



**HAL**  
open science

# Doit-on craindre une augmentation des débits aux lunettes nasales haut débit chez les prématurés ? Étude observationnelle préliminaire

Simon Mounier

► **To cite this version:**

Simon Mounier. Doit-on craindre une augmentation des débits aux lunettes nasales haut débit chez les prématurés ? Étude observationnelle préliminaire. Pédiatrie. 2020. dumas-03466706

**HAL Id: dumas-03466706**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03466706v1>**

Submitted on 6 Dec 2021

**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.



UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

MOUNIER Simon

Présentée et soutenue publiquement le Jeudi 22 octobre 2020

DOIT-ON CRAINDRE UNE AUGMENTATION DES DÉBITS AUX LUNETTES NASALES HAUT DÉBIT  
CHEZ LES PRÉMATURÉS ? ÉTUDE OBSERVATIONNELLE PRÉLIMINAIRE

Directeur de thèse : Madame SAVY Nadia, Docteur, CHU Clermont-Ferrand, Réanimation néonatale et pédiatrique

Président du jury : Monsieur MERLIN Étienne, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur SOUWEINE Bertrand, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame COSTE Karen, Maître de conférence, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur MORTAMET Guillaume, Maître de conférence, UFR de Médecine de l'Université Grenoble Alpes

## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

### PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIÈRE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

### *PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE*

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M.	CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE**  
**1ère CLASSE**

M.	DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie - Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	ABERGEL Armando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie

M. MOTREFF Pascal  
Mme PICKERING Gisèle

Cardiologie  
Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne  
M. CAMBON Benoît

Médecine Générale  
Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine  
Mme BOUTELOUP Corinne

Bactériologie Virologie  
Nutrition

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mlle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mlle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mlle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mlle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mlle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mlle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE*

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie

Mme SARRET Catherine  
M. MAQDASY Salwan

Pédiatrie  
Endocrinologie, Diabète et Maladies  
Métaboliques  
Parasitologie - Mycologie

Mme NOURRISSON Céline

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte  
Mme VAURS-BARRIERE Catherine  
M. BAILLY Jean-Luc  
Mlle AUBEL Corinne  
M. BLANCHON Loïc  
Mlle GUILLET Christelle  
M. BIDET Yannick  
M. MARCHAND Fabien  
M. DALMASSO Guillaume  
M. SOLER Cédric  
M. GIRAUDET Fabrice  
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène  
Mme LAPORTE Catherine  
M. LOLIGNIER Stéphane  
Mme MARTEIL Gaëlle  
M. PINEL Alexandre

Biophysique et Traitement de l'Image  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Bactériologie Virologie  
Oncologie Moléculaire  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Nutrition Humaine  
Oncogénétique  
Pharmacologie Médicale  
Bactériologie  
Biochimie Biologie Moléculaire  
Biophysique et Traitement de l'Image  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Neurosciences – Neuropharmacologie  
Biologie de la Reproduction  
Nutrition Humaine

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles  
M. BERNARD Pierre  
Mme ESCHALIER Bénédicte  
Mme RICHARD Amélie

Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Générale  
Médecine Général



Au Président du jury :

**Au Professeur Etienne MERLIN,**

Je te remercie d'avoir accepté d'être président du jury et d'évaluer ce travail. Je te suis sincèrement reconnaissant de nous faire partager ta passion pour la pédiatrie. Merci pour ces quatre années d'enseignement ainsi que pour la direction du mémoire de DES.

Aux membres du jury :

**Au Professeur Bertrand SOUWEINE,**

Tout d'abord, je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse et d'évaluer ce travail. Ensuite merci de m'avoir accueilli dans votre service de réanimation médicale adultes ainsi qu'au DESC. Malgré une importante différence d'âge par rapport à la réanimation pédiatrique et néonatale, l'enseignement de la réanimation adulte m'a permis d'acquérir de nouvelles connaissances.

**Au Docteur Karen COSTE,**

Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse et d'évaluer ce travail. Merci pour l'enseignement lors des gardes que l'on a faites ensemble.

**Au Docteur Guillaume MORTAMET,**

Je te remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury de thèse et d'évaluer ce travail. Je te remercie aussi, et par la même occasion le service de réanimation pédiatrique de Grenoble, de m'avoir accueilli et m'avoir formé à la réanimation des enfants.

**Au Docteur Nadia SAVY,**

Je te remercie infiniment pour ton aide et pour le soutien que tu m'as apporté pour réaliser ce travail de thèse. Merci pour tes encouragements et tes conseils avisés. Merci également pour tout ce que tu m'as apporté lors de mon stage et lors de mes gardes en réanimation néonatale et pédiatrique à Clermont-Ferrand.

Aux aidants,

À **Monsieur Bruno PEREIRA**, merci pour l'aide apportée à la réalisation du protocole ainsi qu'à la partie statistique.

Aux services de réanimation néonatale et pédiatrique, soins intensifs de néonatalogie pour la réalisation de cette étude ; aux médecins, internes et infirmières.

À ma famille et à ma belle-famille pour la relecture de ce manuscrit.

Et enfin à tous ceux qui participent à mon bonheur quotidien... et surtout à **Chachou** ;)

## Table des matières

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>11</b>
<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>12</b>
<b><u>JUSTIFICATION DE L'ETUDE.....</u></b>	<b><u>15</u></b>
<b>1.1. SYNDROME DE DETRESSE RESPIRATOIRE DU PREMATURE.....</b>	<b>16</b>
<b>1.2. EFFET DE L'APPLICATION D'UNE PRESSION EXPIRATOIRE POSITIVE CHEZ LE PREMATURE.....</b>	<b>17</b>
<b>1.3. PRINCIPE DE FONCTIONNEMENT DES LUNETTES NASALES HAUT DEBIT.....</b>	<b>19</b>
<b><u>ÉTUDE.....</u></b>	<b><u>25</u></b>
<b>2. MATÉRIEL ET MÉTHODE.....</b>	<b>26</b>
2.1. DESIGN DE L'ETUDE.....	27
2.2. NOMBRE DE SUJET NECESSAIRE.....	28
2.3. DESCRIPTION SUCCINCTE TECHNIQUE DES LNHD.....	28
2.4. DEROULEMENT DE L'ETUDE.....	28
2.5. CONSIDERATIONS ETHIQUES.....	29
2.6. ANALYSES STATISTIQUES.....	30
<b>3. RÉSULTATS.....</b>	<b>32</b>
3.1. ANALYSES DES CARACTERISTIQUES GLOBALES DE LA POPULATION.....	32
3.2. ANALYSES EN SOUS-GROUPE SELON L'AGE GESTATIONNEL.....	33
3.3. ANALYSES DES CARACTERISTIQUES DES LNHD SELON L'AGE GESTATIONNEL.....	34
3.4. ANALYSES DES CARACTERISTIQUES SELON LA REUSSITE.....	35
3.5. ANALYSES DES COMPLICATIONS ET DES COMORBIDITES SELON L'AGE GESTATIONNEL.....	37
3.6. ANALYSES DES COMPLICATIONS ET DES COMORBIDITES SELON LA REUSSITE.....	37

3.7. ANALYSES SELON LE DEBIT MAXIMAL.....	39
3.8. CARACTERISTIQUES DES ECHECS.....	42
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>43</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>49</b>
<b>INDEX DES FIGURES .....</b>	<b>54</b>
<b>INDEX DES TABLEAUX.....</b>	<b>55</b>
<b>ANNEXE I PHYSIOLOGIE RESPIRATOIRE DE L'ENFANT PREMATURE.....</b>	<b>56</b>
<b>ANNEXE II TABLEAU 9 : COMPARATIF DES ECHECS ET DES DEBITS UTILISES .....</b>	<b>61</b>
<b>ANNEXE III TABLEAU 10 : CARACTERISTIQUES GLOBALES .....</b>	<b>62</b>
<b>ANNEXE IV TABLEAU 11 : CARACTERISTIQUES GENERALES AUTRES .....</b>	<b>63</b>
<b>ANNEXE V TABLEAU 12 : DESCRIPTION DU SUPPORT DE SECOURS CHEZ LES PATIENTS AVEC ECHEC DES LNHD .....</b>	<b>64</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AG : Age gestationnel

BDP : Bronchodysplasie pulmonaire

BiPAP : Bilevel Positive Airways Pressure

CPAP : Continuous Positive Airways Pressure

CRF : Capacité résiduelle fonctionnelle

FiO2 : Fraction inspiré en oxygène

INT : Intubation nasotrachéale

PEP : Pression Expiratoire Positive

LNHD : Lunettes Nasaes Haut Débit

MIST : Minimally Invasive Surfactant Therapy

MMH : Maladie des membranes hyalines

PPC : Pression positive continue

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

SA : Semaines d'aménorrhée

SDRN : Syndrome de détresse respiratoire néonatal

## 1. INTRODUCTION

Depuis plusieurs années, l'amélioration de la prise en charge des prématurés permet l'augmentation de la survie d'enfants nés avec une prématurité extrême, repoussant ainsi les limites de viabilité. Néanmoins l'enjeu actuel n'est plus seulement la survie, mais la survie sans séquelle ou avec des séquelles mineures et ce avec des techniques de prise en charge de moins en moins invasives.

Ainsi les techniques de ventilation non invasives comme la ventilation avec pression expiratoire positive continue (CPAP) puis l'oxygénothérapie en lunettes nasales haut débit (LNHD) ont largement remplacé la plupart des intubations prolongées dans le traitement des syndromes de détresse respiratoire néonatal (SDRN) ou maladie des membranes hyalines (MMH), principale cause de détresse respiratoire du prématuré, réduisant ainsi grandement le risque de bronchodysplasie pulmonaire.

Comparativement à la CPAP, les LNHD sont plus confortables et entraînent moins de lésions cutanées pour des effets secondaires potentiels comparables, tels que le ballonnement abdominal et le pneumothorax. Les LNHD sont donc de plus en plus utilisées et étudiées au sein des services de néonatalogie.

Plusieurs indications d'utilisation sont rapportées dans la littérature. Les LNHD sont principalement utilisées en relais de l'intubation ou de la CPAP. Les données actuelles sont contradictoires quant à leur utilisation en support primaire du SDRN (1–4), au profit de la CPAP.

Les débits utilisés dans les études chez le nouveau-né vont de 3 à 8L.min<sup>-1</sup>, généralement sans être ajustés au poids du patient (5–10) alors que pour les enfants plus grands, le débit initial est ajusté en fonction de la sévérité de la détresse respiratoire sans dépasser 2L.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (11).

Il n'existe aucune donnée sur le débit optimal à utiliser chez les enfants prématurés. Néanmoins, certains auteurs préconisent de ne pas utiliser les LNHD au-delà de  $8\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$  afin de limiter les risques de barotraumatisme, étant donné que les pressions induites ne peuvent pas être mesurées. Cependant peu d'effets secondaires sont réellement rapportés dans la littérature.

Il nous a semblé utile d'entreprendre un travail sur ce sujet. Dans notre unité de réanimation néonatale, nous nous sommes intéressés au débit administré avec les LNHD lors de la prise en charge des prématurés souffrant d'une détresse respiratoire aiguë.

Nous avons donc réalisé une étude descriptive observationnelle rétrospective.

Notre postulat de départ est que l'utilisation de débits élevés ( $> 2\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) améliore l'état clinique de l'enfant, sans majoration des effets indésirables, tout en permettant d'éviter le recours à un autre support ventilatoire.

L'objectif principal est d'évaluer si l'utilisation de débits élevés ( $> 2\text{L}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) tend à diminuer le taux d'échec de LNHD sans majoration des effets secondaires chez des nouveau-nés de moins de 37 semaines d'aménorrhée (SA).

Les objectifs secondaires sont d'évaluer si l'utilisation de débits élevés permet de diminuer l'exposition à l'oxygène ; de diminuer la durée du support ventilatoire ou au contraire s'il l'augmente ; de diminuer la nécessité de recours au surfactant ; de diminuer le risque de broncho-dysplasie pulmonaire et d'hémorragie intraventriculaire. De plus nous avons cherché à évaluer si le risque d'effets indésirables (pneumothorax, ballonnement abdominal et/ou inconfort digestif, lésions cutanées nasales) et le délai d'acquisition de l'alimentation entérale complète augmentaient avec celle des débits.

En première partie nous expliquerons les particularités du syndrome de détresse respiratoire néonatal, le fonctionnement des LNHD ainsi que leur impact sur la fonction pulmonaire. La seconde partie de cette recherche expose la méthodologie utilisée dans cette étude. Les résultats obtenus font l'objet d'une discussion au regard des données connues de la littérature scientifique.

