidant le sevrage de la PPC sont d'ordre respiratoire uniquement. Dans l'enquête de pratique de Kidsun et al, plus de 90 % des répondants accordaient une importance majeure au travail respiratoire, aux apnées requérant une stimulation, à la  $\text{FiO}_2$ , plus de 80 % à la polypnée, aux apnées récupérant sans stimulation, et à la capacité à tolérer un temps d'arrêt de la PPC, et enfin moins de 70 % accordaient une importance majeure à la  $\text{PCO}_2$ .<sup>57</sup>

#### **4. Intérêt de critères de stabilité pour initier le sevrage**

Une review de Amatya et al en 2015 soulignait la variabilité des pratiques due à un manque d'évidence dans la littérature. Dans la plupart des études sur le sevrage, le moment optimal pour arrêter la PPC était variable et reposait sur une évaluation subjective, ne s'appuyant pas sur des critères de sevrage validés. Ceux-ci permettraient d'optimiser le sevrage, de réduire le temps sous PPC. Un sevrage prématuré pouvant non seulement aboutir à un échec mais aussi à un temps total de PPC et d'oxygénothérapie plus long suite au stress causé par l'augmentation du travail respiratoire et des apnées. « Future studies are needed to study and confirm the criteria for readiness for weaning »<sup>68</sup>

L'utilisation de critères de sevrage et d'un protocole de sevrage permet en tant que tel d'optimiser le sevrage : Todd et al retrouvaient une diminution significative du temps passé sous PPC après instauration d'un protocole de sevrage avec critères de sevrage définis.<sup>61</sup> De même dans une étude portant sur les méthodes de sevrage, les auteurs suggéraient qu'un protocole permettant de définir le bon moment pour débiter le sevrage aidait au sevrage de la PPC et pouvait diminuer l'incidence de la BDP. De plus, l'utilisation de critères de stabilité pour initier le sevrage avait permis d'améliorer le succès du sevrage au 1<sup>er</sup> essai de 33 % à 40 %.<sup>65</sup>

Ainsi, définir des critères de stabilité afin de déterminer le moment optimal pour débiter le sevrage est la première étape d'une démarche visant à optimiser le sevrage de la PPC. Des critères cliniques cardiorespiratoires nécessitent d'être validés. D'autres paramètres concernant l'évolution globale de l'enfant prématuré peuvent également intervenir dans l'évaluation de la stabilité pour débiter le sevrage de la PPC. Nous développerons l'intérêt de critères développementaux dans le chapitre suivant.

## **C. Introduction du concept développemental au processus de sevrage**

Le sevrage du support respiratoire intervient dans une évolution globale du bébé prématuré. Ses compétences développementales : capacité d'éveil, de tété, de régulation motrice et d'interaction sont liées et interagissent avec sa stabilité et « maturité » cardiorespiratoire. Nous souhaitons intégrer la notion de stabilité développementale au processus de sevrage de la PPC, les enfants nés avant 32 SA requérant une attention particulière à l'acquisition et au soutien de leur développement.

Selon la théorie synactive du développement définie par H.Als, l'enfant prématuré est pourvu de cinq sous-systèmes dépendants les uns des autres (autonome, moteur, états veille/sommeil, attention/interaction et autorégulateur). Une désorganisation d'un des systèmes entraîne une perturbation des autres systèmes. Le sous-système autonome régit les fonctions vitales du nouveau-né, le sous-système moteur régit ses comportements et ses mouvements, le sous-système des états veille/sommeil régit son état de conscience, le sous-système de l'attention/interaction régit sa capacité à interagir avec son environnement, tandis que le sous-système autorégulateur régit l'équilibre entre les sous-systèmes.<sup>69,70</sup> Les capacités de régulation du prématuré sont dépendantes de son âge gestationnel, des stimulations qui lui sont proposées ou imposées et de sa fragilité à un moment donné. Ses capacités de régulations, lui permettent de stabiliser en premier le système végétatif afin d'améliorer des compétences d'auto-régulations motrices, puis ses phases de veille et de sommeil et enfin d'attention et d'interaction. L'observation comportementale de l'enfant prématuré à travers ses systèmes de régulation a été standardisée et validée via l'échelle d'observation « Assesment of preterm infants behavior » (APIB).<sup>71</sup> Cette échelle d'observation est principalement inspirée de l'outil d'évaluation comportementale élaborée par le pédiatre Dr Brazelton, soit le « Neonatal Behavioral Assessment Scale » (NBAS) qui permet d'évaluer le

niveau d'organisation du nouveau-né, et les caractéristiques positives et négatives de son comportement.<sup>70,72</sup>

Le prématuré, réagit à l'environnement de l'unité néonatale sous forme de signes de stress ou d'adaptation. Les soins réalisés selon l'observation comportementale du prématuré et adaptés à son développement consistent aux soins de développement. Il s'agit de soins individualisés et centrés sur l'enfant. Les composantes physiques du prématuré sont évaluées par son comportement dans le but de planifier les interventions de soins. Ainsi, les soins de développement visent principalement à adapter l'environnement de l'unité néonatale aux besoins du prématuré qui manifeste des comportements de stress ou d'adaptation. Ce sont l'ensemble des techniques environnementales et comportementales mises en œuvre pour aider le développement harmonieux de l'enfant né avant terme. Le but est d'optimiser le développement neuro-comportemental de ces enfants nés trop tôt en réduisant le stress et en répondant à leurs besoins spécifiques.<sup>69-71</sup>

Plusieurs équipes rapportent un bénéfice médical aux soins de développement avec une diminution des durées de soutien ventilatoire, d'oxygénation, d'alimentation entérale et d'hospitalisation ainsi qu'une amélioration du développement comportemental à moyen terme.<sup>70</sup> Une étude de Peters et al retrouvait une durée de séjour plus courte, moins de BDP et un meilleur développement psychomoteur à 18 mois.<sup>73</sup> Deux études de Sizun et al ont montré une amélioration du temps et de la qualité de sommeil ainsi qu'une réduction de la douleur et des apnées lors de soins infirmiers grâce aux soins de développement.<sup>74,75</sup> Ainsi les soins adaptés au développement de l'enfant prématuré sont bénéfiques à sa prise en charge.

Intégrer les capacités développementales de l'enfant prématuré au sevrage de la PPC s'inscrit donc en continuité avec des soins centrés sur l'enfant. Les systèmes de régulation étant inters-dépendants, il nous semble intéressant d'introduire les capacités développementales du prématuré dans les critères décisifs à son sevrage respiratoire. Nous souhaitons associer la notion de stabilité développementale au processus de sevrage de la PPC. L'approche développementale basée sur

l'observation des compétences de l'enfant permettrait d'ajuster au mieux le sevrage de la PPC à son évolution. Un sevrage trop précoce déstabiliserait le bébé et altérerait ses capacités de tété ou d'éveil, par exemple. A l'inverse, un sevrage s'éternisant peut freiner le bébé dans l'acquisition de ses compétences, majorer son inconfort et amener à des signes de retrait. Les enfants nés avant 32 SA sont quasiment tous concernés par une ventilation en PPC dont le sevrage peut s'avérer difficile. De plus, ce sont ces enfants prématurés qui sont concernés par une évolution développementale avec acquisition des capacités d'éveil, d'autorégulation motrice, de tétés. Cette période développementale nécessite un soutien et une attention particulière. Cette prise en compte de l'évolution développementale dans la stratégie de sevrage de la PPC n'a à notre connaissance encore jamais été étudiée.

### **III. PROJET D'ETUDE : FASPAP**

**FASPAP :** Facteurs associés au sevrage définitif de la pression positive continue chez l'enfant grand prématuré né avant 32 semaines d'aménorrhée.

#### **A. Objectif principal**

L'objectif principal de cette étude est d'analyser les facteurs cliniques cardiorespiratoires et développementaux associés à la réussite du sevrage de la PPC selon une procédure standardisée chez l'enfant prématuré né avant 32 SA. Le but final étant d'établir un score de sevrage.

#### **B. Matériel et méthodes**

##### **1. Type d'étude**

Il s'agit d'une étude de cohorte prospective observationnelle débutée en mai 2018 dans le service de néonatalogie du centre hospitalo-universitaire Grenoble-Alpes (CHUGA), avec une durée prévisionnelle d'inclusion d'environ 30 mois. Pour faciliter le recrutement et diminuer la durée de l'étude, des démarches sont actuellement en cours pour étendre le projet de manière bicentrique avec la participation du service de néonatalogie du CHU de Saint-Etienne.

## **2. Critère de jugement principal**

Le critère de jugement principal est la réussite du sevrage. Le sevrage sera considéré comme réussi si l'on ne remet pas la PPC dans les 7 jours suivants son arrêt complet. En effet d'autres études ont utilisé cette durée de 7 jours dans la définition de la réussite du sevrage. Fréquemment des enfants initialement stables après le sevrage requièrent de nouveau la PPC après quelques jours.<sup>63,65</sup>

L'échec (reprise de la PPC) est défini par l'association d'au moins 2 des critères suivants :

- Majoration des signes de lutte respiratoire : + 2 points au score de Silverman ou fréquence respiratoire > 75 au repos (hors soins et alimentation), au moins 2h après le changement de support.
- Majoration de la FiO<sub>2</sub> : majoration de 10 points de la FiO<sub>2</sub>.
- PCO<sub>2</sub> veineuse > 65 mmHg (=8,5kPa), ou pH < 7,2 (pas de contrôle systématique)
- Une apnée nécessitant une ventilation ou plus de 3 apnées par 12h. Une apnée est définie par une pause respiratoire > 20s ou > 10s avec désaturation < 80% ou bradycardie < 80 bpm.
- Autre cause à détailler, par exemple développementale (diminution franche de l'éveil, des capacités de tétés, de la tolérance des soins...)

Ces critères d'échecs ont été établis à partir de ceux utilisés dans la littérature et révisés avec l'équipe médicale et paramédicale du service.<sup>59,61,63,64,68</sup>

Le moment de l'échec sera aussi recueilli : pendant la phase de sevrage ou pendant les 7 jours suivants l'arrêt de la PPC.

### **3. Populations et échantillonnage**

Les patients inclus dans l'étude sont des enfants prématurés nés à un âge gestationnel inférieur à 32 SA, admis en service de néonatalogie des centres recruteurs et bénéficiant d'une PPC ou VNI depuis plus de 7 jours. Un même enfant pourra être inclus à plusieurs reprises s'il bénéficie de plusieurs essais de sevrage.

Les critères de non inclusion sont : les enfants prématurés présentant des syndromes malformatifs majeurs (malformation cardiaque, respiratoire, cérébrale, digestive), des anomalies chromosomiques, des pathologies neuromusculaires, transférés dans un autre centre avant sevrage, ou refus parental. La durée de participation de l'enfant s'étend de l'inclusion, c'est-à-dire de la première tentative de sevrage de la PPC à la sortie à domicile. Selon l'issue du sevrage, chaque observation (chaque tentative de sevrage) sera classée soit dans le groupe réussite sevrage (RS) soit dans le groupe échec sevrage (ES). Les données recueillies seront comparées entre ces deux groupes. Les données seront ajustées à l'âge gestationnel. Nous prendrons en compte le fait qu'un enfant puisse avoir plusieurs tentatives de sevrage, en prenant en compte dans les analyses le caractère non-indépendant de certaines observations.

### **4. Description du protocole de sevrage**

Le sevrage de la PPC se déroule selon un protocole standardisé depuis fin 2017, identique pour tous les enfants admis dans le service de néonatalogie du CHUGA. La méthode de sevrage de l'unité néonatale du CHUGA est basée sur une méthode dite alternative. Le sevrage se déroule pendant 3 jours et consiste en une alternance de plages décroissantes de PPC et de plages croissantes d'oxygénothérapie aux LNHD 6L/min ou 8L/min si le poids est supérieur à 2kg. Deux études sur le sevrage de la PPC avec relai en LNHD ou LNBD retrouvait une durée d'utilisation de PPC inférieure de manière significative avec un relai en LNHD.<sup>55,64</sup>

### **Déroulement du sevrage :**

Jour 1: 2/3 du temps sous PPC (16h) – 1/3 du temps sous LNHD (8h)

Jour 2: 1/2 du temps sous PPC (12h) – 1/2 du temps sous LNHD (12h)

Jour 3: 1/3 du temps sous PPC (8h) – 2/3 du temps sous LNHD (16h)

Jour 4: on ne remet pas la PPC

La répartition précise des temps de PPC et de LNHD au sein des 24h est réalisée selon les temps de soins, de sommeil, de peau à peau du bébé.

L'initiation du sevrage est décidée conjointement entre le médecin et l'infirmière en charge de l'enfant. Des critères de sevrage a priori ne sont volontairement pas définis puisqu'il s'agit de l'objet de l'étude. L'évaluation est subjective mais généralement le sevrage est tenté si l'enfant est stable sur le plan cardio-respiratoire, c'est à dire qu'il n'est pas polypnéique, qu'il ne présente peu ou pas d'apnées, que ses besoins en oxygène sont stables et inférieurs à 35 %, qu'il présente des phases d'éveil calme avec interaction, que l'alimentation entérale est bien tolérée. Les critères d'échec de sevrage sont par contre définis (cf infra chapitre III-B-2) et s'appliquent pendant la phase de sevrage et 7 jours après l'arrêt de la PPC. La PPC est remise pendant au moins 48h avant de tenter un nouveau sevrage.

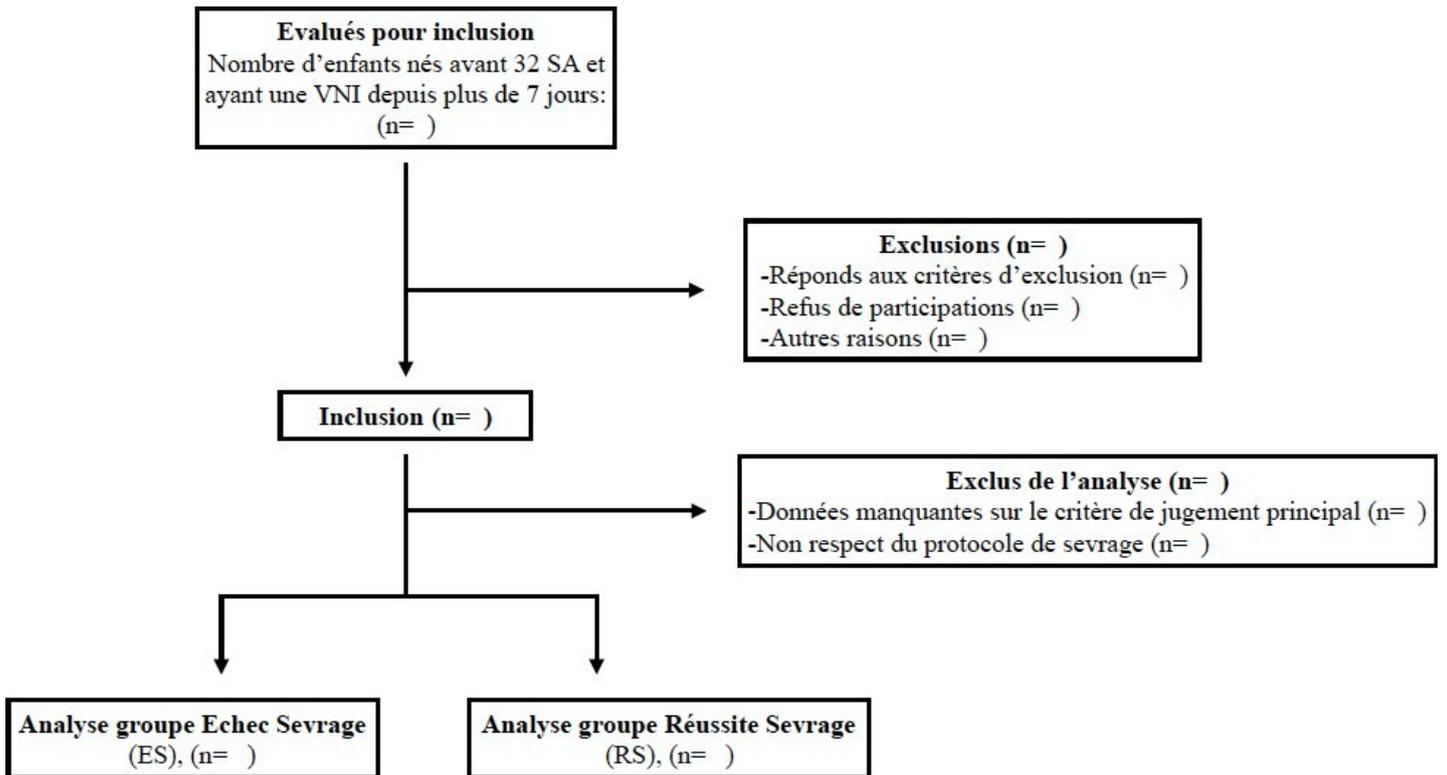
La PPC est délivrée au moyen d'un Infant Flow SiPAP®, avec comme interface nasale soit des canules soit des masques, en alternance selon la tolérance cutanée. L'oxygénothérapie haut débit est réalisée via les appareils Infant Flow ® au moyen d'une valve de sur pression, et des lunettes nasales. Tous les enfants de moins de 32 SA sont sous caféine prophylactique, avec une dose de charge le 1<sup>er</sup> jour de 20mg/kg puis de 5 mg/kg/J.

**Annexe 2 : protocole de sevrage.**

## **5. Principales étapes expérimentales:**

Tous les enfants prématurés hospitalisés en néonatalogie des centres hospitaliers recruteurs nés avant 32 SA et bénéficiant d'une VNI depuis plus de 7 jours et rendus en PPC sont inclus après information et accord parentaux. Le sevrage de la PPC se déroule selon un protocole standardisé, identique pour tous les enfants inclus. Un enfant peut bénéficier de plusieurs tentatives de sevrage et sera inclus à chaque fois. La durée de participation s'étend de l'inclusion, c'est-à-dire de la 1ère tentative de sevrage à la sortie à domicile. Le 1er jour du sevrage, une fiche d'observation recueillant les données développementales est remplie par l'infirmière en charge de l'enfant, après une observation d'au moins 6h incluant un soin. Le reste des données concernant les antécédents et les données cardio-respiratoires et digestives au moment du sevrage sont recueillies directement dans le cahier d'observation à l'aide du dossier médical. L'ensemble de ces données sera comparé entre les 2 groupes RS ou ES. Les groupes sont constitués selon l'issue de chaque observation soit de chaque tentative de sevrage.

## DIAGRAMME DE FLUX



## **6. Objectif et critères secondaires**

L'objectif secondaire est de comparer les caractéristiques à moyen terme entre les enfants ayant réussi le sevrage au 1<sup>er</sup> essai et ceux ayant nécessité plus d'une tentative.

Les critères de jugement secondaires sont:

- la durée totale du support respiratoire en jours,
- la durée totale de la PPC en jours,
- la durée totale d'oxygénothérapie en LNHD et LNBD,
- la durée de séjour en jours (hors hospitalisation à domicile),
- la BDP : aucune, légère, modérée, sévère selon les critères modifiés de Jobe et Bancalari <sup>76</sup>
- le terme d'autonomie alimentaire en semaines d'AC,
- le mode d'allaitement à la sortie (maternel, artificiel, mixte),
- le poids à la sortie en g.

## **7. Variables étudiées :**

Des données sont recueillies à l'aide du dossier médical afin de caractériser la population et de mettre en évidence des facteurs de risques de sevrage difficile dans l'historique du bébé.