## Justification de l'étude



### 1.1. Syndrome de détresse respiratoire du prématuré

Le syndrome de détresse respiratoire néonatale ou maladie des membranes hyalines est la cause principale de détresse respiratoire du prématuré. La prévalence de la MMH augmente avec la prématurité. Ainsi 80% des enfants nés à 28 SA en sont atteints, et jusqu'à 90% des enfants nés à 24 SA (12).

La MMH est la résultante d'un déficit quantitatif et qualitatif de la synthèse du surfactant alvéolaire et de son relargage dans un poumon immature. Ce déficit entraîne une augmentation de la tension alvéolaire qui diminue la compliance pulmonaire. Les alvéoles instables se collabent. Elles créent des zones d'atélectasies, diminuant la surface alvéolaire totale et induisant une hypoxémie ainsi que des troubles du rapport ventilation-perfusion. Les zones perfusées mais non ventilées créent un effet shunt engendrant une acidose respiratoire qui, à son tour, diminue la synthèse du surfactant. L'acidose induit une vasoconstriction avec une augmentation des résistances vasculaires qui majore l'hypoxémie et l'hypercapnie, parallèlement à l'apparition de fuites des capillaires pulmonaires. L'ensemble de ces mécanismes aboutit à l'apparition de la maladie des membranes hyalines (13).

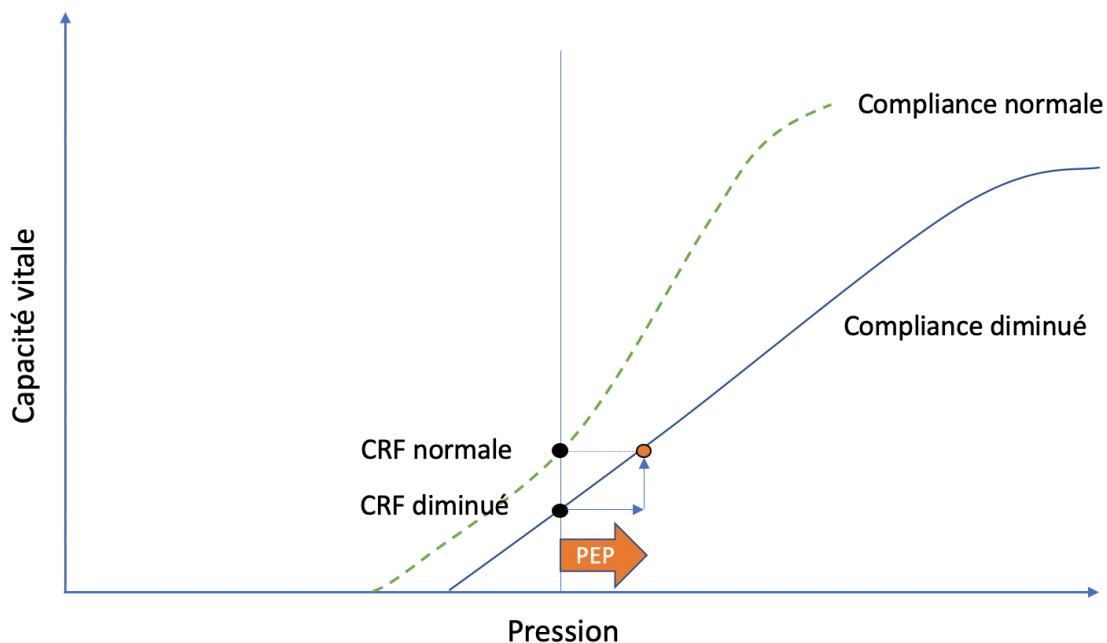
Le nouveau-né prématuré utilise alors ses capacités d'adaptation, mais celles-ci peuvent être rapidement dépassées conduisant à l'épuisement respiratoire. L'instillation intra-trachéale de surfactant exogène et l'administration d'une PEP extrinsèque sont les deux piliers du traitement de la MMH.

## 1.2. Effet de l'application d'une pression expiratoire positive chez le prématuré

L'application d'une pression positive continue (PPC) permet de maintenir, ou le cas échéant de restaurer la PEP soit une pression positive en fin d'expiration.

La PPC restaure la relation pression-volume en augmentant la CRF, permettant ainsi de diminuer le travail respiratoire (13–15) (Figure 1).

Figure 1: Courbe Pression-Volume, application d'une PEP



L'augmentation de la CRF, en l'éloignant de son volume de fermeture, permet de stabiliser certains territoires alvéolaires et d'en recruter de nouveaux. De plus la restitution d'une CRF au-dessus du volume de fermeture stabilise la cage thoracique en diminuant les forces de rétraction.

L'application d'une PEP extrinsèque permet également de diminuer la pression transpulmonaire nécessaire à déplacer le volume courant.

Alors que la survenue de collapsus dans certains territoires engendre des shunts intra-pulmonaire, l'utilisation d'une PPC restaure en partie les rapports ventilation-perfusion en prévenant le dérecrutement des bronchioles terminales. Enfin la pression artérielle en O<sub>2</sub> est corrélée au niveau de PEP, la PPC améliore donc l'oxygénation (13,16).

Les détresses respiratoires néonatales exposent à un déphasage entre le mouvement thoracique et le mouvement abdominal lors de l'inspiration. Ce déphasage entraîne une baisse d'efficacité de la ventilation par baisse du volume courant généré. La PPC réduit ce déphasage permettant ainsi de diminuer les asynchronies thoraco-abdominales (13,15,17).

La PEP permet en outre de diminuer les résistances dans les voies aériennes supérieures optimisant ainsi leur ouverture. Ce principe permet de lutter contre la part obstructive des apnées du prématuré.

Enfin, une PPC permet d'augmenter le retour veineux. Le débit cardiaque est ainsi amélioré.

L'ensemble de ces phénomènes diminue le travail et la fréquence respiratoire, améliore le volume courant et aboutit donc à une optimisation des échanges gazeux.

Cependant la PEP peut avoir des conséquences délétères lors d'une utilisation excessive.

L'utilisation d'une pression trop importante sur-distend le poumon et inverse les rapports ventilation-perfusion, ce qui aboutit à une altération des échanges gazeux.

La ventilation nasale à deux niveaux de pression (BiPAP), la CPAP et l'oxygénothérapie aux LNHD sont les supports utilisés en ventilation non invasive chez le prématuré pour générer une PEP extrinsèque.

### 1.3. Principe de fonctionnement des lunettes nasales haut débit

L'oxygénothérapie à haut débit se définit par l'administration d'un mélange gazeux réchauffé et humidifié à un débit supérieur à  $1 \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$  (4). Le débit généré est constant tout au long des cycles respiratoires.

De manière physiologique, après son passage par la bouche, l'air est conditionné au niveau des voies aériennes supérieures pour atteindre une température de  $37^\circ\text{C}$  et une humidité proche de 100%. Ce conditionnement aboutit à une perte de calorique et à une évaporation favorisant l'hypothermie (3). L'utilisation d'un gaz réchauffé et humidifié diminue ainsi l'impact énergétique sur l'enfant et prévient d'éventuels effets indésirables tels que les blessures cutanées par dessiccation pouvant induire des infections (18). Selon les humidificateurs chauffants associés aux générateurs de haut débit, la température varie de  $33$  à  $36,5^\circ\text{C}$  et l'humidité de 80 à 99% (1).

#### 1.3.1. Génération d'une pression expiratoire positive (PEP)

Le débit généré par les LNHD permet de créer une pression positive en fin d'expiration. Contrairement à la CPAP, la PEP générée n'est pas monitorée au cours des cycles respiratoires. Les LNHD ne possèdent donc pas de pression de consigne. La PEP peut varier selon différents paramètres, mais certaines études sont contradictoires. La plupart des mesures ont été effectuées en se basant sur les pressions œsophagiennes ou naso-pharyngiennes enregistrées.

Le degré d'ouverture de la bouche peut faire varier la pression dans les voies aériennes inférieures. Ainsi selon Kubicka et al., la respiration bouche ouverte ne permettrait pas de générer une PEP (19). D'autres auteurs confirment que la pression peut être générée

seulement la bouche fermée. Ainsi la bouche, par l'intermédiaire de la langue et du pharynx, pourrait jouer un rôle de soupape de sécurité en permettant les fuites. A l'opposé, si cette « soupape de sécurité » est défaillante, elle peut engendrer des surpressions avec des PEP mesurées jusqu'à 10cmH<sub>2</sub>O selon certains auteurs (1,20). Une étude récente parue en 2019 trouve une augmentation de 0,6 à 2,3 cmH<sub>2</sub>O de la PEP lorsque les patients ont la bouche fermée (21).

Le rapport entre la taille des canules nasales et le diamètre des narines permet également de moduler les fuites d'airs. Le risque de surpression est augmenté lorsqu'elles obturent totalement les narines (1).

Le poids de l'enfant est un paramètre important puisque la pression créée par les LNHD est inversement proportionnelle au poids (1). En effet, le volume courant (VT) dépend du poids (VT = volume x poids). Lorsque le volume d'air administré est inférieur ou trop peu supérieur au VT, il ne permet pas de générer de pression suffisante pour maintenir une PEP (20).

Enfin le débit est un paramètre ajustable et influençant considérablement la pression générée. Les générateurs actuellement sur le marché permettent de délivrer un débit entre 2 à 8L/min en moyenne et certains jusqu'à 20 L.min<sup>-1</sup> (20). Selon certains auteurs, les débits inférieurs à 3L/min ne permettent pas de générer une pression (20). Wilkinson et al. mesurent des PEP, au niveau pharyngé, d'environ 6 cmH<sub>2</sub>O pour des débits de 8 L.min<sup>-1</sup> chez 14 prématurés de 34SA environ (22). Dans une étude plus récente, Liew et al. (21) comparent les niveaux de pression entre CPAP et LNHD chez 44 enfants nés prématurément avec des poids allant de 610 à 4100g le jour de l'analyse. Chaque enfant reçoit de manière séquentielle de la CPAP à 6 cmH<sub>2</sub>O puis de l'LNHD de 2 L.min<sup>-1</sup> à 8 L.min<sup>-1</sup> et inversement. L'augmentation du débit de 2 à 8 L.min<sup>-1</sup> augmente la PEP en moyenne de 2,3 à 6,1 cmH<sub>2</sub>O. La pression générée par la CPAP

dans cette étude est en moyenne de 6,4 cmH<sub>2</sub>O et avoisine donc celle des LNHD à 8 L.min<sup>-1</sup>. Après analyse selon le poids, ils mesurent des pressions de 6,6 +/- 2,5cmH<sub>2</sub>O chez les moins de 1000 grammes pour des débits de 8 L.min<sup>-1</sup>, ce qui représente au minimum un débit de 8 L.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>. Les pressions générées pour des débits de 8 L.min<sup>-1</sup> dans le groupe des enfants de plus de 1500g chute à 5,8 +/- 1,8 cmH<sub>2</sub>O, montrant une fois de plus que le poids est un facteur important dans la génération de pressions.

#### 1.3.2. Relation débit-FiO<sub>2</sub> (fraction inspirée en oxygène)

La FiO<sub>2</sub> délivrée varie en fonction du débit du mélange gazeux administré. Ainsi pour que la FiO<sub>2</sub> prescrite soit celle délivrée, le débit des LNHD doit être supérieur à la ventilation minute du patient. La position bouche ouverte augmente la FIO<sub>2</sub> en jouant un rôle de réservoir pendant l'expiration permettant d'enrichir le mélange lors de l'inspiration suivante (20).

#### 1.3.3. Lavage de l'espace mort nasopharyngé

Les LNHD permettent d'augmenter la ventilation alvéolaire et l'épuration du CO<sub>2</sub> par l'intermédiaire du lavage alvéolaire (1). Liew et al. (21) mesurent la concentration en CO<sub>2</sub> présente en fin d'expiration pour évaluer le lavage de l'espace mort nasopharyngé. Pour un débit de 2 L.min<sup>-1</sup> ou pour une CPAP à + 6 cmH<sub>2</sub>O les valeurs sont réciproquement 2,3 % +/- 1,6 et 2,4 % +/-1,8. Lorsque l'on augmente le débit jusqu'à 8 L.min<sup>-1</sup> le lavage devient plus efficace et les valeurs chutent à 0,9 % +/- 1,1. Le lavage de l'espace mort augmente donc avec le débit (21).

#### 1.3.4. Effets indésirables potentiels

L'utilisation de LNHD expose les prématurés, plus fragiles, à certains effets indésirables.

Par ordre de fréquence, nous retrouvons principalement les atteintes cutanées avec l'apparition d'escarres nasales. Selon les études leur prévalence varie entre 0 et 13 % des prématurés (23) (Tableau 1). Néanmoins, cela reste largement inférieur aux 24,5 % causées par l'utilisation de la CPAP nasale (23).

L'inconfort digestif, bien que difficile à évaluer de manière précise, est présent chez environ 10% des prématurés selon Yoder et al. (5). Il s'agit en majorité de ballonnements abdominaux retardant l'acquisition d'une alimentation entérale complète ou supérieure à 120ml/kg/j.

D'autres effets indésirables tels que l'apparition d'épanchements gazeux sont mineurs. Ainsi la prévalence des pneumothorax représentant moins de 5 % selon une méta-analyse récente (2), ce qui est comparable à la CPAP.

Le confort général n'est pas à négliger. Cependant, chez les prématurés il est difficile d'évaluer la part de l'inconfort engendré par les LNHD par rapport aux autres stimulations pouvant être douloureuses. Selon une étude norvégienne il n'y aurait pas de différence entre les LNHD et la CPAP en ce qui concerne les scores de douleur et la nuisance sonore, bien que les parents préfèrent les LNHD (24).

Tableau 1: Effets indésirables rapportés lors de l'utilisation en support respiratoire primaire

	Support	Pneumothorax	Traumatisme nasal	Alimentation	Douleur
<b>Robert et al. (9)</b> <b>(n=574)</b>	LNHD	0	23 (8,3)	-	-
	nCPAP	6 (2,1)	53 (18,5)	-	-
<b>Yoder et al.(5)</b> <b>(n=314)</b>	LNHD	1 (0,014)	(9)	21 (10)	-
	nCPAP	5 (2)	(16)	17 (8)	-
<b>Lavizzari et al.(6)</b> <b>(n=316)</b>	LNHD	3 (1,9)	-	-	-
	nCPAP	4 (2,5)	-	-	-
<b>Shin et al.(10)</b> <b>(n=85)</b>	LNHD	2 (4,8)	0	-	-
	nCPAP	0	0	-	-
<b>Murki et al.(7)</b> <b>(n=272)</b>	LNHD	0	7 (5,3)	5 ±4 j*	-
	nCPAP	1 (0,7)	13 (9,4)	5 ±3 j*	-

\* Nombre de jours pour atteindre une alimentation entérale complète.  
Les valeurs entre parenthèse sont des pourcentages.

### 1.3.5. Indication LNHD et débits utilisés

Les indications des LNHD rejoignent celle de la CPAP. Il s'agit principalement de l'utilisation en post-extubation, en relais de la BiPAP (Bilevel Positive Airways Pressure), en support primaire ou pour la prise en charge des apnées du prématuré.

En 2013, la publication de 3 études randomisées contrôlées a montré la non-infériorité des LNHD par rapport à la CPAP en relai d'une ventilation mécanique (5,8,25).

L'utilisation des LNHD en support primaire reste actuellement controversée. Plusieurs études randomisées ainsi que des méta-analyses avec des résultats divergents ne permettent pas de recommander l'utilisation des LNHD en support primaire (Tableau 8 en annexe II). Cependant deux méta-analyses récentes regroupant les dernières études randomisées



concluent qu'il n'y a pas de différence du taux de ré-intubation entre les LNHD et la CPAP (2,26).

Les débits utilisés lors des différentes études varient entre 3 et 8L.min<sup>-1</sup>. Aucune étude publiée n'indique le débit ajusté au poids (en L.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>). Nous avons donc rapporté le débit (en L.min<sup>-1</sup>) utilisé dans différentes études (5–10,25,27), divisé par le poids (en kg) pour avoir une estimation du débit ajusté au poids. Ainsi nous observons des débits allant de 1,6 à 11,4 L.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> (Tableau 8 en annexe II).

Étude

## 2. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Cette étude a pour objectif principal d'évaluer si l'utilisation des LNHD à un débit élevé tend à diminuer le taux d'échec de ce support ventilatoire sans majoration des effets secondaires.

Le critère de jugement principal défini est le pourcentage de patients tolérant des débits supérieurs à 2 L/kg/min, sans majoration des effets secondaires indésirables (apparition d'un épanchement gazeux, altération des scores de confort général du nouveau-né et inconfort digestif perturbant l'alimentation entérale et s'améliorant avec le passage à un autre support ventilatoire) et ne nécessitant pas un arrêt du support, pour un autre support jugé plus invasif (CPAP, BiPAP ou intubation) dans les 72 heures de l'initiation des LNHD.

Les critères de jugement secondaires que nous avons définis sont les suivants :

- Exposition à l'oxygène
- Durée du support ventilatoire
- Apparition d'effets indésirables tels que :
  - un épanchement gazeux
  - des lésions cutanées nasales,
  - un ballonnement abdominal et/ou inconfort digestif,
  - une altération des scores de confort général du nouveau-né
- Délai de l'acquisition de l'alimentation entérale complète
- Incidence des réintubations précoces (< J7)
- Incidence de l'instillation intra-trachéale de surfactant (par intubation trachéale ou méthode minimalement invasive MIST)
- Incidence de bronchodysplasie pulmonaire
- Incidence des hémorragies intra ventriculaires
- Incidence des rétinopathies du prématuré

- Incidence des entérocolites ulcéro-nécrosantes

### 2.1. Design de l'étude

Au sein de notre unité de réanimation néonatale du Centre Hospitalier Universitaire Estaing de Clermont-Ferrand, nous avons procédé à une étude observationnelle, rétrospective, non randomisée, chez les nouveau-nés de moins de 37 SA nécessitant un support ventilatoire par LNHD, sur une période de 4 mois (du 8 septembre 2019 au 4 janvier 2020).

Tous les nouveau-nés admis en réanimation néonatale nécessitant un support ventilatoire par LNHD pour une détresse respiratoire, étaient inclus dans l'étude, s'ils présentaient les trois critères suivants :

- âge gestationnel inférieur à 37 SA
- ventilation par LNHD initié avant 7 jours de vie
- absence de critère de non-inclusion.

Les critères de non-inclusion comprenaient :

- âge gestationnel supérieur ou égal à 37 SA
- enfant porteur de malformation majeure : cardiaque, respiratoire, ORL ou digestive
- enfant avec épanchement gazeux présent au début de l'inclusion
- enfant requérant une chirurgie
- enfant présentant une atteinte cérébrale dès la naissance (malformation, AVC, encéphalopathie anoxo-ischémique)

Les critères d'exclusions a posteriori comprenaient :

- dossier inexploitable avec données manquantes
- transfert dans un autre centre dans les 72 heures après l'inclusion.

## 2.2. Nombre de sujet nécessaire

Le nombre de sujets nécessaires à notre étude est de 52, selon l'estimation par plan de Fleming à une étape avec bornes de tolérances fixées au regard de la littérature (borne de non-efficacité maximale de 85% et borne d'efficacité minimale de 95%), risque d'erreur de première espèce de 5% et puissance supérieure à 80%.

## 2.3. Description succincte technique des LNHD

Lunettes nasales haut débit de type RAM-CANULA ou EURO CARE.

Générateur de débit :

- Générateur de débit par mélangeur air-oxygène sur table radiante Giraffe de GE Healthcare (ANANDIC MEDICAL SYSTEMS AG/SA, Feuerthalen, Suisse)
- Ventilateur MedinSindi de MEDIN (Löwenstein Medical UK Ltd., Bracknell, United Kingdom)
- Respirateur lourd pédiatrique de DRAGER BABYLOG VN-500, (Drägerwerk AG & Co. KGaA, Lübeck, Allemagne)

## 2.4. Déroulement de l'étude

Les paramètres médicaux des patients ont été recherchés dans les dossiers hospitaliers à l'aide des logiciels CROSS-WAY et ICCA. Toutes les données ont été saisies de manière anonyme et enregistrées dans un tableur Excel codé.

Les données recueillies concernaient :

- l'histoire obstétricale (mise en travail ; maturation pulmonaire ; existence d'un retard de croissance intra-utérin, d'un diabète maternel, d'une hémorragie fœto-maternelle, d'une

rupture prématurée des membranes, d'une pré-éclampsie, d'une grossesse multiple, d'un tabagisme maternel, d'un risque infectieux).

- l'accouchement (mode d'accouchement, terme gestationnel, aspect et quantité du liquide amniotique, existence d'une anoxo-ischémie, adaptation à la vie extra-utérine).
- le nouveau-né (sexe, poids de naissance, grade de la MMH, apparition d'infection, de bronchodysplasie pulmonaire, d'entérocolite ulcéro-nécrosante, d'hémorragie intraventriculaire, délai d'obtention de l'alimentation entérale complète ; persistance du canal artériel ; pose de cathéter KTEC ; utilisation d'une corticothérapie post-natale ; utilisation d'amines ou de remplissages vasculaires ; utilisation de surfactant ; évaluation de la douleur).
- les LNHD et la fonction respiratoire (utilisation en support primaire ou en relais d'un autre support ; débit ; durée ; fréquence respiratoire et FiO<sub>2</sub> ; changement de support ventilatoire ; réintubation)
- les effets indésirables potentiels des LNHD sur toute la durée d'utilisation (lésions nasales ; épanchements gazeux ; inconfort digestif ou ballonnement abdominal).

Les données concernant les LNHD et le travail respiratoire ont été recueillies pendant 72 heures à partir de l'inclusion. Les effets indésirables ou les comorbidités ont, eux, été recueillis sur l'ensemble du séjour.

## 2.5. Considérations éthiques

Dans la mesure où cette étude était strictement observationnelle, sans aucun prélèvement invasif et sans aucune modification des protocoles de soins en cours dans notre unité, nous n'avons pas prévu de requérir le consentement parental écrit.

Cependant, les représentants de l'autorité parentale ont été informés du possible déroulement d'une étude de ce type par le biais d'une feuille d'information distribuée lors de l'admission de l'enfant dans le service de réanimation.

Nous avons présumé du consentement tacite du patient ou de son représentant légal, ceci dans le cadre de l'accord recueilli pour l'exploitation des données de soins.

Les données ont été saisies de manière anonyme dans un logiciel nécessitant une clef d'accès.

Nadia Savy (Praticien hospitalier) et Simon Mounier (interne) sont responsables du recueil de données de l'étude et de leurs analyses.

## 2.6. Analyses statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 15, StataCorp, College Station, US). Les données catégorielles sont décrites par des effectifs et pourcentages, alors que les données quantitatives sont présentées, au regard de leur distribution statistique, en termes de moyenne et écart-type ou médiane et intervalle interquartile. La normalité (distribution gaussienne) a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons entre groupes (notamment selon classes d'âge, selon réussite oui/non, selon surfactant oui/non, selon broncho dysplasie pulmonaire oui/non, selon hémorragies intra-ventriculaire oui/non) ont été réalisées, pour les variables quantitatives (dont débit ajusté), par ANOVA ou test de Kruskal-Wallis si les conditions d'application de l'ANOVA n'étaient pas respectées. L'homoscédasticité a été étudiée par le test de Bartlett. Les comparaisons entre groupes concernant les paramètres de nature catégorielle ont été réalisées par le test du Chi<sup>2</sup> ou le cas échéant par le test exact de Fisher. Enfin, l'étude de relations entre variables quantitatives, notamment pour déterminer (i) s'il existe une majoration du délai pour acquérir une alimentation entérale complète si on augmente le débit ajusté ou (ii) si la durée du support

ventilatoire ou la durée du support par LNHD diminuent si on augmente le débit ajusté, a considéré l'estimation du coefficient de corrélation de Spearman. Les tests statistiques ont été réalisés en formulation bilatérale pour un risque d'erreur de première espèce de 5%. Ainsi, une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification était inférieur à 5%.