### **➤ Les antécédents prénataux :**

- grossesse simple, gémellaire, triple ou quadruple.
- l'administration d'une corticothérapie anténatale complète, incomplète ou l'absence de corticothérapie anténatale (corticothérapie complète définie par 2 injections intramusculaire de 12 mg de bétaméthasone à 24h d'intervalle chez les mères entre 24 et 34 SA) <sup>77</sup>

➤ **Les antécédents per nataux :**

- le sexe du bébé,
- le terme de naissance,
- la voie d'accouchement (basse ou par césarienne),
- la cause de la prématurité :
  - chorioamniotite clinique (température maternelle + 2 critères parmi : tension utérine, tachycardie fœtale ou maternelle, liquide nauséabond, hyperleucocytose >15G/L)<sup>78</sup>
  - menace d'accouchement prématuré,
  - rupture prématurée des membranes,
  - accidents hémorragiques (hématome rétro placentaire, placenta praevia hémorragique),
  - pathologie vasculaire placentaire (pré éclampsie, HELLP syndromes : Hemolysis (hémolyse) Elevated Liver enzymes (augmentation des enzymes hépatiques) Low Platelet count (numération plaquettaire faible));
  - retard de croissance intra utérin (poids estimé <10ème percentile et infléchissement de la courbe de croissance ou altération du bien être foetal (anomalies au doppler ou oligoamnios)<sup>79</sup>
  - autre cause ;
- l'APGAR à 5 et 10 minutes,
- le poids de naissance,
- la notion « Petit pour l'âge gestationnel » (PAG) (poids < 10 ème percentile ou PAG sévère <3 ème percentile)<sup>79</sup>

➤ **Les antécédents postnataux :**

***Sur le plan respiratoire :***

- la ventilation mécanique (si oui la durée),
- l'administration de surfactant (curosurf © 200mg/kg la première injection, 100mg/kg pour les suivantes) et le nombre de doses,
- le stade radiologique de la maladie des membranes hyalines

- la présence d'un syndrome apnéique (nécessitant : PPC biphasique avec fréquence  $\geq 40$ , ou caféine à 7,5 mg/kg/J, ou dopram, ou réintubation);
- l'administration d'une corticothérapie intraveineuse ou inhalée à visée respiratoire.

***Sur le plan infectiologique :***

- le diagnostic d'une infection materno-foetale confirmée ( « early onset sepsis » : bactériémie ou méningite dans les 72 premières heures)<sup>80,81</sup>
- le diagnostic d'un sepsis sur cathéter défini par la survenue de signes cliniques et/ou biologiques d'infection au moins 48h après l'admission, la présence d'une ou plusieurs hémocultures positives et une antibiothérapie adaptée poursuivie au moins 5 jours.<sup>82,83</sup>

***Sur le plan digestif et nutritionnel :***

- allaitement maternel,
- le diagnostic d'une entérocolite ulcéro-nécrosante (stade II Bell)<sup>84,85</sup>

***Sur le plan neurologique :***

- le diagnostic d'une hémorragie intraventriculaire de stade III ou IV selon Papile,<sup>86</sup>
- une leucomalacie périventriculaire, une dilatation ventriculaire.

➤ **Données recueillies au moment du sevrage :**

Au moment du sevrage, des données sont recueillies à l'aide du dossier médical et de la puéricultrice en charge de l'enfant afin de mettre en évidence des critères cliniques prédictifs du sevrage et de repérer les facteurs de risques d'échec au moment du sevrage.

***Données démographiques :***

- la date,

- le terme corrigé en SA + J,
- l'âge en jours de vie,
- le poids en g.

**Données respiratoires** recueillies à l'éveil calme, à distance de l'alimentation, sous PPC :

- la fréquence respiratoire,
- la fréquence cardiaque,
- la FiO<sub>2</sub>,
- le score de silverman (total et détaillé)

Ces 4 paramètres sont recueillis 24h, 12h et 6h avant le début du sevrage et 2h après.

- les apnées : (définies par des pauses respiratoire > 20s ou > 10s avec désaturation < 80% ou bradycardie < 80bpm)<sup>87</sup>:
  - le nombre d'apnées par 12h non stimulées, stimulées, stimulées avec PEP ou AMBU,
  - si la majorité des apnées surviennent aux soins, à l'alimentation, au sommeil ;
  - la pression prescrite de la PPC en cm d'H<sub>2</sub>O ;
  - les derniers gaz du sang sous PPC (PH, CO<sub>2</sub>, Bicarbonates) et à combien de jours de vie ils ont été réalisés.

**Données cardiologiques :**

- canal artériel ouvert (échocardiographie transthoracique : précision de la taille du canal, du rapport oreillette gauche / aorte)<sup>88</sup>, fermé ou non contrôlé car asymptotique ;
- la présence d'une anémie < 100g/L<sup>89</sup>
- la transfusion de concentré de globules rouges dans les 7 jours précédents.

**Données digestives :**

- l'alimentation entérale complète (oui-non)
- la durée de l'alimentation entérale sur sonde nasogastrique ( <1h, 1h-1h30, >1h30, >=2h ),
- le gain pondéral les 7 jours précédents (en g/kg),

-la présence de régurgitations fréquentes (au moins une par période d'alimentation).

**Données développementales** <sup>69,71</sup> évaluées sous PPC pendant 6h au moins, incluant un soin :

-la capacité d'éveil (si oui : spontané ? , de quelle durée ?),

-les compétences de tétés (% de la ration journalière tété),

-les réactions motrices aux soins : au moins 50 % du temps du soin :

-plutôt versant régulation : motricité harmonieuse, en flexion, mains au visage

-ou plutôt versant retrait : agitation, extension des membres, hypotonie ;

-la tolérance des soins, du bain sans PPC.

L'éveil est caractérisé par un état où le bébé est prêt à l'interaction avec des yeux ouverts, le regard dirigé, il n'est pas en hypertonie, il peut être en hypotonie modérée, le visage est détendu, le rythme cardiorespiratoire est stable, il a peu de mouvements.<sup>71</sup> Les tétés ne sont évaluées que par la quantité tétée pour des raisons de faisabilité de recueil des données, la qualité de la succion ne pouvait pas être recueillie pour chaque enfant. Cela permet une première approche des capacités de téter, certes incomplète mais reproductible et facilement évaluables.

Les données développementales sont recueillies par les infirmières du service. L'équipe infirmière est formée à l'observation des bébés prématurés. En effet, certaines ont la certification NIDCAP (Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program), des formations internes au service sur les soins de développements sont organisées régulièrement par les médecins et infirmières certifiées NIDCAP.

Le nombre de peau à peau les 7 jours précédents, le nombre d'intervention les 3 derniers jours (prise de sang, échographie transthoracique, échographie transfontanellaire, électroencéphalogramme, pose de voie veineuse, réfection de pansement) sont également notifiés.

## **8. Calcul du nombre de sujets nécessaires**

Suite aux premières inclusions, nous avons pu réviser notre calcul d'effectifs selon le taux d'échec de sevrage dans notre population. Le taux de réussite de sevrage est de 70 %. Pour détecter un facteur de risque présent chez au moins 20% de la population étudiée avec une différence de 20% entre les 2 groupes ES ou RS (soit 80% de succès dans le groupe non exposé et 60 % dans le groupe exposé), 224 patients devront être inclus (45 dans le groupe exposé et 179 dans le groupe non exposé). Les calculs ont été effectués d'après le logiciel Epi Info, module Statcalc avec une puissance de 80 % et un risque de première espèce à 0.05

## **9. Durée prévisionnelle de recrutement**

En 2016, 50 enfants nés à moins de 32 SA et ayant bénéficié d'une VNI ou PPC plus de 7 jours ont été hospitalisés dans le service de néonatalogie du CHUGA. Pour faciliter le recrutement et diminuer la durée de l'étude, des démarches sont actuellement en cours pour étendre le projet de manière bicentrique avec la participation du service de néonatalogie du CHU de Saint-Etienne. Ainsi nous nous attendons à une durée de recrutement de 20 à 30 mois.

## **10. Modalités d'analyse des résultats**

Deux groupes seront constitués selon l'issue du sevrage : ES et RS.

Une phase de réduction de données sera nécessaire en sélectionnant parmi les variables liées entre elles celles qui sont les plus significatives et pertinentes cliniquement. Une régression logistique via modèles mixtes (variable expliquée = réussite de sevrage oui/non) avec ajustement sur l'âge gestationnel sera réalisée pour chaque facteur dont le  $p < 0.2$ . Nous prendrons en compte le fait qu'un enfant puisse avoir plusieurs tentatives de sevrage, en prenant en compte dans les analyses le

caractère non indépendant de certaines observations. En fonction des variables retrouvées significatives un score sera construit grâce à l'intégration de chacune de celles-ci dans une régression logistique. Une fois le score établi, des travaux complémentaires ultérieurs seront nécessaires pour le tester sur un autre échantillon afin de l'évaluer et de le valider.

Les perdus-de-vues pour lesquels le critère de jugement principal ne sera pas connu, ne seront pas inclus dans les analyses statistiques.

Les données manquantes ne seront a priori pas remplacées dans l'hypothèse que nous aurons peu de données manquantes vu que l'étude est prospective. Si toutefois des données sont manquantes pour une variable d'importance, nous réaliserons une imputation multiple à partir de 5 % de données manquantes.

## **11. Autorisations réglementaires**

Le promoteur de l'étude est le CHUGA. L'unité de recherche est celle du CNRS (Centre National de la Recherche Scientifique), Numéro UMR (Unité Mixte de Recherche) 5525, Intitulé TIMC (Technique de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité), unité Themas (Techniques pour l'Evaluation et la Modélisation des Actions de la Santé). Il s'agit d'un projet de recherche hors loi Jardé dont les données sont conformes à la MR003. Le projet est enregistré à la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) du CHUGA en date du 27 avril 2018. Le numéro de déclaration de conformité à une méthodologie de référence du CHUGA est 1987785 v 0.

## **12. Demande de financements**

Afin de faciliter le recrutement, nous souhaitons réaliser l'étude de manière bicentrique. Pour financer le projet et le travail d'un attaché de recherche clinique, des demandes de financement sont en cours. Nous avons validé la première étape de l'appel d'offres 2018 de l'association APMC, Agir Pour les Maladies Chroniques. La réponse définitive est en attente. Le montant de la bourse serait de 40 000 euros.

Nous avons également répondu à l'appel d'offre de la société française de néonatalogie : Bourse SFN-JFRN 2018 d'un montant de 12 000 euros, en attente de réponse (décembre 2018).

En l'absence de financement, le projet se fera de manière unicentrique au CHUGA. Il s'agirait alors d'une étude préliminaire qui selon les résultats pourrait servir d'étude pilote pour une étude ultérieure multicentrique ou pour un projet hospitalier de recherche clinique régional.

**Annexe 3** : calendrier prévisionnel.

## C.Premiers patients inclus

### 1. Description des résultats

De Mai 2018 à septembre 2018, 15 patients ont été inclus dans le protocole. Un patient a été exclu en raison du non-respect du protocole de sevrage. Les caractéristiques des patients sont résumées dans le **tableau 1**.