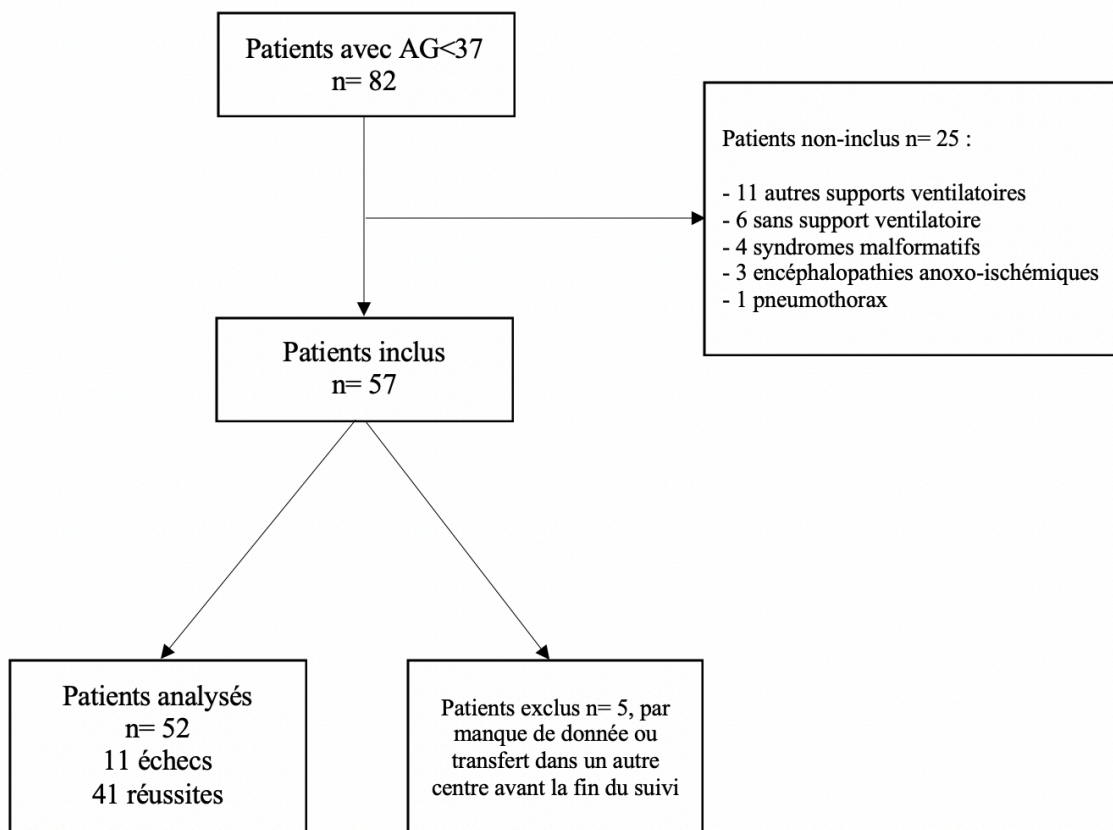


### 3. RÉSULTATS

Du 8 septembre 2019 au 4 janvier 2020, 82 enfants prématurés ont séjourné dans le service de réanimation néonatale. 25 enfants présentaient des critères de non-inclusion. 5 enfants ont été exclus soit par manque de données soit en raison d'un transfert dans un autre centre avant J7 de vie.

Au total, l'analyse porte donc sur 52 enfants.

Figure 2: Flux des patients



#### 3.1. Analyses des caractéristiques globales de la population

Les caractéristiques globales des patients inclus sont rapportées dans le (Tableau 9) en ANNEXE III.

### 3.2. Analyses en sous-groupe selon l'âge gestationnel

Devant la très grande hétérogénéité d'âge avec d'importantes différences physiologiques, nous avons d'emblée décidé de faire des analyses selon des sous-groupes d'âge.

Nous avons choisi de réaliser 3 groupes d'âge à savoir : la très grande prématurité (AG < 28SA, n=5 soit 9,6%), la grande prématurité (AG 28-32 SA, n=27 soit 52%) et la prématurité moyenne (AG > 32, n=20 soit 38,4%).

Les données démographiques sont présentées dans le Tableau 2.

Tableau 2: Caractéristiques selon l'âge gestationnel

	<28 (n=5)	28-32 (n=27)	>32 (n=20)	p
<b>Sexe masculin</b>	2 (40)	15 (55,5)	14 (70)	0,34
<b>Poids de naissance* (g)</b>	890 (820-930)	1390 (1185-1600)	2202 (1822-2525)	< 0,01
<b>Corticothérapie</b>	2 (40)	13 (48,1)	9 (45)	1,00
<b>Diabète maternel</b>	0	2 (7,4)	5 (25)	0,17
<b>Césarienne avant travail</b>	2 (40)	10 (37)	8 (40)	1,00
<b>Accouchement voie basse</b>	2 (40)	7 (26)	9 (45)	0,39
<b>APGAR M5*</b>	6 (4-8)	7 (6-9)	8 (7-9)	0,38
<b>A/oligo- amnios</b>	1 (25)	3 (11,1)	0	
<b>Hydramnios</b>	0	1 (3,7)	2 (10,5)	0,27
<b>Quantité liquide amniotique normale</b>	3 (75)	23 (85,2)	17 (89,5)	
<b>Risque infectieux</b>	4 (80)	19 (70,4)	11 (55)	0,52

\* Médiane ± écart interquartile ; Les valeurs exprimées entre parenthèses sont des pourcentage (%)

D'autres données démographiques sont rapportées dans le Tableau 10 en ANNEXE IV.

Faute de données, les scores de Silverman n'ont pas pu être analysés.

### 3.3. Analyses des caractéristiques des LNHD selon l'âge gestationnel

Les données concernant les caractéristiques d'utilisation des LNHD au sein de notre unité sont rapportées dans le Tableau 3.

Les indications d'utilisation des LNHD différaient selon les groupes. Les LNHD n'ont jamais été utilisées en support primaire chez les très grands prématurés. Chez les 28-32 SA, l'utilisation des LNHD s'est répartie de manière égale entre support primaire (33,3%), relais d'une VNI (33,3%) et relais après une extubation (33,3%). Enfin, nous avons utilisé les LNHD en support primaire chez 14 enfants (70%) de plus de 32 SA.

Le débit initial utilisé était plus important chez les très grands prématurés par rapport au plus de 32 SA ( $6,90 \pm 1,50 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  vs  $2,50 \pm 0,66 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  ;  $p < 0,01$ ).

Une augmentation de débit a été observée chez 17 (32,7%) prématurés.

Nous avons constaté une majoration entre débit initial et débit maximum dans les groupes 28-32SA, ( $3,90 \pm 0,91 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  vs  $4,30 \pm 1,00 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ) et >32 SA ( $2,50 \pm 0,66 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  vs  $2,90 \pm 0,8 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ). Cette augmentation de débit n'a pas été retrouvée chez les moins de 28SA.

L'utilisation des LNHD chez les prématurés, a été mise en échec chez 11 patients, dans les 48 heures après sa mise en œuvre.

Aucun échec n'a été constaté chez les moins de 28 SA.

Tableau 3: Caractéristiques des LNHD selon l'âge gestationnel

	<28 (n=5)	28-32 (n=27)	> 32 (n=20)	p
<b>Support primaire</b>	0	9 (33,3)	14 (70)	
<b>Post VNI</b>	4 (80)	9 (33,3)	2 (10)	<0,01
<b>Post INT</b>	1 (20)	9 (33,3)	4 (20)	
<b>Début LNHD* (j)</b>	1,08 (1-3)	0,45 (0-1)	0,02 (0-0,64)	<0,01
<b>Durée LNHD* (j)</b>	57 (40-68)	6,5 (2-22)	1,75 (0,75-4)	<0,01
<b>Débit initial<sup>†</sup> (L.min<sup>-1</sup>)</b>	5,80 ±1,48	5,33 ±1,04	5,5 ±1,85	0,75
<b>Débit initial<sup>†</sup> (L.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b>	6,90 ±1,50	3,90 ±0,91	2,50 ±0,66	<0,01
<b>Débit max<sup>†</sup> (L.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b>	6,90 ±1,50	4,30 ±1,00	2,90 ±0,80	<0,01
<b>Échec global</b>	0	6 (22,2)	5 (25)	0,69
<b>Échec</b>				
<b>Dans les 24H</b>	0	4 (14,8)	3 (15)	1,00
<b>Dans les 48H</b>	0	2 (7,4)	2 (10)	1,00
<b>Surfactant</b>	5 (100)	19 (70,4)	8 (40)	0,07
<b>MMH</b>	5 (100)	26 (100)	13(65)	<0,01

\*Médiane ± écart interquartile ; <sup>†</sup>moyenne ± écart type ; Les valeurs exprimées entre parenthèse sont en pourcentage (%), INT : Intubation nasotrachéale

#### 3.4. Analyses des caractéristiques selon la réussite

Les données sont rapportées dans le Tableau 4.

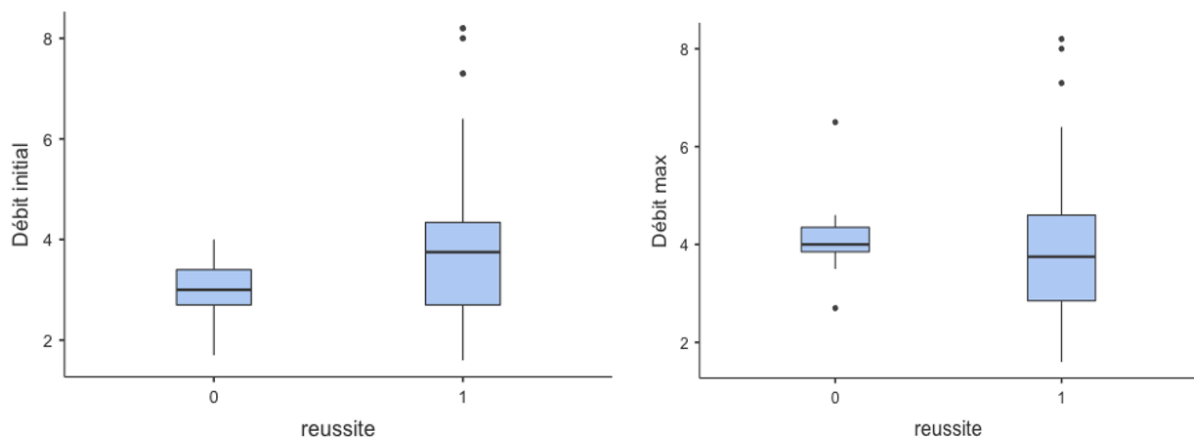
Dans notre étude, 91% des échecs avec les LNHD sont survenus lors de leur utilisation en support primaire. Nous avons rapporté 1 seul échec lors de l'utilisation après une intubation et aucun échec en relai d'une VNI. 4 échecs (36%) ont nécessité une intubation. Cela représente un taux de réussite de 56% lors de l'utilisation des LNHD en support primaire, et 93% de réussite lors de l'utilisation en post intubation. Nous avons mis en évidence une différence significative du débit initial entre les deux groupes avec des débits plus importants dans le groupe n'ayant pas eu d'échec ( $3,85 \pm 1,6 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  vs  $3,00 \pm 0,7 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ).

Tableau 4: Caractéristiques selon la réussite

	Réussite (n=41)	Échec (n=11)	p
<b>Support primaire</b>	13 (31)	10 (91)	
<b>Post VNI</b>	15 (37)	0	<0,01
<b>Post IOT</b>	13 (32)	1 (9)	
<b>Age gestationnel* (SA)</b>	31,5 ± 2,7	32,7 ± 2,6	0,17
<b>Poids de naissance* (g)</b>	1440 (1124-1890)	1735 (1513-2115)	0,14
<b>Corticothérapie</b>	21 (51,2)	3 (27,3)	0,19
<b>Débit initial† (L.min<sup>-1</sup>)</b>	5,36 ± 0,81	5,46 ± 1,55	0,77
<b>Débit initial† (L.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b>	3,85 ± 1,6	3,00 ± 0,7	<0,01
<b>Débit max† (L.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b>	4 ± 1,6	4,1 ± 0,9	0,66
<b>Surfactant</b>	21 (51)	10 (91)	0,03
<b>FiO2 à l'inclusion</b>	21 (21-21)	21(21-23)	0,25
<b>FiO2 max H24</b>	21 (21-22)	30 (30-35)	<0,01

\*Médiane ± écart interquartile ; †moyenne ± écart type ; Les valeurs exprimées entre parenthèse sont en pourcentage (%) ; FIO2 maximale pendant les 24 premières heures suivant l'inclusion

Figure 3 : Boxplot du débit initial et du débit maximal (L.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>) en fonction de la réussite



### 3.5. Analyses des complications et des comorbidités selon l'âge gestationnel

Les complications selon l'âge gestationnel sont rapportées dans le Tableau 5.

Nous avons constaté l'apparition d'un traumatisme nasal chez 10,4 % des patients inclus. Il s'agissait d'escarre de narine ou de columelle. Aucun traumatisme nasal n'a été rapporté chez les plus de 32 SA. Aucun épanchement gazeux thoracique n'a été rapporté.

Dans notre population une bronchodysplasie pulmonaire (BDP) était présente chez 21,1% des patients et seulement 1 enfant (27SA +1) avait bénéficié d'une corticothérapie systémique post-natale.

Tableau 5: Complications selon l'âge gestationnel

	<b>&lt;28 (n=5)</b>	<b>28-32 (n=27)</b>	<b>&gt; 32 (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>Traumatisme nasal</b>	1 (20)	4 (14,8)	0	0,15
<b>PNO</b>	0	0	0	
<b>Inconfort digestif</b>	4 (80)	20 (74,07)	5 (25)	<0,01
<b>Délai alimentation entérale* (j)</b>	11 (8-31)	7 (6-8)	4 (4-6)	<0,01
<b>BDP</b>	5 (100)	6 (22,2)	0	<0,01
<b>ECUN</b>	3 (60)	4 (14,8)	0	<0,01
<b>Durée ventilation* (j)</b>	58 (42-70,5)	8 (3-23)	2,5 (1-5)	<0,01
<b>Ré intubation</b>	0	1 (3,7)	3 (15)	0,30
<b>Corticothérapie post natale</b>	1 (20)	0	0	0,10

\*Médiane ± écart interquartile ; Les valeurs exprimées entre parenthèse sont en pourcentage (%)

### 3.6. Analyses des complications et des comorbidités selon la réussite

Les complications selon la réussite sont rapportées dans le Tableau 6.

Aucune différence entre le groupe réussite et échec n'a été rapportée.

Tableau 6: Complications selon la réussite

	Réussite (n=41)	Échec (n=11)	p
<b>Durée de ventilation*</b>	5 (2-23)	5 (4,5-9,5)	0,72
<b>Inconfort digestif</b>	23 (56)	6 (54,5)	1,00
<b>Délai alimentation entérale</b>	6 (5-7)	6 (5-8)	0,28
<b>BDP</b>	10 (24,3)	1 (9)	0,42
<b>Traumatisme nasal</b>	3 (7,3)	2 (18,2)	0,28
<b>EDIN* H24</b>	1 (2-2,5)	1 (1,25-2)	0,46

\*Médiane ± écart interquartile ; Les valeurs exprimées entre parenthèse sont en pourcentage (%), EDIN H24 représente les scores de douleurs sur l'échelles EDIN pendant les 24 premières heures suivant l'inclusion

Figure 4 Boxplot représentant le délai d'acquisition de l'alimentation entérale complète (j) en fonction de la réussite

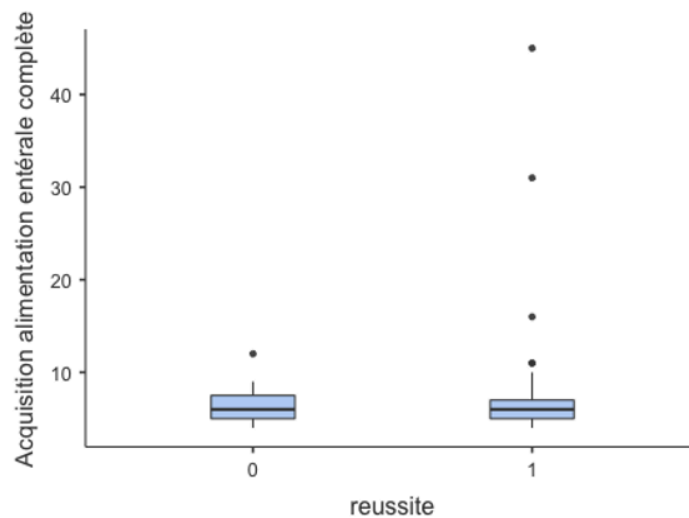
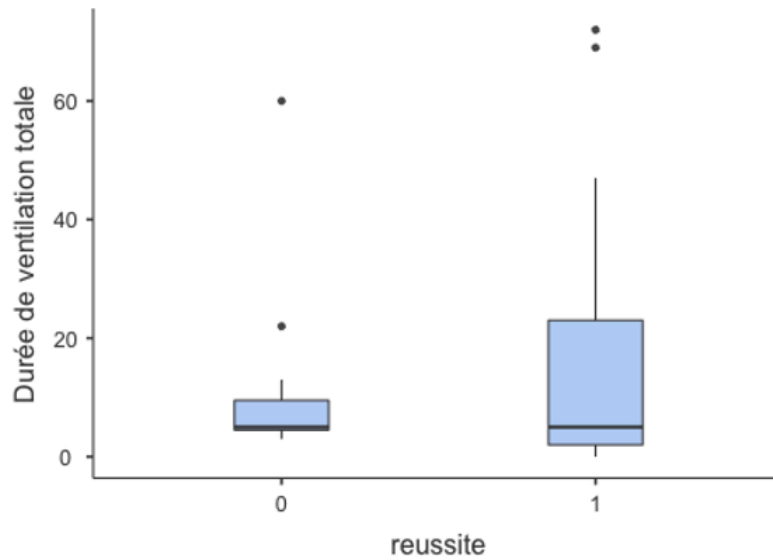


Figure 5 : Boxplot représentant la durée de ventilation totale (j) en fonction de la réussite



### 3.7. Analyses selon le débit maximal

Ci-dessous le Tableau 7, comparant le débit maximal par rapport aux variables surfactant, bronchodysplasie pulmonaire et inconfort digestif.

Tableau 7: Comparaison des débits maximal

	non	oui	<i>p</i>
Surfactant	3,40 ±1,30*	4,45 ±1,46*	<0,01
BDP	3,54 ±1,07*	5,77 ±1,52*	<0,01
Inconfort digestif	3,35 ±1,31*	4,55 ±1,41*	<0,01

\*Débit maximal utilisé, L.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>, moyenne ± écart type



Figure 6 : Boxplot représentant le débit maximal ( $L.kg^{-1}.min^{-1}$ ) en fonction de l'administration de surfactant

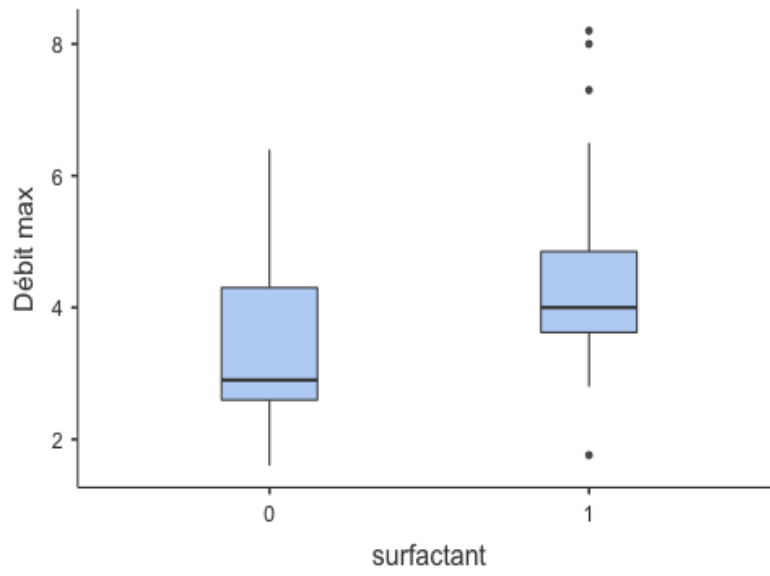


Figure 7 : Boxplot représentant le débit maximal ( $L.kg^{-1}.min^{-1}$ ) en fonction de la bronchodysplasie pulmonaire

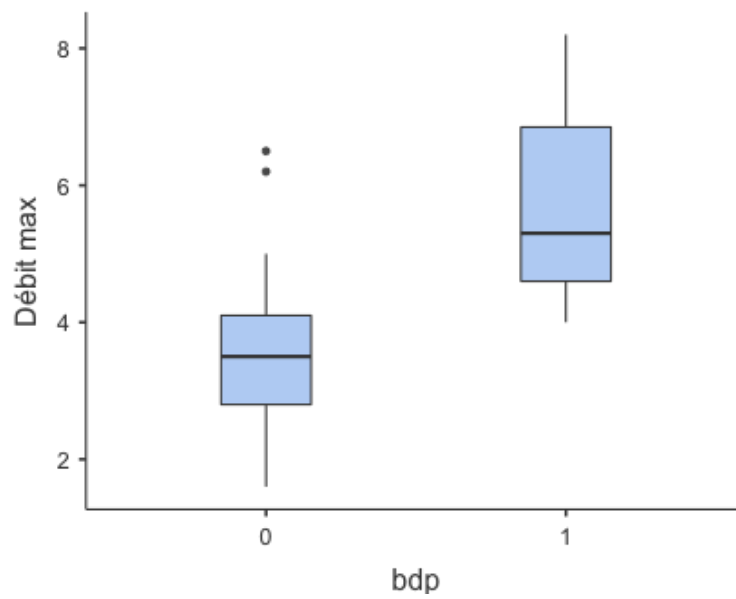
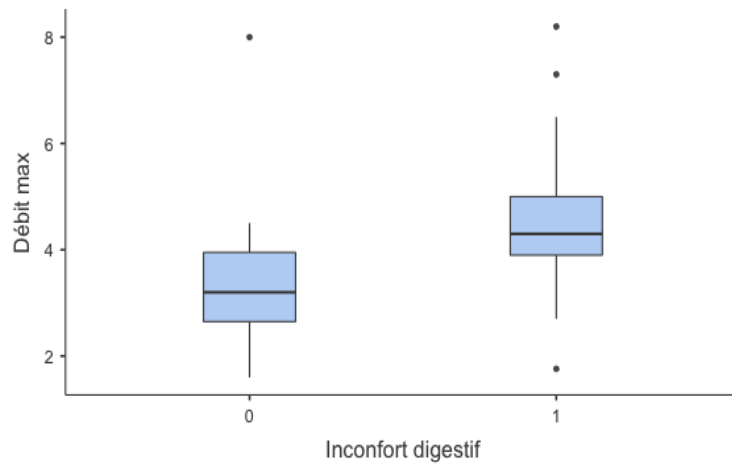
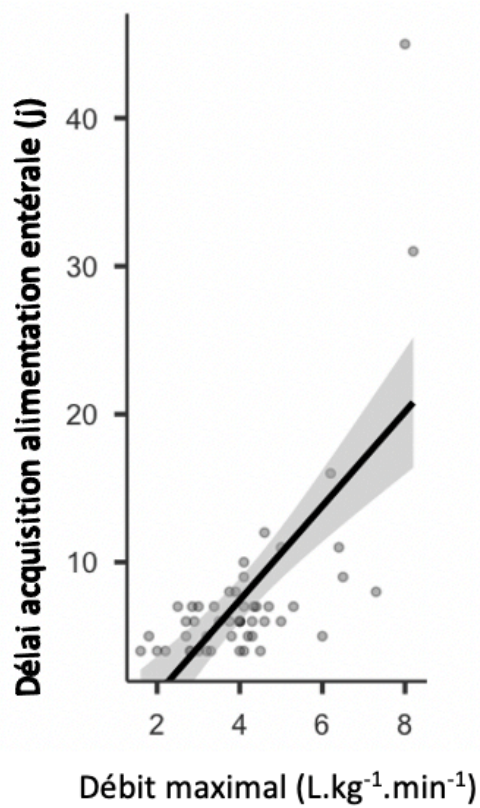


Figure 8 : Boxplot représentant le débit maximal ( $L.kg^{-1}.min^{-1}$ ) en fonction de l'inconfort digestif



Une analyse complémentaire montre une corrélation positive entre le débit maximal et l'acquisition d'une alimentation entérale complète (Spearman's rho = 0.5809,  $p < 0,01$ )

Figure 9 : Courbe de corrélation entre débit maximal ( $L.kg^{-1}.min^{-1}$ ) et délais d'acquisition de l'alimentation entérale (j)



### 3.8. Caractéristiques des échecs

La description du support de secours chez les patients avec échec des LNHD est rapportée dans le Tableau 11, en annexe V.