L'âge gestationnel de naissance moyen était de 28 SA  $\pm$  1,7 (s'étendant de 25+4SA à 31+0SA) et le poids de naissance moyen de 1099g  $\pm$  294g (s'étendant de 730g à 1620g). Aucun enfant de moins de 25 SA n'a pour le moment été inclus. 50 % des enfants étaient de sexe masculin. 10 patients ont réussi le sevrage à la 1<sup>ère</sup> tentative. La proportion d'échec était de 28%. L'âge gestationnel de naissance moyen était de 28  $\pm$  1,7 SA dans le groupe RS et de 28  $\pm$  1,8 SA dans le groupe ES. L'âge corrigé moyen à la réussite du sevrage était de 32 semaines d'AC. Le poids de naissance était inférieur dans le groupe ES avec 1057g versus 1115g dans le groupe RS. Le poids moyen à la réussite du sevrage était de 1634g. Les patients ayant échoué leur 1<sup>er</sup> essai de sevrage ont eu une ventilation mécanique dans 75 % des cas, alors que seulement la moitié de ceux ayant réussi au 1<sup>er</sup> essai ont eu une ventilation mécanique. Toutefois la durée de la ventilation mécanique dans le groupe échec était courte. Le groupe échec a eu plus de corticothérapie postnatale, 25 % versus 10 % et plus de traitement d'un canal artériel persistant : 75 % versus 10 %.

Le trop faible nombre de patients dans le groupe échec pour l'instant ne nous permet pas de vraiment comparer les 2 groupes. Nous n'avons pas réalisé de statistiques comparatives devant le faible nombre d'inclusion totale à l'heure actuelle. Seules les données anamnestiques sont pour l'instant disponibles, les variables étudiées au moment du sevrage ne le sont pas encore.

**Tableau 1: caractéristiques des patients ayant échoué ou réussi à la 1<sup>ère</sup> tentative de sevrage.**

	<b>Echec sevrage</b>	<b>Réussite sevrage</b>
	<b>N=4</b>	<b>N=10</b>
<b>Caracteristiques à la naissance</b>		
Age gestationnel moyen, m±sd, SA, (n=14)	28+-1,7	28+-1,8
Poids de naissance moyen, m±sd, g, (n=14)	1057+-220	1115+-328
Sexe masculin, n(%)	2 (50)	5 (50)
Corticothérapie anténatale, n(%)	2 (50)	7 (70)
<b>Caracteristiques et complications pendant l'hospitalisation</b>		
Traitement par surfactant, n(%)	3 (75)	7 (70)
Ventilation mecanique , n(%)	3 (75)	5 (50)
Durée moyenne de ventilation mécanique, m±sd, j, (n=8)	3 +-2	10+-8
Durée moyenne de ventilation non invasive, m±sd, j, (n=14)	26+-15	24+-12
Corticothérapie postnatale, n(%)	1 (25)	1 (10)
Canal artériel, n(%)	3 (75)	1 (10)
Traitement médicamenteux du canal artériel, n(%)	1 (25)	1 (10)
Traitement cathétérisme du canal artériel, n(%)	1 (25)	0
Hémorragie intraventriculaire, n(%)	0	0
Leucomalacie périventriculaire, n(%)	0	0
Entérocolite ulcéronécrosante	0	0
Infection materno-fœtale, n(%)	0	1 (10)
Infection secondaire, n(%)	1 (25)	1 (10)
<b>Caracteristiques "peri-sevrage"</b>		
Poids moyen au sevrage, m±sd, g, (n=14)	1280+-237	1634+-385
Age au sevrage, m±sd, SA, (n=14)	31+-1,1	32+-1,4
Age au sevrage, m±sd, j, (n=14)	19+-6	28+-17,4

## **2. Comparaison avec la littérature**

Dans la littérature, l'âge corrigé moyen de sevrage se situe entre 32 et 33 SA.<sup>68</sup> Le poids moyen au sevrage est de 1611g et 1736g selon les études, un sevrage avant 1600g est rare.<sup>68</sup>

La proportion de succès au 1<sup>er</sup> essai du sevrage dans l'essai clinique de Rastogi et al était de 43 % dans le groupe sevrage en alternance, avec un sevrage à 33,7 semaines d'AC et un poids à 1736g.<sup>63</sup>

La proportion de succès au 1<sup>er</sup> essai avec une méthode en un temps était de 32 % dans l'essai clinique de Todd et al, 42 % nécessitaient 2 à 3 essais et 28 % plus de 3 essais.<sup>60,67</sup> Dans l'essai clinique de Amatya et al, le taux de réussite au 1<sup>er</sup> essai variait de 40 % à 73 % selon la méthode.<sup>65</sup>

Pour l'instant, le taux de réussite au 1<sup>er</sup> sevrage à 72% est plus élevé dans notre population, le poids moyen de sevrage est comparable à la littérature ainsi que l'âge corrigé de sevrage.

Dans l'étude rétrospective de Rastogi et al sur les facteurs associés au sevrage de la PPC, l'âge corrigé de sevrage était associé avec l'intubation, le canal artériel persistant, les sepsis et entérocolites ulcéronécrosantes, l'anémie, les hémorragies intraventriculaires.<sup>66</sup> Il semble également y avoir une différence entre les enfants réussissant au 1<sup>er</sup> essai et les autres sur la ventilation mécanique et le canal artériel dans notre population. Dans l'étude de Todd et al, seul le poids de naissance était associé de manière significative avec la durée de PPC et le nombre d'essai de sevrage, toutes méthodes confondues. Pour une augmentation du poids de naissance de 1 kg, la durée de PPC diminue de 712h et le nombre de tentatives diminue de 3 fois.<sup>67</sup> Le poids de naissance était également plus faible dans le groupe échec de notre population.

Tous ces résultats seront à réinterpréter à la lumière d'effectifs suffisants.

## **IV. PERSPECTIVES DU PROJET**

### **A. Etablir un score de sevrage**

L'objectif du projet est de définir des critères cliniques objectifs de stabilité cardio-respiratoire et développementale associés à la réussite du sevrage de la PPC chez l'enfant prématuré. Grâce à ces critères objectivés scientifiquement, nous construirons dans un second temps un score permettant de définir le moment optimal pour débiter le sevrage.

#### **1. Origine du projet**

Comme nous l'avons vu précédemment, les conditions de sevrage de la PPC font encore l'objet de questionnement dans la pratique quotidienne de la néonatalogie. Dans l'unité néonatale du CHUGA, un groupe de travail composé d'infirmières et de médecins ont initié un travail de recherche autour du sevrage de la PPC. La durée de la PPC ainsi que le taux d'échec de sevrage semblaient importants, les pratiques trop variables et soumises à une évaluation subjective du patient avec une variabilité inter individuelle importante. Il était également rapporté en cas de sevrage précoce de la PPC une diminution de l'éveil, des capacités de tétées etc. Ce qui n'était pas satisfaisant dans l'optique de soins de développement souhaitée par l'équipe soignante. Le moment adéquat pour sevrer la PPC était le questionnement principal de la démarche.

Ce groupe de travail souhaitait donc définir et préciser des signes communs de surveillance respiratoire, permettant une évaluation standardisée au sein de l'équipe afin d'adapter au mieux le support respiratoire et de transmettre cet état respiratoire entre infirmières et médecins. Cette évaluation avait l'objectif d'être dynamique et donc de suivre l'évolution de l'enfant prématuré au cours du temps, en tenant compte du statut cardiorespiratoire et développemental. L'approche

développementale était souhaitée notamment pour les enfants grands prématurés, atteint de BDP pour qui le soutien développemental est nécessaire.

## **2. Le score en pratique**

Le score correspondrait à une grille de sevrage constituée d'items cardiorespiratoires et développementaux. Il s'agirait d'un score dynamique, qui serait répété et varierait selon l'évolution du patient, en incluant les phénomènes intercurrents. Le score serait au chevet du patient et utilisé par l'infirmière en charge de l'enfant à la suite d'une période d'observation incluant un soin. L'évaluation développementale pourrait être remplie avec l'aide des parents. Selon les résultats du score, l'enfant se trouverait en « zone verte » propice au sevrage, « zone orange » sevrage à discuter, « zone rouge » contre indiquée au sevrage. A l'issue de cette période d'observation, selon le résultat du score le médecin et l'infirmière décideraient conjointement de débiter le sevrage. Il nous semble important que l'initiation du sevrage soit partagée entre l'infirmière et le médecin. En effet c'est lors des soins quotidiens de l'infirmière que les acquisitions développementales de l'enfant sont le mieux observées. La connaissance infirmière du patient est précieuse dans cette évaluation. Une enquête de pratique en Allemagne rapportait que dans 53 % des unités néonatales le sevrage était décidé conjointement entre les équipes paramédicales et médicales.<sup>57</sup>

## **3. Pourquoi un score ?**

La décision médicale repose sur l'intégration de multiples éléments synthétisés au travers l'expérience du clinicien et sa confiance en son jugement. Ce processus devient automatique et ne génère pas une justification systématique du raisonnement médical qui devient implicite. Le sens clinique dont l'exactitude peut être remarquable est bien sûr important, toutefois cette démarche

reste empirique et la subjectivité s'y rapportant entrave parfois l'évaluation.<sup>90</sup> Cette qualité du jugement est le fruit des expériences, des connaissances antérieures mais est influencée par notre mémoire, notre habitude de pratique, notre représentation de catégories de patients ; ce qui rend compte de la subjectivité de la décision médicale.<sup>91</sup> Par ailleurs, on se souvient mieux des cas récents que des plus anciens, des évolutions défavorables et l'on a tendance à généraliser à partir d'un trop faible nombre d'observations.<sup>91</sup> Les biais de cette impression clinique ressortent notamment lorsque de nombreuses variables influencent simultanément l'évaluation clinique.

Le recours à des scores, autrement appelés des « Clinical prediction rules » en littérature anglosaxonne, permet une évaluation systématisée via des items validés et accessibles. L'incertitude est réduite par une utilisation explicite et raisonnée de données anamnestiques, cliniques et paracliniques simples. Les scores permettent de quantifier plus précisément la contribution de chaque élément et de les combiner pour élaborer un diagnostic ou un pronostic. La contribution de chaque variable est analysée en présence des autres et non prise isolément.<sup>91,92</sup>

Toutefois, l'utilisation du score doit être intégrée au contexte singulier de chaque patient. Les scores sont calibrés pour des patients « typiques ». Des caractéristiques cliniques particulières ne seront pas prises en compte dans l'élaboration du score pour une question de validité statistique. La valeur d'un score peut être altérée chez un patient avec de nombreuses comorbidités, celles-ci interférant avec les variables constitutives du score ou se surajoutant au pronostic considéré. Les scores permettent donc de seconder et d'appuyer le jugement du clinicien sans le remplacer.<sup>90</sup>

Dans la pratique clinique en néonatalogie, le recours à des scores d'hétéro-évaluation est fréquent notamment pour la douleur avec les scores d'EDIN (Echelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né), de DAN (Douleur Aiguë du nouveau-né), pour la gravité d'un état clinique avec le CRIB (Clinical Risk Index for Babies), le SNAP (Score of neonatal Acute Physiology) ou encore pour la détresse respiratoire (le score de Silverman à la naissance) etc.