#### 4. DISCUSSION

Notre étude a permis de montrer que les prématurés qui n'avaient pas de changement de support ventilatoire dans les 72 heures après l'initiation des LNHD avaient des débits/poids élevés, supérieurs à ceux qui échouaient, alors que, finalement, en moyenne, tous les patients de l'étude recevaient des débits supérieurs à  $2 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ . Comme nous l'avons vu en première partie, la PEP générée par les LNHD est proportionnelle aux débits. Ainsi pour atteindre des niveaux de PEP similaires à la CPAP il est nécessaire d'utiliser des débits élevés (21). D'ailleurs, dans notre service, lorsque la CPAP est utilisée, nous l'administrons via un générateur de débits variables (Ventilateur MedinSindi de MEDIN). Pour atteindre des PEP de l'ordre de 4 à 6  $\text{cmH}_2\text{O}$  comme recommandé dans la littérature pour la ventilation des prématurés, nous observons des débits générés requis variant entre 6 et 12 L/min. Nous pouvons donc nous demander si, dans notre étude, les prématurés avec un échec des LNHD n'avaient pas une PEP insuffisante pour la prise en charge de leurs détresses respiratoires.

Dans le groupe réussite, le débit initial est déjà le débit maximal à la différence du groupe échec, et il est significativement plus élevé en terme de rapport débit/poids ( $3,85 \pm 1,6$  vs  $3,00 \pm 0,7 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  ;  $p < 0,01$ ) alors qu'il est identique en terme de débit seul ( $5,36 \pm 0,81$  vs  $5,46 \pm 1,55 \text{ L.min}^{-1}$  ;  $p 0,05$ ). Par conséquent, il devrait être envisagé de réfléchir en terme de débit/poids en recherche clinique mais également en pratique clinique dans la prise en charge des patients prématurés, comme il est généralement fait en pratique clinique et en recherche clinique pour les enfants plus âgés. Et il est probable qu'il faudrait alors envisager des débits de l'ordre de  $4 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , et ce dès la mise en place du dispositif de LNHD. A contrario, si ce débit par rapport au poids, d'emblée élevé, ne suffit pas, il faut peut-être se poser la question de changer pour un autre support plutôt que d'augmenter le débit. Néanmoins il serait intéressant de savoir si la fatalité est le changement de support dès lors que l'on majore le

débit ou si l'augmentation de débit doit être encore plus importante que celle réalisée dans l'étude. Cela pourrait nous permettre de définir un nouveau critère prédictif d'échec permettant d'éviter des intubations en urgence par exemple. Malheureusement, le design de notre étude ne nous permet pas de répondre à cette question.

Dans une seconde analyse des données de l'étude de Robert et al., les auteurs ont essayé d'identifier des variables prédictives d'un échec des LNHD. Ceux qui réussissaient étaient plus âgés ( $32,3 \pm 2,1$  SA vs  $31,1 \pm 1,9$  SA ;  $p < 0,01$ ) et avec un poids plus important ( $1791 \pm 598$  g vs  $1578 \pm 492$  g ;  $p < 0,01$ ). A l'inverse la FiO<sub>2</sub> avant randomisation était moins élevée (21%(21-25) vs 23%(23-30),  $p < 0,01$ ) (28). Malgré un manque de données significatives, les résultats de notre étude sont différents : les patients qui réussissent mieux sont plus prématurés et avec un poids plus faible. D'ailleurs aucun des moins de 28 SA n'a échoué. Chez eux les débits utilisés étaient les plus élevés et d'emblée maximum. Nous ne pouvons cependant exclure la possibilité d'un biais de sélection, au vu du caractère observationnel de l'étude. Le choix du support et du débit prescrit étant laissé au libre choix du praticien en charge, il est possible que seuls les très grands prématurés pressentis comme pouvant réussir en LNHD aient été placés sous LNHD. Par ailleurs, il est probable que le praticien ne temporise pas une éventuelle dégradation respiratoire par une augmentation de débit, ce qui peut expliquer en partie pourquoi le débit est d'emblée maximal. Notre étude a malgré tout le mérite d'avoir inclus les moins de 28 SA, ce qui est rarement le cas dans la littérature. Une étude contrôlée et randomisée pourrait probablement nous aider à répondre.

Nous avons observé des taux des réussites (56%) plus faibles en ce qui concerne l'utilisation des LNHD en support primaire par rapport à la littérature. En effet, nous avons considéré

comme échec les patients bénéficiant d'un support transitoire par BiPAP après une instillation intra-trachéale de surfactant minimalement invasive (MIST), et ce même si le patient bénéficiait des LNHD rapidement après. Cela représentait 5 patients sur les 11 ayant échoué. 1 patient a continué à se dégrader après le MIST et a bénéficié d'une ventilation mécanique. Deux études ayant comme critère de jugement principal le recours à l'intubation dans les 72 heures après l'initiation des LNHD, nous choisissons de ne pas considérer l'administration de surfactant en procédure minimalement invasive ou en procédure INSURE (séquence intubation-surfactant-extubation) comme un échec lors de l'utilisation en support primaire (5,6). Ces auteurs observent ainsi 89,2% de réussite des LNHD. Si dans notre étude nous n'avions pas considéré le MIST comme un échec, alors notre taux d'échec en support primaire serait passé de 44% à 26%. Cela reste élevé, cependant ce taux est comparable à celui que Conte et al. rapportent dans leurs méta analyse (25%)(26). Néanmoins nos taux d'intubation avant J7 (7,7% de notre population) sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature (5–9)

L'incidence des traumatismes nasaux (9,6% de notre population totale) est similaire aux données de la littérature allant de 7,3% lors de l'utilisation en support primaire à 12,6% en post-extubation d'après une méta analyse récente (2). Toutefois, cela reste largement inférieur aux atteintes cutanées nasales causées par la CPAP pouvant atteindre 24,5 % (23) lors de l'utilisation en post-extubation. Cette complication est principalement observée chez les petits poids et les extrêmes prématurés. Le support ventilatoire par LNHD, par rapport à la CPAP, présente donc l'intérêt de diminuer le risque d'infection nosocomiale à point de départ cutané et le risque de déformation du massif facial pouvant évoluer à long terme vers une nécessité de chirurgie esthétique.

L'étude retrouve une incidence de bronchodysplasie pulmonaire et de nécessité de recours au surfactant plus importante dans le groupe avec un débit plus élevé. Plus qu'un véritable lien avec le débit utilisé, nous analysons cela comme un probable biais de confusion. Il est connu que plus la prématurité est importante, plus le risque de MMH sévère, et donc de recours à la thérapie par surfactant, est grand ; et il en va de même pour la bronchodysplasie pulmonaire. Or dans notre étude, les débits rapportés au poids sont plus élevés chez les plus prématurés. Nous pensons donc que c'est la prématurité qui est responsable de ces effets indésirables, sans lien avec le débit. Malheureusement le design de l'étude ne nous permet pas de conclure.

La grande pratique de notre équipe en oxygénothérapie aux LNHD, constatant au quotidien peu d'effets secondaires, confirmés par notre étude, nous conduit à utiliser des débits relativement élevés, bien largement supérieurs aux  $2 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  que nous nous étions fixés comme seuil de débits élevés. Comme cité ci-dessus, notre pratique découle de l'observation des débits nécessaires générés par les ventilateurs de type Sindi de MEDIN, lorsqu'ils sont réglés en mode CPAP, pour atteindre les objectifs de PEP recommandés par la littérature. Cette observation nous pousse à penser que le principe de la CPAP est le même que celui des LNHD. La différence pourrait résider dans le fait que l'on se préoccupe des pressions qui ne sont pas monitorables en LNHD par peur du barotraumatisme, alors que l'on ne se préoccupe pas des débits utilisés en CPAP alors que le volotraumatisme reste un risque bien réel.

Nous sommes conscients que les caractères « observationnel, rétrospectif et monocentrique » limitent l'interprétation et la généralisation des résultats. L'ensemble de notre équipe médicale et paramédicale a une grande pratique des LNHD. Ainsi, tous les soignants

ont une acuité particulière sur l'efficacité des LNHD et il est possible qu'un biais de sélection ait été involontairement induit dans l'étude en excluant d'emblée, par ressenti subjectif, la plupart des patients qui auraient échoué. Cependant, en dehors du support primaire chez les très grands prématurés, la plus grande partie de nos patients sont pris en charge directement par LNHD. Le recours à la CPAP et à la BiPAP nasale restent des indications secondaires





Service de la formation  
3ème cycle - Pôle 3

## Conclusion

Lorsqu'on les rapporte au poids, les débits utilisés aux lunettes nasales haut-débit (LNHD) dans notre service chez les prématurés qui réussissent sont quasiment à  $4 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , donc bien au-dessus des  $2 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  recommandés en pédiatrie, et ce sans majoration des effets secondaires.

Par manque de preuve avec des données contradictoires selon les études, la littérature ne permet pas de recommander l'utilisation des lunettes nasales haut-débit en support primaire. Néanmoins, pour le confort de l'enfant et devant des effets secondaires similaires à la CPAP, nous pourrions envisager de privilégier les LNHD en augmentant les débits. La CPAP ayant montré son efficacité pour réduire l'incidence du recours à l'intubation dans le syndrome de détresse respiratoire du prématuré, elle reste un recours nécessaire en cas d'échec des LNHD malgré des débits élevés. Cependant, pour corroborer ces résultats il serait nécessaire de réaliser d'autres études randomisées comparant différents débits de LNHD et les comparant à la CPAP.

Clermont-Ferrand, le 7/10/2020  
Pierre CLAVELOU  
Doyen - Directeur



Clermont-Ferrand, le 30/09/2020  
Le Président du Jury

Pr Etienne MERLIN  
Pédiatre  
CHU ESTAING  
1 PI Lucie et Raymond Aubrac  
63003 CLERMONT FERRAND  
RPPS 10004043138  
e\_merlin@chu-clermontferrand.fr  
04.73.750.018

UFR de Médecine et des Professions Paramédicales  
Service de la formation – Pôle 3  
TSA 50400  
28, Place Henri-Dunant  
63001 Clermont-Ferrand Cedex 1

## Références bibliographiques

1. Manley BJ, Owen LS. High-flow nasal cannula: Mechanisms, evidence and recommendations. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2016
2. Fleeman N, Dundar Y, Shah PS, Shaw BN. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula for Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care* 2019
3. Roberts CT, Hodgson KA. Nasal high flow treatment in preterm infants. *matern health, neonatol and perinatol*. 2017;3(1):15.
4. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Neonatal Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016
5. Yoder BA, Stoddard RA, Li M, King J, Dirnberger DR, Abbasi S. Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannula Versus Nasal CPAP for Respiratory Support in Neonates. *PEDIATRICS*. 2013;131(5):e1482-90.
6. Lavizzari A, Colnaghi M, Ciuffini F, Veneroni C, Musumeci S, Cortinovis I, et al. Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannula vs Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Respiratory Distress Syndrome of Prematurity: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA Pediatrics* 2016
7. Murki S, Singh J, Khant C, Kumar Dash S, Oleti TP, Joy P, et al. High-Flow Nasal Cannula versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Primary Respiratory Support in Preterm Infants with Respiratory Distress: A Randomized Controlled Trial. *Neonatology*. 2018;113(3):235-41.
8. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW, Andersen CC, Cartwright DW, Pritchard MA, et al. High-Flow Nasal Cannulae in Very Preterm Infants after Extubation. *N Engl J Med*.

2013;369(15):1425-33.

9. Roberts CT, Owen LS, Manley BJ, Frøisland DH, Donath SM, Dalziel KM, et al. Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants. *N Engl J Med*.

2016;375(12):1142-51.

10. Shin J, Park K, Lee EH, Choi BM. 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*.

2017;32(4):650.

11. Mikalsen IB, Davis P, Øymar K. High flow nasal cannula in children: a literature review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2016;24(1):93.

12. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-50.

13. Irwin Sherman T, Blackson T, Touch S, Greenspan J, Shaffer T. Physiologic Effects of CPAP: Application and Monitoring. *Neonatal Network*. 2003;22(6):7-16.

14. Rrt-Nps RMD. Nasal Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) for the Respiratory Care of the Newborn Infant. *RESPIRATORY CARE*. 2009;54(9):27.

15. Elgellab A, Riou Y, Abbazine A, Truffert P, Matran R, Lequien P, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) on breathing pattern in spontaneously breathing premature newborn infants. *Intensive Care Med*. 2001;27(11):1782-7.

16. Landers S, Hansen TN, Corbet AJS, Stevener MJ, Rudolph AJ. Optimal Constant Positive Airway Pressure Assessed by Arterial Alveolar Difference for CO<sub>2</sub> in Hyaline Membrane Disease. :6.