Le recours à des scores a pu prouver une amélioration de la prise en charge des patients. Les études d'impact servent à évaluer le bénéfice rendu par l'utilisation des scores. Par exemple, une étude menée en réanimation pédiatrique par Jin et al sur l'efficacité de l'échelle COMFORT (score d'évaluation de la sédation analgésie chez l'enfant intubé ventilé) intégrée à un protocole de sevrage de la ventilation invasive permettait de réduire la durée de ventilation invasive, les doses de sédation reçues, le syndrome de sevrage et enfin la durée de séjour.<sup>93</sup>

Dans un autre domaine, le score d'Ottawa (permettant de guider le clinicien sur l'indication d'une radiographie suite à un traumatisme de cheville) a permis une diminution significative du nombre de radiographies réalisées, du temps d'attente aux urgences et des coûts de prise en charge sans augmentation du taux de fractures manquées.<sup>94</sup>

Pour optimiser le sevrage et réduire le temps passé sous PPC, il est nécessaire d'avoir accès à une évaluation objective permettant de guider les pratiques. L'introduction d'un score de sevrage dans notre pratique permettrait de combiner tous les éléments rentrant en jeu dans la prédiction de la réussite de l'arrêt de la PPC. Le score de sevrage permettrait donc une évaluation systématisée fine, objective, individualisée de l'enfant, reproductible dans le temps selon l'évolution du patient et reproductible entre les équipes soignantes se succédant à la prise en charge.

## **B. Retombées attendues**

L'objectif du projet est premièrement de définir des critères cliniques objectifs de stabilité cardio-respiratoire et développementale associés à la réussite du sevrage de la PPC chez l'enfant grand prématuré né avant 32 SA. Grâce à ces critères objectivés scientifiquement, nous construirons dans un second temps un score permettant de définir le moment optimal pour débiter le sevrage. Après validation, le score de sevrage pourra être utilisé dans la pratique quotidienne du néonatalogue afin de permettre un sevrage de PPC objectif, individualisé et centré sur l'enfant.

Cette optimisation du temps de sevrage et donc de la durée de la ventilation non invasive permettrait probablement:

- une diminution des complications liées à la PPC (lésions et déformations nasales, pneumothorax)<sup>35</sup>
- une diminution de la durée d'oxygénothérapie.<sup>59,61,65</sup>
- de favoriser les compétences développementales de l'enfant prématuré : favoriser son éveil, ses interactions avec ses parents et ses capacités de tétées.
- une meilleure tolérance digestive de l'alimentation entérale, souvent altérée par la distension gastrique secondaire à la PPC (« CPAP belly syndrome »)<sup>99</sup>
- une diminution de la durée de la nutrition entérale avec sonde naso-gastrique.<sup>51,100</sup>
- de diminuer le temps de soins infirmiers, et les coûts liés à l'utilisation du matériel de PPC et des consommables.<sup>55</sup>
- une diminution de la durée de séjour.<sup>65,100</sup>

Une enquête de pratique interrogeait les néonatalogues sur les objectifs non respiratoires associés au sevrage de la PPC. L'objectif le plus recherché était le confort du patient pour 80 % des répondants, puis la facilitation du lien parents-enfants (« bonding ») à 75 %, puis l'amélioration de l'alimentation entérale à 60 % et enfin la simplification des soins et le retour à domicile plus précoce pour 15 %.<sup>57</sup>

## **CONCLUSION**

Le sevrage de la PPC chez les enfants grands prématurés reste une problématique quotidienne en néonatalogie. L'objectif de cette étude est d'établir des critères non subjectifs de stabilité cardiorespiratoire et développementale conditionnant la réussite du sevrage de la PPC chez l'enfant prématuré né avant 32 SA. Il s'agit de la 1ère étude de cohorte prospective s'intéressant aux critères de sevrage de la PPC. L'objectif final est d'élaborer un score de sevrage de la PPC. Le score servirait de guide dans la pratique quotidienne du néonatalogue afin d'identifier le moment le plus opportun au sevrage de la PPC. Valider à la fois des critères cardiorespiratoires et développementaux est novateur et nous semble intéressant pour aider les cliniciens à mieux sevrer ce support ventilatoire, grâce à un score de sevrage objectif et centré sur l'enfant.

Le projet d'étude a débuté dans le service de néonatalogie du CHUGA en mai 2018 et devrait être étendu au service de néonatalogie du CHU de Saint Etienne pour une durée de recueil d'environ 30 mois. En date du 30 septembre 2018, 15 patients ont été inclus, les résultats préliminaires ne sont pas encore disponibles.

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Julia DOUTAU

**TITRE :**

Protocole d'étude d'une cohorte prospective sur les facteurs associés au sevrage de la pression positive continue chez l'enfant prématuré né avant 32 semaines d'aménorrhées : FASPAP.

**CONCLUSION :**

Le sevrage de la PPC chez les enfants grands prématurés reste une problématique quotidienne en néonatalogie. L'objectif de cette étude est d'établir des critères non subjectifs de stabilité cardio-respiratoire et développementale conditionnant la réussite du sevrage de la PPC chez l'enfant prématuré né avant 32 SA. Il s'agit de la 1<sup>ère</sup> étude de cohorte prospective s'intéressant aux critères de sevrage de la PPC. L'objectif final est d'élaborer un score de sevrage de la PPC. Le score servirait de guide dans la pratique quotidienne du néonatalogue afin d'identifier le moment le plus opportun au sevrage de la PPC. Valider à la fois des critères cardiorespiratoires et développementaux est novateur et nous semble intéressant pour aider les cliniciens à mieux sevrer ce support ventilatoire, grâce à un score de sevrage objectif et centré sur l'enfant.

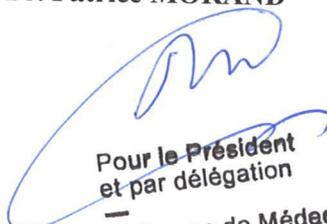
Le projet d'étude a débuté dans le service de néonatalogie du CHUGA en mai 2018 et devrait être étendu au service de néonatalogie du CHU de Saint Etienne pour une durée de recueil d'environ 30 mois. En date du 30 septembre 2018, 15 patients ont été inclus, les résultats préliminaires ne sont pas encore disponibles.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 8/10/2018

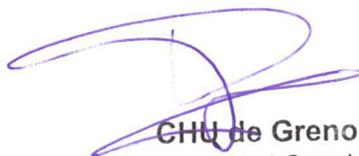
**LE DOYEN  
DE L'UFR DE MÉDECINE**

**Pr. Patrice MORAND**

  
Pour le Président  
et par délégation  
—  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE  
JURY DE MÉDECINE**

**Pr. Thierry DEBILLON**

  
CHU de Grenoble Alpes  
Hôpital Couple Enfant  
Clinique de Néonatalogie  
et de Réanimation Pédiatrique  
Pr Th. DEBILLON

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Torchin, H., Ancel, P.-Y., Jarreau, P.-H. & Goffinet, F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* **44**, 723–731 (2015).
2. Goldenberg, R. L., Culhane, J. F., Iams, J. D. & Romero, R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet Lond. Engl.* **371**, 75–84 (2008).
3. Blondel, B. *et al.* Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* **46**, 701–713 (2017).
4. Abman, S. H. *et al.* Interdisciplinary Care of Children with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* **181**, 12-28.e1 (2017).
5. Kugelman, A. & Durand, M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* **46**, 1153–1165 (2011).
6. Diblasi, R. M. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) for the respiratory care of the newborn infant. *Respir. Care* **54**, 1209–1235 (2009).
7. Courtney, S. E. & Barrington, K. J. Continuous Positive Airway Pressure and Noninvasive Ventilation. *Clin. Perinatol.* **34**, 73–92 (2007).
8. Garg, S. & Sinha, S. Non-invasive Ventilation in Premature Infants: Based on Evidence or Habit. *J. Clin. Neonatol.* **2**, 155–159 (2013).
9. Dunn, P. M. Dr von Reuss on continuous positive airway pressure in 1914. *Arch. Dis. Child.* **65**, 68 (1990).
10. Dunn, P. M. Respiratory distress syndrome. Continuous positive airway pressure (CPAP) using the Gregory box. *Proc. R. Soc. Med.* **67**, 245–247 (1974).

11. Gregory, G. A., Kitterman, J. A., Phibbs, R. H., Tooley, W. H. & Hamilton, W. K. Treatment of the Idiopathic Respiratory-Distress Syndrome with Continuous Positive Airway Pressure. *N. Engl. J. Med.* **284**, 1333–1340 (1971).
12. Saunders, R. A., Milner, A. D. & Hopkin, I. E. The effects of continuous positive airway pressure on lung mechanics and lung volumes in the neonate. *Biol. Neonate* **29**, 178–186 (1976).
13. Sherman, T. I., Blackson, T., Touch, S. M., Greenspan, J. S. & Shaffer, T. H. Physiologic effects of CPAP: application and monitoring. *Neonatal Netw. NN* **22**, 7–16 (2003).
14. Elgellab, A. *et al.* Effects of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) on breathing pattern in spontaneously breathing premature newborn infants. *Intensive Care Med.* **27**, 1782–1787 (2001).
15. Courtney, S. E. *et al.* Lung Recruitment and Breathing Pattern During Variable Versus Continuous Flow Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Premature Infants: An Evaluation of Three Devices. *Pediatrics* **107**, 304–308 (2001).
16. Locke, R., Greenspan, J. S., Shaffer, T. H., Rubenstein, S. D. & Wolfson, M. R. Effect of nasal CPAP on thoracoabdominal motion in neonates with respiratory insufficiency. *Pediatr. Pulmonol.* **11**, 259–264 (1991).
17. Landers, S., Hansen, T. N., Corbet, A. J., Stevener, M. J. & Rudolph, A. J. Optimal constant positive airway pressure assessed by arterial alveolar difference for CO<sub>2</sub> in hyaline membrane disease. *Pediatr. Res.* **20**, 884–889 (1986).
18. Miller, M. J., Carlo, W. A. & Martin, R. J. Continuous positive airway pressure selectively reduces obstructive apnea in preterm infants. *J. Pediatr.* **106**, 91–94 (1985).
19. Miller, M. J., DiFiore, J. M., Strohl, K. P. & Martin, R. J. Effects of nasal CPAP on supraglottic and total pulmonary resistance in preterm infants. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* **1985** **68**, 141–146 (1990).
20. Mathew, O. P. Apnea of prematurity: pathogenesis and management strategies. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* **31**, 302–310 (2011).