17. Locke R, Greenspan JS, Shaffer TH, Rubenstein SD, Wolfson MR. Effect of nasal CPAP

on thoracoabdominal motion in neonates with respiratory insufficiency. *Pediatr Pulmonol.* 1991;11(3):259-64.

18. Woodhead DD, Lambert DK, Clark JM, Christensen RD. Comparing two methods of delivering high-flow gas therapy by nasal cannula following endotracheal extubation: a prospective, randomized, masked, crossover trial. *J Perinatol.* 2006;26(8):481-5.

19. Kubicka ZJ, Limauro J, Darnall RA. Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannula Therapy: Yet Another Way to Deliver Continuous Positive Airway Pressure? *PEDIATRICS.* 2008;121(1):82-8.

20. Savy N, Bentaoui S, Lang M, Pinheiro H, Rouveyrol F, Poirier V, et al. Modalités d'utilisation de l'oxygénothérapie à haut débit aux lunettes nasales en période néonatale. *Rev med perinat.* 2011;3(3):135-40.

21. Liew Z, Fenton AC, Harigopal S, Gopalakaje S, Brodrie M, O'Brien CJ. Physiological effects of high-flow nasal cannula therapy in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(1):87-93.

22. Wilkinson DJ, Andersen CC, Smith K, Holberton J. Pharyngeal pressure with high-flow nasal cannulae in premature infants. *J Perinatol.* 2008;28(1):42-7.

23. Shahfarhat ahmad, Mohammadzadeh A, Maamouri G, Saeedi R, Noorizadeh S. Comparing nasal non-invasive ventilation methods in respiratory support of preterm neonates with respiratory distress. *IJN.* 2018

24. Klingenberg C, Pettersen M, Hansen EA, Gustavsen LJ, Dahl IA, Leknessund A, et al. Patient comfort during treatment with heated humidified high flow nasal cannulae versus nasal continuous positive airway pressure: a randomised cross-over trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):F134-7.

25. Collins CL, Holberton JR, Barfield C, Davis PG. A Randomized Controlled Trial to

Compare Heated Humidified High-Flow Nasal Cannulae with Nasal Continuous Positive Airway Pressure Postextubation in Premature Infants. *The Journal of Pediatrics*.

2013;162(5):949-954.e1.

26. Conte F, Orfeo L, Gizzi C, Massenzi L, Fasola S. Rapid systematic review shows that using a high-flow nasal cannula is inferior to nasal continuous positive airway pressure as first-line support in preterm neonates. *Acta Paediatr*. 2018;107(10):1684-96.

27. Demirel G, Vatansever B, Tastekin A. High Flow Nasal Cannula versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Primary Respiratory Support in Preterm Infants: A Prospective Randomized Study. *Amer J Perinatol*. 28 sept 2019;s-0039-1696673.

28. Manley BJ, Roberts CT, Frøisland DH, Doyle LW, Davis PG, Owen LS. Refining the Use of Nasal High-Flow Therapy as Primary Respiratory Support for Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2018;196:65-70.e1.

29. Emeriaud G. Variations de la capacité résiduelle fonctionnelle chez le prématuré. *Interactions avec la ventilation assistée*. 2008;165.

30. Cameron J, Misra U. Respiration: ventilation. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. 2017;18(12):634-8.

31. Gaultier C, Allen J, England S. Évaluation de la fonction des muscles respiratoires chez l'enfant. *Rev Mal Respir*. 2004;14.

32. Gerhardt T, Bancalari E. Chestwall compliance in full-term and premature infants. *Acta Paediatr Scand*. 1980;69(3):359-64.

33. Gerhardt T, Reifenberg L, Hehre D, Feller R, Bancalari E. Functional residual capacity in normal neonates and children up to 5 years of age determined by a N<sub>2</sub> washout method. *Pediatr Res*. 1986;20(7):668-71.

34. John B. West AML. *West's Respiratory Physiology-The Essentials*. 10th éd.

35. Dinger J, Töpfer A, Schaller P, Schwarze R. Functional residual capacity and compliance of the respiratory system after surfactant treatment in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr.* 2002;161(9):485-90.

## Index des figures

Figure 1: Courbe Pression-Volume, application d'une PEP .....	17
Figure 2: Flux des patients .....	32
Figure 3 : Boxplot du débit initial et du débit maximal ( $L.kg^{-1}.min^{-1}$ ) en fonction de la réussite .....	36
Figure 4 Boxplot représentant le délai d'acquisition de l'alimentation entérale complète (j) en fonction de la réussite .....	38
Figure 5 : Boxplot représentant la durée de ventilation totale (j) en fonction de la réussite.	39
Figure 6 : Boxplot représentant le débit maximal ( $L.kg^{-1}.min^{-1}$ ) en fonction de l'administration de surfactant.....	40
Figure 7 : Boxplot représentant le débit maximal ( $L.kg^{-1}.min^{-1}$ ) en fonction de la bronchodysplasie pulmonaire .....	40
Figure 8 : Boxplot représentant le débit maximal ( $L.kg^{-1}.min^{-1}$ ) en fonction de l'inconfort digestif .....	41
Figure 9 : Courbe de corrélation entre débit maximal ( $L.kg^{-1}.min^{-1}$ ) et délais d'acquisition de l'alimentation entérale (j) .....	41
Figure 10 Compliance du système thoraco-pulmonaire .....	57
Figure 11: Compliance du système thoraco-pulmonaire chez le nouveau-né.....	58
Figure 12: Comparaison des volumes pulmonaires de l'adulte et du nouveau-né.....	59

## Index des tableaux

Tableau 1: Effets indésirables rapportés lors de l'utilisation en support respiratoire primaire .....	23
Tableau 2: Caractéristiques selon l'âge gestationnel.....	33
Tableau 3: Caractéristiques des LNHD selon l'âge gestationnel .....	35
Tableau 4: Caractéristiques selon la réussite.....	36
Tableau 5: Complications selon l'âge gestationnel .....	37
Tableau 6: Complications selon la réussite .....	38
Tableau 7: Comparaison des débits maximal .....	39
Tableau 9 : Comparatif des échecs et des débits utilisés.....	61
Tableau 10 : Caractéristiques globales .....	62
Tableau 11: Caractéristiques générales autres.....	63
Tableau 12 : Description du support de secours chez les patients avec échec des LNHD .....	64

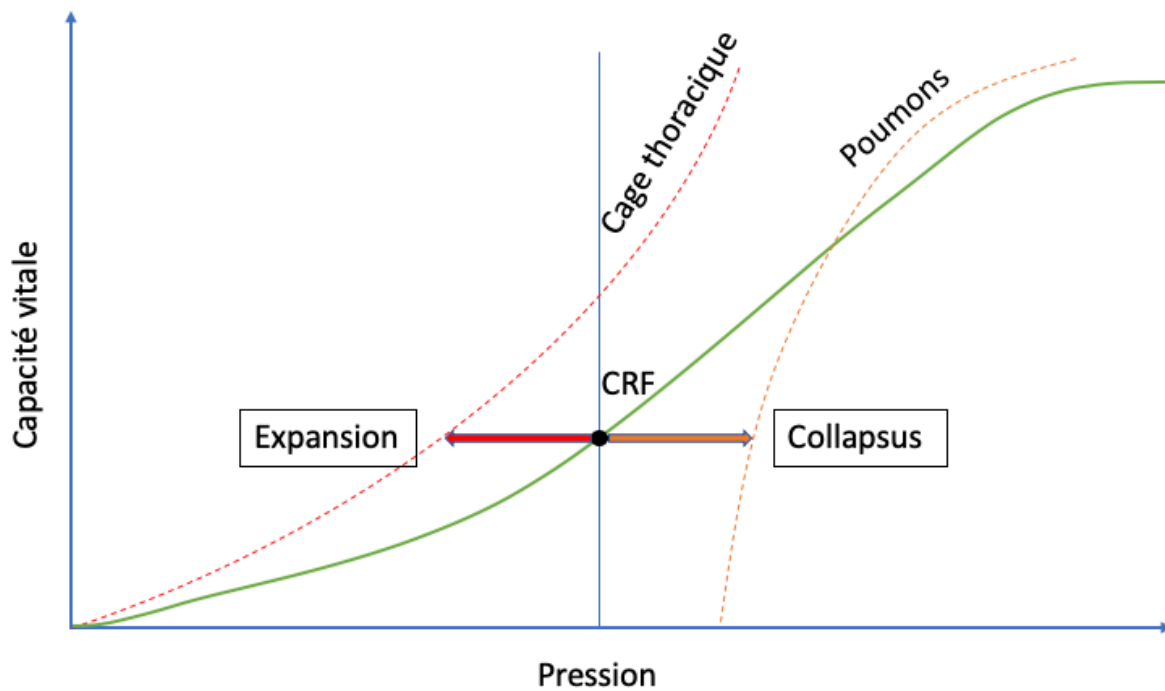


## ANNEXE I Physiologie respiratoire de l'enfant prématuré

La respiration, par une succession de mouvements inspiratoires et expiratoires, permet de générer un volume courant, qui lui-même permet d'effectuer les échanges gazeux nécessaires à l'oxygénation et la décarboxylation. La mécanique respiratoire chez le nouveau-né est différente de celle de l'enfant plus âgé et de l'adulte. Les différences anatomiques, morphologiques et développementales ont des conséquences sur la physiologie respiratoire et donc sur la réponse ventilatoire à l'augmentation de la charge respiratoire.

La mécanique respiratoire est permise par deux structures élastiques interdépendantes : le poumon et la cage thoracique. L'équilibre du système thoraco-pulmonaire, qui arrive en fin d'expiration, détermine la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF). La CRF constitue la plus grande réserve en oxygène de l'organisme et est essentielle pour permettre les échanges gazeux lors de l'expiration. Un niveau de CRF trop bas induit des atélectasies dans certains territoires créant un shunt intra-pulmonaire. En revanche, une CRF trop importante distend certains territoires qui seront mal ventilés et mal perfusés (30). Ainsi, l'équilibre du système thoraco-pulmonaire est la résultante de deux forces qui s'opposent : la rétraction du poumon vers l'intérieur et l'expansion de la cage thoracique vers l'extérieur (30) (Figure 10).

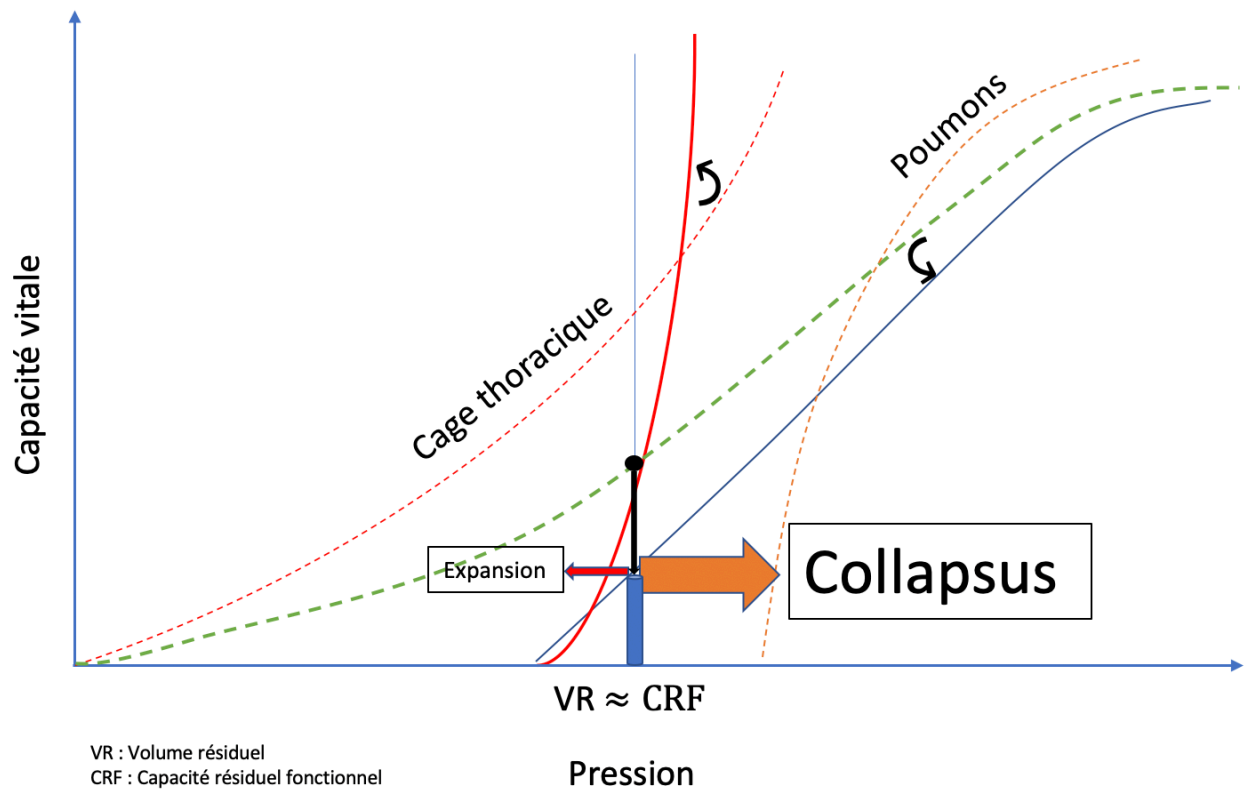
Figure 10 Compliance du système thoraco-pulmonaire



Chez le nourrisson prématuré, la compliance thoracique est élevée mais la compliance pulmonaire est faible ce qui est responsable d'une petite CRF (31,32)(Figure 11).