21. Di Fiore, J. M., Poets, C. F., Gauda, E., Martin, R. J. & MacFarlane, P. Cardiorespiratory events in preterm infants: interventions and consequences. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* **36**, 251–258 (2016).
22. Zhang, S., Garbutt, V. & McBride, J. T. Strain-induced growth of the immature lung. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md 1985* **81**, 1471–1476 (1996).
23. Jardine, L. & Davies, M. W. Withdrawal of neonatal continuous positive airway pressure: current practice in Australia. *Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc.* **50**, 572–575 (2008).
24. Manley, B. J. & Owen, L. S. High-flow nasal cannula: Mechanisms, evidence and recommendations. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* **21**, 139–145 (2016).
25. Friedman, C. A. *et al.* Bubble nasal CPAP, early surfactant treatment, and rapid extubation are associated with decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia in very-low-birth-weight newborns: efficacy and safety considerations. *Respir. Care* **58**, 1134–1142 (2013).
26. Isayama, T., Iwami, H., McDonald, S. & Beyene, J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* **316**, 611–624 (2016).
27. Narendran, V. *et al.* Early bubble CPAP and outcomes in ELBW preterm infants. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* **23**, 195–199 (2003).
28. Gittermann, M. K., Fusch, C., Gittermann, A. R., Regazzoni, B. M. & Moessinger, A. C. Early nasal continuous positive airway pressure treatment reduces the need for intubation in very low birth weight infants. *Eur. J. Pediatr.* **156**, 384–388 (1997).
29. Kattwinkel, J., Nearman, H. S., Fanaroff, A. A., Katona, P. G. & Klaus, M. H. Apnea of prematurity. Comparative therapeutic effects of cutaneous stimulation and nasal continuous positive airway pressure. *J. Pediatr.* **86**, 588–592 (1975).
30. Pantalitschka, T. *et al.* Randomised crossover trial of four nasal respiratory support systems for apnoea of prematurity in very low birthweight infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **94**, F245–248 (2009).

31. Zhao, J., Gonzalez, F. & Mu, D. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *Eur. J. Pediatr.* **170**, 1097–1105 (2011).
32. Higgins, R. D., Richter, S. E. & Davis, J. M. Nasal continuous positive airway pressure facilitates extubation of very low birth weight neonates. *Pediatrics* **88**, 999–1003 (1991).
33. So, B. H., Tamura, M., Mishina, J., Watanabe, T. & Kamoshita, S. Application of nasal continuous positive airway pressure to early extubation in very low birthweight infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **72**, F191-193 (1995).
34. Davis, P. G. & Henderson-Smart, D. J. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD000143 (2003). doi:10.1002/14651858.CD000143
35. Chowdhury, O., Wedderburn, C. J., Duffy, D. & Greenough, A. CPAP review. *Eur. J. Pediatr.* **171**, 1441–1448 (2012).
36. Morley, C. J. *et al.* Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants. *N. Engl. J. Med.* **358**, 700–708 (2008).
37. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network *et al.* Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.* **362**, 1970–1979 (2010).
38. Sandri, F. *et al.* Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics* **125**, e1402-1409 (2010).
39. Subramaniam, P., Ho, J. J. & Davis, P. G. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD001243 (2016). doi:10.1002/14651858.CD001243.pub3
40. Paoli, A. G. D., Morley, C. & Davis, P. G. Nasal CPAP for neonates: what do we know in 2003? *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* **88**, F168–F172 (2003).

41. De Paoli, A. G., Morley, C. J., Davis, P. G., Lau, R. & Hingeley, E. In vitro comparison of nasal continuous positive airway pressure devices for neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **87**, F42-45 (2002).
42. Davis, P., Davies, M. & Faber, B. A randomised controlled trial of two methods of delivering nasal continuous positive airway pressure after extubation to infants weighing less than 1000 g: binasal (Hudson) versus single nasal prongs. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **85**, F82-85 (2001).
43. Roberts, C. T. *et al.* Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1142–1151 (2016).
44. Shin, J., Park, K., Lee, E. H. & Choi, B. M. Humidified High Flow Nasal Cannula versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure as an Initial Respiratory Support in Preterm Infants with Respiratory Distress: a Randomized, Controlled Non-Inferiority Trial. *J. Korean Med. Sci.* **32**, 650 (2017).
45. Pandit, P. B., Courtney, S. E., Pyon, K. H., Saslow, J. G. & Habib, R. H. Work of breathing during constant- and variable-flow nasal continuous positive airway pressure in preterm neonates. *Pediatrics* **108**, 682–685 (2001).
46. Polin, R. A. & Sahni, R. Newer experience with CPAP. *Semin. Neonatol.* **7**, 379–389 (2002).
47. Liptsen, E. *et al.* Work of breathing during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: a comparison of bubble vs variable-flow devices. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* **25**, 453–458 (2005).
48. Gupta, S., Sinha, S. K., Tin, W. & Donn, S. M. A randomized controlled trial of post-extubation bubble continuous positive airway pressure versus Infant Flow Driver continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* **154**, 645–650 (2009).

49. Robertson, N. J., McCarthy, L. S., Hamilton, P. A. & Moss, A. L. Nasal deformities resulting from flow driver continuous positive airway pressure. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **75**, F209-212 (1996).
50. Ho, J. J., Subramaniam, P. & Davis, P. G. Continuous distending pressure for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD002271 (2015). doi:10.1002/14651858.CD002271.pub2
51. Bache, M., Pizon, E., Jacobs, J., Vaillant, M. & Lecomte, A. Effects of pre-feeding oral stimulation on oral feeding in preterm infants: a randomized clinical trial. *Early Hum. Dev.* **90**, 125–129 (2014).
52. Karam, O. *et al.* Noise levels during nCPAP are flow-dependent but not device-dependent. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **93**, F132-134 (2008).
53. Lejeune, F. *et al.* Sound Interferes with the Early Tactile Manual Abilities of Preterm Infants. *Sci. Rep.* **6**, 23329 (2016).
54. Kugelman, A. *et al.* Nasal respiratory support in premature infants: short-term physiological effects and comfort assessment. *Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992* **97**, 557–561 (2008).
55. Fernandez-Alvarez, J. R. *et al.* Heated humidified high-flow nasal cannula versus low-flow nasal cannula as weaning mode from nasal CPAP in infants  $\leq 28$  weeks of gestation. *Eur. J. Pediatr.* **173**, 93–98 (2014).
56. Bowe, L. & Clarke, P. Current use of nasal continuous positive airways pressure in neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **90**, F92-93 (2005).
57. Kidszun, A., Arnold, C., Winter, J., Whybra-Trümpler, C. & Mildenerger, E. Weaning Premature Infants from Nasal Continuous Positive Airway Pressure – Current Practice and Scientific Evidence. *Klin. Pädiatr.* **229**, 229–233 (2017).
58. Jardine, L. A., Inglis, G. D. & Davies, M. W. Strategies for the withdrawal of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD006979 (2011). doi:10.1002/14651858.CD006979.pub2

59. Abdel-Hady, H., Shouman, B. & Nasef, N. Weaning preterm infants from continuous positive airway pressure: evidence for best practice. *World J. Pediatr. WJP* **11**, 212–218 (2015).
60. Todd, D. A. *et al.* Methods of weaning preterm babies <30 weeks gestation off CPAP: a multicentre randomised controlled trial. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* **97**, F236–F240 (2012).
61. Heath Jeffery, R. C., Broom, M., Shadbolt, B. & Todd, D. A. Ceasing Cpap At standard criteria (CICADA): Implementation improves neonatal outcomes. *J. Paediatr. Child Health* **52**, 321–326 (2016).
62. Abdel-Hady, H., Shouman, B. & Aly, H. Early weaning from CPAP to high flow nasal cannula in preterm infants is associated with prolonged oxygen requirement: a randomized controlled trial. *Early Hum. Dev.* **87**, 205–208 (2011).
63. Rastogi, S., Wong, W., Gupta, A., Bhutada, A. & Rastogi, D. Gradual Versus Sudden Weaning From Nasal CPAP in Preterm Infants: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Respir. Care* **58**, 511–516 (2013).
64. Tang, J. *et al.* Randomised controlled trial of weaning strategies for preterm infants on nasal continuous positive airway pressure. *BMC Pediatr.* **15**, 147 (2015).
65. Amatya, S., Macomber, M., Bhutada, A., Rastogi, D. & Rastogi, S. Sudden versus gradual pressure wean from Nasal CPAP in preterm infants: a randomized controlled trial. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* **37**, 662–667 (2017).
66. Rastogi, S. *et al.* Factors Affecting the Weaning from Nasal CPAP in Preterm Neonates. *Int. J. Pediatr.* **2012**, (2012).
67. Yin, Y. *et al.* Ceasing Cpap At standard criteria (CICADA): predicting a successful outcome. *Eur. J. Pediatr.* **175**, 81–87 (2016).
68. Amatya, S., Rastogi, D., Bhutada, A. & Rastogi, S. Weaning of nasal CPAP in preterm infants: who, when and how? a systematic review of the literature. *World J. Pediatr. WJP* **11**, 7–13 (2015).

69. Als, H. & McAnulty, G. B. The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program (NIDCAP) with Kangaroo Mother Care (KMC): Comprehensive Care for Preterm Infants. *Curr. Womens Health Rev.* **7**, 288–301 (2011).
70. Lebel, V. & Aita, M. [Developmental care principle-based concept analysis]. *Rech. Soins Infirm.* 34–42 (2013).
71. Als, H., Butler, S., Kosta, S. & McAnulty, G. The Assessment of Preterm Infants' Behavior (APIB): Furthering the Understanding and Measurement of Neurodevelopmental Competence in Preterm and Full-Term Infants. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* **11**, 94–102 (2005).
72. Als, H., Tronick, E., Lester, B. M. & Brazelton, T. B. The Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (BNBAS). *J. Abnorm. Child Psychol.* **5**, 215–231 (1977).
73. Peters, K. L. *et al.* Improvement of short- and long-term outcomes for very low birth weight infants: Edmonton NIDCAP trial. *Pediatrics* **124**, 1009–1020 (2009).
74. Sizun, J., Ansquer, H., Browne, J., Tordjman, S. & Morin, J.-F. Developmental care decreases physiologic and behavioral pain expression in preterm neonates. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* **3**, 446–450 (2002).
75. Bertelle, V., Mabin, D., Adrien, J. & Sizun, J. Sleep of preterm neonates under developmental care or regular environmental conditions. *Early Hum. Dev.* **81**, 595–600 (2005).
76. Jobe, A. H. & Bancalari, E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **163**, 1723–1729 (2001).
77. Chawla, S. *et al.* Outcomes of extremely low birth weight infants with varying doses and intervals of antenatal steroid exposure. *J. Perinat. Med.* **38**, 419–423 (2010).
78. Tita, A. T. N. & Andrews, W. W. Diagnosis and Management of Clinical Chorioamnionitis. *Clin. Perinatol.* **37**, 339–354 (2010).
79. Ego, A. [Definitions: small for gestational age and intrauterine growth retardation]. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris)* **42**, 872–894 (2013).

80. Richard A. Polin. CLINICAL REPORT Management of Neonates With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis.
81. Simonsen, K. A., Anderson-Berry, A. L., Delair, S. F. & Davies, H. D. Early-Onset Neonatal Sepsis. *Clin. Microbiol. Rev.* **27**, 21–47 (2014).
82. Emori TG. National nosocomial infections surveillance system (NNIS): description of surveillance methods. *Am J Infect Control.* (1991).
83. Parra, J. Stratégies de prévention des infections sur cathéter en néonatalogie. Available at : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00924836/document>
84. Bell, M. J. *et al.* Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann. Surg.* **187**, 1–7 (1978).
85. Lin, P. W., Nasr, T. R. & Stoll, B. J. Necrotizing enterocolitis: recent scientific advances in pathophysiology and prevention. *Semin. Perinatol.* **32**, 70–82 (2008).
86. Bassan, H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin. Perinatol.* **36**, 737–762, v (2009).
87. Finer, N. N., Higgins, R., Kattwinkel, J. & Martin, R. J. Summary proceedings from the apnea-of-prematurity group. *Pediatrics* **117**, S47-51 (2006).
88. Skinner, J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin. Neonatol.* **6**, 49–61 (2001).
89. Haute Autorité de Santé - Transfusions de globules rouges homologues: produits, indications, alternatives. Available at: [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1349939/fr/transfusions-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1349939/fr/transfusions-de-globules-rouges-homologues-produits-indications-alternatives). (Accessed: 1st October 2018)
90. Netgen. Edito : Des scores cliniques ou de l'émergence laborieuse de l'explicite dans la décision médicale. *Revue Médicale Suisse* Available at: <https://www.revmed.ch/RMS/2001/RMS-2366/21702>. (Accessed: 1st October 2018)
91. Netgen. Les scores de prédiction clinique: définition, dérivation, validation et limites. *Rev.Médicale Suisse* **3**, 21703 (2001).

92. Leveau, P. Scores et outils de mesure en médecine d'urgence. *EMC - Médecine Urgence* **2**, 1–10 (2007).
93. Jin, H.-S. *et al.* The Efficacy of the COMFORT Scale in Assessing Optimal Sedation in Critically Ill Children Requiring Mechanical Ventilation. *J. Korean Med. Sci.* **22**, 693–697 (2007).
94. Stiell, I. *et al.* Multicentre trial to introduce the Ottawa ankle rules for use of radiography in acute ankle injuries. Multicentre Ankle Rule Study Group. *BMJ* **311**, 594–597 (1995).
95. Guessous, I. & Durieux-Paillard, S. [Validation of clinical scores: theoretical and practical basic notions]. *Rev. Med. Suisse* **6**, 1798–1802 (2010).
96. Fournier-Charrière, E. *et al.* Evendol, une nouvelle échelle comportementale pour évaluer la douleur de l'enfant de 0 à sept ans aux urgences: élaboration et validation. [/data/revues/09939857/002100S1/08003270/](#) (2008).
97. Debillon, T., Zupan, V., Ravault, N., Magny, J. F. & Dehan, M. Development and initial validation of the EDIN scale, a new tool for assessing prolonged pain in preterm infants. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **85**, F36-41 (2001).
98. McHugh, M. L. Interrater reliability: the kappa statistic. *Biochem. Medica* **22**, 276–282 (2012).
99. Jaile, J. C. *et al.* Benign gaseous distension of the bowel in premature infants treated with nasal continuous airway pressure: a study of contributing factors. *AJR Am. J. Roentgenol.* **158**, 125–127 (1992).
100. Broom, M. *et al.* Ceasing Cpap At standard criteria (CICADA): impact on weight gain, time to full feeds and caffeine use. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **99**, F423-425 (2014).

# ANNEXE 1 Tableau comparatif des méthodes de sevrage

Etude	Population	Méthodes de sevrage	Critères de jugement et résultats	Autres données: durée du sevrage, du support respiratoire etc	Commentaires:
<b>Todd et al 2010</b>	< 32 SA  Stable en PPC 4-6cmH2O et FiO2 < 25%  49 à 55 enfants dans chaque groupe	A: Arrêt en un temps  B: Alternance PPC-AA: augmentation de plages d'AA de 1 à 2h toutes les 6h de PPC. La PPC n'est pas remise quand l'enfant est stable pendant 16h sans.  C: idem B avec alternance LN 0,5 L/min.	Durée de sevrage: A: 11,3 jours B: 16,8 jours C: 19,4 jours p< 0,001  Durée de PPC: A: 24 jours B: 38 jours C: 30 jours p< 0,001	-Nombre d'essai de sevrage: Groupe A: 32% de succès au 1er essai, 42% aux 2ème et 3ème essais.  Pas de données pour les autres groupes.	Durée de sevrage et de PPC varient selon la méthode de sevrage. L'alternance pouvait être allongée à la discrétion du clinicien selon la tolérance du sevrage.
<b>Abdel-Hady et al 2011</b>	>= 28 SA  Stable en PPC à 5 cmH2O et FiO2 < 30%  30 enfants dans chaque groupe	A: PPC maintenue jusque FiO2 = 21% pendant 24h puis relai en AA  B: Relai en LN 2L/min jusque FiO2 = 21% pendant 24h puis AA.	Durée de l'oxygénothérapie: A: 5 jours B: 14 jours p< 0,001  Durée du support respiratoire: A: 10,5 jours B: 18 jours p=0,03	Echec au 1er essai: A=6/30 B=7/30 p=1  63% des enfants du groupe B étaient sevrés en oxygène mais nécessitait encore un flux d'air pour plusieurs jours.	Différence importante dans l'aide apportée par le support respiratoire entre PPC et LN à 2L/min pouvant expliquer les résultats.
<b>Rastogi et al 2013</b>	<32 SA  Stable en PPC à 5 cmH2O et FiO2 à 21%  28 enfants dans chaque groupe	A: Arrêt en un temps  B: Alternance PPC-AA: 3h AA-3h PPC pendant 48h puis si bien toléré 6h AA - 3h PPC pendant 48h, puis AA.	Réussite au 1er essai: A= 13 B= 12 p=0,65  Nombre d'essai: A= 1 à 5 (médiane 2) B= 1 à 7 (médiane 2) p=0,81		Succès du sevrage défini par l'absence de remise sous PPC 7 jours après son arrêt: critère fort de réussite. Réussite du sevrage serait plutôt liée à la maturité pulmonaire qu'à la méthode?
<b>Fernandez-Alvarez et al 2013</b>	<28 SA <1250g  39 enfants et 40 enfants dans chaque groupe.	PPC diminuée progressivement jusque 4 cmH2O, puis:  A: LFNC < 0,3 l/min B: HHFNC 8 L/min	Nombre de jours en PPC: A=25 B=13 p=0,001  BDP: (O2 à 36SA) A=11 B=9 p=0,5  Lésion nasale: A=0 B=10 p=0,003  Pneumothorax: A=0 B=2 p=1	100% de réussite à l'arrêt de la PPC dans le groupe B 100% d'échec au 1er essai d'arrêt de la PPC dans le groupe A  Durée de la VNI: A= 37 B=34 p=0,1	Différence importante dans l'aide apportée par le support respiratoire entre LFNC et HHFNC pouvant expliquer les résultats.  HHFNC permettrait de réduire la durée sous PPC.
<b>Tang et al 2015</b>	<32 SA  PPC<=5cmH2O ou > 5 mais tolère 6h d'arrêt de la PPC  FiO2<25%  15 enfants dans chaque groupe	A: Arrêt en un temps puis HHFNC 6 L/min  B: Arrêt en un temps puis AA ou LN <=1L/min  C: Alternance HHFNC et PPC: augmentation de 1h la HHFNC toutes les 6h et de diminution de 1h la PPC à chaque 6h si stable.  D: idem C mais alternance en AA ou LN 1L/min	BDP (O2 à 36 SA): A=3 B=4 C=7 D=4 p=0,2	Durée du support respiratoire: A=21 jours B=26 jours C=30 jours D=24 jours p=0,4  En comparant le relai avec HHFNC vs AA ou LN 1L/min (A-C vs B-D): -durée de la CPAP diminue de 12 jours versus 24 jours avec relai en HHFNC, p=0,009  En comparant méthode alternative versus en un temps (A-B vs C-D): -durée du support respiratoire de 22 jours avec méthodes en un temps versus 28 jours avec alternance, p=0,04 -durée de la PPC diminue de 11 versus 17 jours en faveur de la méthode en un temps p=0,02 -durée de HHFNC diminue de 15 jours versus 30 jours, en faveur de la méthode en un temps, p=0,003	Effectifs petits  Intérêt d'un relai en HHFNC ressort  Intérêt de la méthode en un temps lié au protocole de sevrage?

Etude	Population	Méthodes de sevrage	Critères de jugement et résultats	Autres données: durée du sevrage, du support respiratoire etc	Commentaires:
Amamtaya et al 2017	26-32 SA PPC à 5 cmH2O FIO2 à 21 %  70 enfants inclus	A: diminution de 1 cmH2O par 8h jusque PPC à 3 cmH2O puis arrêt de la PPC  B: arrêt de la PPC et relai en AA	Réussite au 1er essai: A=22 B=14 p=0,03	Durée de la PPC: A= 32 +-23,7 jours B=27+-19,3 jours p=0,38	Succès du sevrage défini par l'absence de remise sous PPC 7 jours après son arrêt: critère fort de réussite.  PPC utilisée comme support respiratoire en 1ère intention dans cet essai.

Nom Prénom: .....

Date: .....

Essai numéro: .....

## **PROTOCOLE DE SEVRAGE DE LA CPAP EN NÉONATOLOGIE**

Ce protocole s'applique dans les services de réanimation, soins intensifs et médecine néonatales. Il concerne les prématurés **nés avant 32 SA** (jusqu'à 31 SA + 6 j) bénéficiant d'une **CPAP depuis plus de 7 jours (biphasique ou simple), qui sont actuellement en CPAP simple et que l'on souhaite sevrer de la CPAP simple.**

### **1/ Quand commencer le sevrage ?**

Le sevrage peut être débuté lorsque l'équipe soignante en charge de l'enfant l'estime prêt, après **concertation entre l'infirmière et le médecin.**

***Pour l'étude FASPAP, respecter une période d'observation d'au moins 6h incluant un soin (depuis la prise de poste infirmier) avant de débiter l'alternance afin de remplir la fiche d'observation.***

### **2/ Réalisation du sevrage:**

Le sevrage consiste en une alternance de plages horaires de CPAP et d'oxygénothérapie haut débit (équivalent mélangeur) par lunettes nasales.

Le débit de l'oxygénothérapie est réglé à **6L/minutes** (CPAP avec valve de surpression), et à 8L/min si le poids est > 2kg.

L'alternance dure 3 jours. Cette période de 3 jours d'alternance CPAP/Mélangeur doit être respectée. La CPAP doit être remise même si la période de mélangeur est bien tolérée. La répartition et la durée des plages horaires de CPAP et de mélangeur se font selon les périodes de soins et d'éveils de l'enfant. Les périodes ne se font pas nécessairement d'un bloc, il peut y avoir plusieurs plages de CPAP ou de mélangeur sur la journée en respectant la répartition suivante :

- Jour 1 : 2/3 du temps sous CPAP (soit environ 16h), 1/3 du temps sous mélangeur (soit environ 8h)**
- Jour 2 : 1/2 du temps sous CPAP (env 12h), 1/2 du temps sous mélangeur (env 12h)**
- Jour 3 : 1/3 du temps sous CPAP (env 8h), 2/3 du temps sous mélangeur (env 16h)**
- Jour 4 : on laisse l'enfant sous mélangeur, on ne remet pas la CPAP.**

### **3/ Quand considérer l'échec du sevrage ?**

-**Période d'évaluation de l'échec** : lors des 3 jours de sevrage, et les 7 jours suivants (soit de J1 du début du protocole à J10)

-**Conduite à tenir** : arrêter l'alternance/arrêter le mélangeur et remettre la CPAP de façon continue **selon les critères définis ci contre et avec avis du médecin.**

La CPAP sera remise pendant au moins 48h avant de tenter un nouveau sevrage.

*Remettre la feuille dans le classeur à J7 du sevrage ou avant si remise sous CPAP.*

## RÉPARTITION DES PLAGES D'ALTERNANCE

**-Jour 1 :** 2/3 du temps sous CPAP (soit environ 16h), 1/3 du temps sous mélangeur (environ 8h EN FRACTIONNÉ)

**-Jour 2 :** 1/2 du temps sous CPAP (env 12h), 1/2 du temps sous mélangeur (env 12h EN FRACTIONNÉ)

**-Jour 3 :** 1/3 du temps sous CPAP (env 8h), 2/3 du temps sous mélangeur (env 16h EN FRACTIONNÉ)

**-Jour 4 :** on laisse l'enfant sous mélangeur, on ne remet pas la CPAP.

Jour 1= .../....	H0 = ....h	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23
CPAP																								
Mélangeur																								

Jour 2= .../....	H0 = ....h	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23
CPAP																								
Mélangeur																								

Jour 3= .../....	H0 = ....h	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8	H9	H10	H11	H12	H13	H14	H15	H16	H17	H18	H19	H20	H21	H22	H23
CPAP																								
Mélangeur																								

### CRITÈRES DE REMISE SOUS CPAP

#### Au moins 2 critères parmi les suivants et avis du médecin:

**Cocher :**

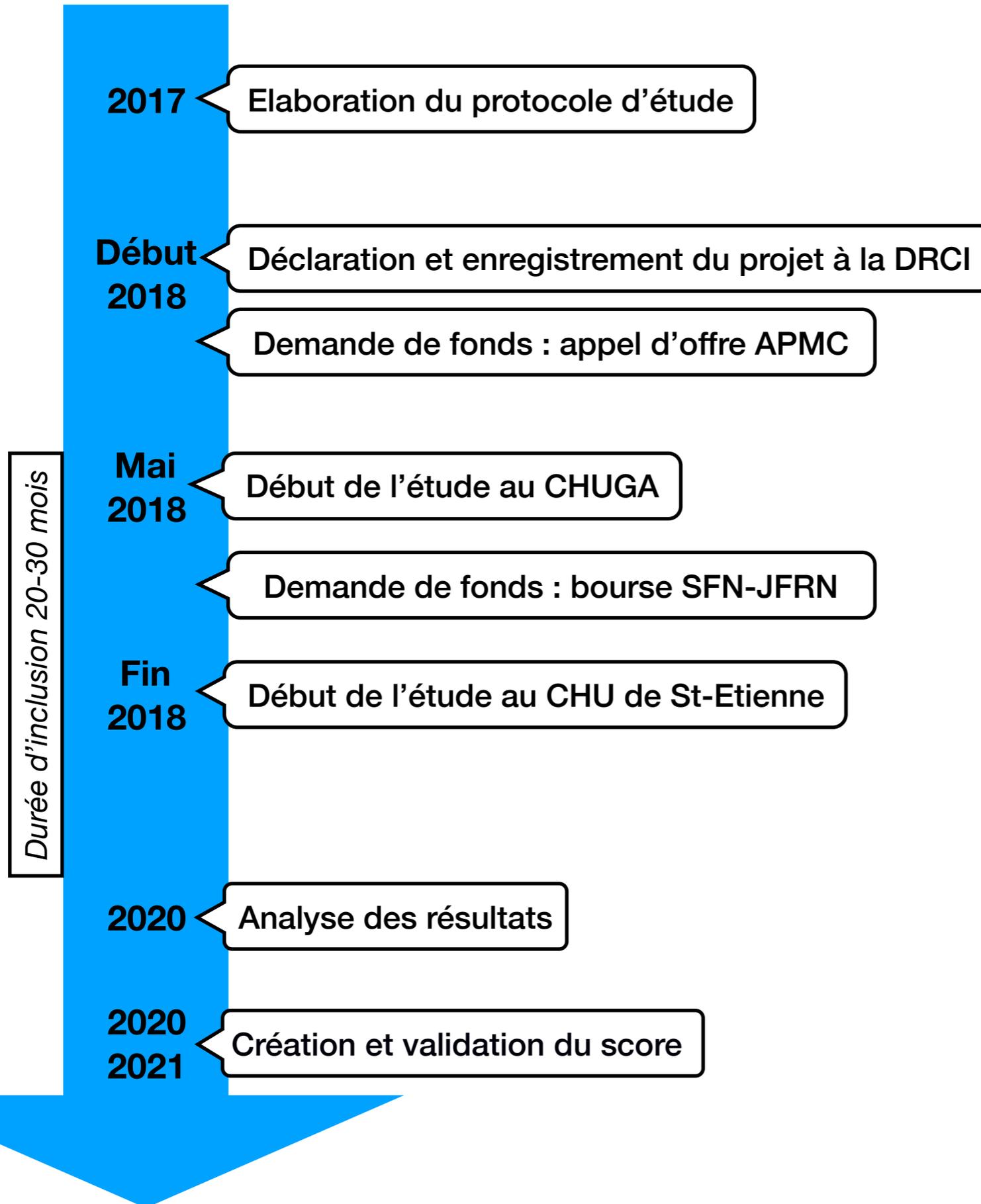
- Majoration des signes de lutte respiratoire :**  
+ 2 points Silverman ou FR > 75 au repos (hors soins et alimentation), au moins 2h après le changement de support.
- Majoration de la FiO2 :**  
+ 10% de FiO2
- GDS :**  
PCO2 > 65 mmHg (= 8.5 kPa) , pH < 7,2
- Apnée :**  
une **apnée** nécessitant une ventilation par AMBU, ou > 3 apnées/12h en dehors de l'alimentation  
Apnées = Pauses respiratoire > 20s ou > 10s avec désaturation < 80% ou bradycardie < 80 bpm
- Autre cause à détailler, par exemple **développementale** (diminution franche de l'éveil, des capacités de tétés, de la tolérance des soins...):  
.....

**Remise sous CPAP:**

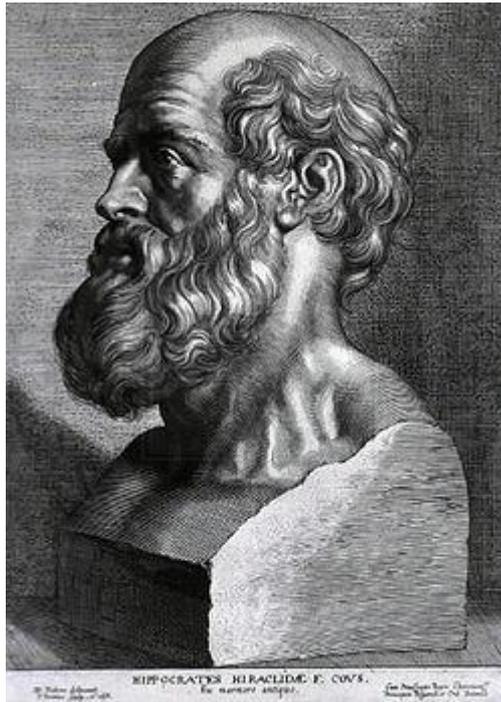
- pendant l'alternance
- à J 1 – 2 – 3 – 4 – 5 – 6 – 7 de l'alternance (*entourer*)

Remettre la feuille dans le classeur à J7 du sevrage ou avant si remise sous CPAP.

# ANNEXE 3 Calendrier Prévisionnel







## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*