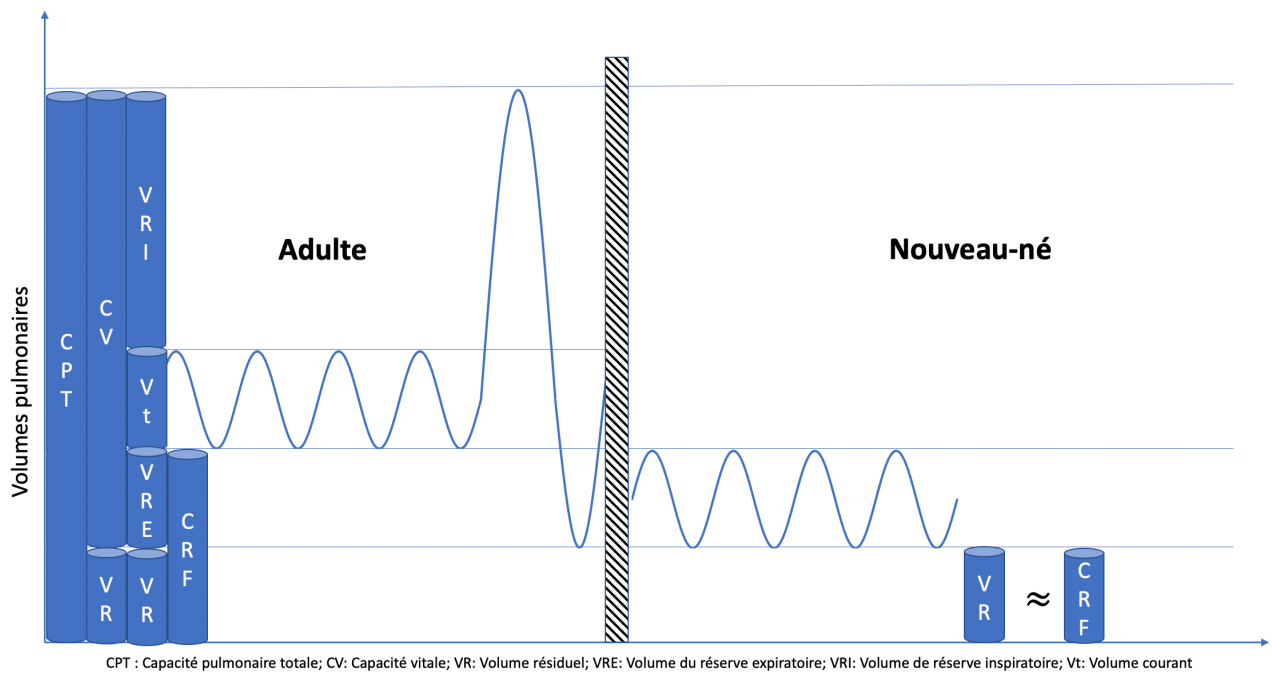
Avec la croissance de l'enfant, la compliance pulmonaire augmente pour devenir similaire à celle de la paroi thoracique à l'âge adulte.

Figure 11: Compliance du système thoraco-pulmonaire chez le nouveau-né



De plus la CRF est plus restreinte notamment chez le prématuré car elle dépend du poids, de la taille et de l'âge (33). Chez les nouveau-nés, la CRF est proche du volume résiduel ce qui majore le risque de collapsus alvéolaire (Figure 12).

Figure 12: Comparaison des volumes pulmonaires de l'adulte et du nouveau-né



La tension de surface est un autre facteur important dans le comportement pression-volume du poumon qui impacte sur la CRF. Le surfactant, qui est composé de phospholipides, permet de diminuer fortement la tension de surface. Sa présence augmente la compliance pulmonaire, stabilise les alvéoles pulmonaires pour éviter leur collapsus et diminue la transsudation de liquide (35). Le déficit en surfactant, classique chez les nouveau-nés prématurés, cause la maladie des membranes hyalines (MMH). Ainsi, une étude réalisée chez des prématurés de 28 SA en moyenne avec MMH sévère met en évidence des valeurs extrêmement basse de la CRF (7,6+/-1,6 ml/kg). L'administration de surfactant exogène permet de restituer en partie la CRF (15,3+/-3,2 ml/kg) (29).

De manière physiologique, le nouveau-né est capable de maintenir de manière active la CRF au-dessus du volume de relaxation. Le temps expiratoire est raccourci et la fréquence respiratoire augmentée, permettant ainsi une hyperinflation dynamique, autrement appelée pression expiratoire positive (PEP) intrinsèque. Le freinage expiratoire laryngé par diminution du tonus crico-aryténoïdien postérieur, à l'origine du geignement expiratoire, crée une

diminution du débit expiratoire, optimisant ainsi cette auto-PEP. Enfin, le maintien d'une activité diaphragmatique durant l'expiration permet de diminuer le débit expiratoire (29). Ces mécanismes d'adaptation disparaissent dans les 6 à 12 premiers mois.

ANNEXE II Tableau 9 : Comparatif des échecs et des débits utilisés

Tableau 8 : Comparatif des échecs et des débits utilisés

	Support primaire (SP)						SP et PE		Post-extubation (PE)	
	Demirel et al. (n=107)	Shin et al.(5) (n=85)	Murki et al.(6) (n=272)	Lavizzari et al.(3) (n=316)	Robert et al.(4) (n=574)	Yoder et al. (1) (n= 432)	Manley et al.(2) (303)	Collins et al. (132)		
<b>Age (SA)</b>	<32	30 à 35	28 à 36	29 à 37	28 à 36+6	28 à 42	<32	<32		
<i>Critères d'échec</i>										
<b>FiO2 (%) maximum</b>	60	60	60	40	40	60	>20	> 15		
<b>Signes de lutttes</b>	Rétraction, geignement	-	Majoration Silverman >2	-	-	Marqués ou sévères	-	-		
<b>Apnées</b>	Besoin de VPP > 65	Besoin de VPP > 65	Besoin de VPP > 60	Besoin de VPP >70	Besoin de VPP > 60	Besoin de VPP >65	Besoin de VPP >60	Besoin VPP > 66		
<b>PaCO2 (mmHg)</b>	5 (9,4)*	19 (38,1)	35 (26,3)	17 (10,8)	71 (25,5)	23 (10,8)	52 (34,2)	15 (22)		
<b>Échec LNHD</b>	7 (12,9)*	9 (20,9)	11 (11,7)	15 (9,5)	38 (13,3)	18 (8,2)	38 (25,8)	22 (34)		
<b>Échec CPAP</b>	6 à 8	3 à 7	5 à 7	4 à 6	6 à 8	3 à 8	5 à 8	8		
<b>Débit utilisé (L. min<sup>-1</sup>)</b>	1570 ± 570	2058 ±371	1632 ± 431	1968 ± 581	1737 ± 580	2201 ± 816	1041 ± 338	1123 ± 317		
<b>Poids médian (±SD)</b>	2,8 à 8	1,2 à 4,2	2,4 à 5,8	1,6 à 4,3	2,6 à 6,9	1,3 à 6	3,6 à 11,4	5,5 à 9,9		
<b>Débit/Poids<sup>†</sup> (L.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup>)</b>										

\* Incidence d'intubation

† Données extrapoler en se basant sur le poids des enfants au 1<sup>er</sup> quartile et au 3<sup>ème</sup> quartile, ainsi que le débit minimum et maximum utilisé.

ANNEXE III Tableau 10 : Caractéristiques globales

Tableau 9 : Caractéristiques globales

Caractéristiques		n=52	
Données démographiques	Sexe masculin	32 (59,6)	
	Age gestationnel (SA)*	31,8 ± 2,72	
	< 28 SA	5 (9,6)	
	28-32 SA	27 (52)	
	> 32	20 (38,4)	
	Poids (g)*	1528 ± 593	
	Percentile*	47 ± 30	
Données pré-natales	Corticothérapie	Complète	24 (46,2)
		Incomplète	11 (21,2)
		Aucune	17 (32,7)
	RCIU	6 (11,5)	
	Tabac maternel	11 (21,2)	
	Grossesse	Unique	41 (78,8)
		Gémellaire	9 (17,3)
		> 3	2 (3,8)
	Diabète maternel	7 (13,5)	
	Pré-éclampsie	9 (17,3)	
	Transfusion fœto-maternelle	2 (3,8)	
	RPM	6 (12)	
	Travail	Spontané	30 (57,7)
		Déclenché	1 (1,9)
Césa. Av. travail		21 (40,4)	
Accouchement voie basse	18 (34,6)		
Césarienne	Avant travail	20 (38,5)	
	Pendant travail	14 (26,9)	
Données péri-natale	APGAR*	M5	8 (6-9)
		M10	8 (7-9)
	Aspect du liquide amniotique	Clair	42 (89,4)
		Sanglant	3 (6,4)
		Teinté	2 (4,3)
	Quantité de liquide amniotique	Oligo/anamnios	18 (34,6)
		Normale	33 (63,5)
Hydramanios		1 (1,9)	
Risque infectieux	33 (64,7)		

\* Médiane ± écart interquartile ; Les valeurs exprimées entre parenthèse sont en pourcentage (%)

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

ANNEXE IV Tableau 11 : Caractéristiques générales autres

Tableau 10: Caractéristiques générales autres

	<b>&lt;28 SA (n=5)</b>	<b>28-32 SA (n=27)</b>	<b>&gt; 32 SA (n=20)</b>	<b>p</b>
<b>RCIU</b>	1(20)	2 (7,4)	3 (15)	0,53
<b>Transfusion materno-foetale</b>	0	1 (3,7)	1 (5)	1
<b>Césarienne pendant travail</b>	1 (20)	10 (37)	3 (15)	0,25
<b>Travail spontané</b>	3 (60)	15 (55,6)	12 (60)	1
<b>Travail déclenché</b>	0	0	1 (5)	0,48
<b>Grossesse multiple</b>	0	4 (14,8)	7 (35)	0,16
<b>APGAR &gt; 7 M5</b>	2 (50)	18 (66,7)	16 (84,2)	0,23
<b>LA clair</b>	2 (66,7)	22 (88)	18 (94,7)	0,32
<b>LA sanglant</b>	1 (33,3)	1 (4)	1 (5,26)	
<b>LA teinté</b>	0	2(8)	0	
<b>Caféine</b>	5 (100)	27 (100)	5 (25)	<0,01
<b>Pré éclampsie</b>	1 (20)	5 (18,5)	3 (15)	1,000

Les valeurs exprimées entre parenthèse sont en pourcentage (%)  
 RCIU : Retard de croissance intra-utérin  
 LA : Liquide amniotique



ANNEXE V Tableau 12 : Description du support de secours chez les patients avec échec des LNHD

Tableau 11 : Description du support de secours chez les patients avec échec des LNHD

<b>Patient 2</b>	Post intubation	Changement de support pour une <u>VNI</u>
<b>Patient 14</b>	Support primaire	Instillation de surfactant par méthode <u>MIST</u> avec relai BIPAP transitoire
<b>Patient 22</b>	Support primaire	Changement de support pour une CPAP à J2.
<b>Patient 25</b>	Support primaire	Changement de support pour une <u>ventilation invasive</u> à H+26
<b>Patient 26</b>	Support primaire	Changement de support pour une <u>BIPAP</u> à H+24, puis rapidement <u>ventilation invasive</u>
<b>Patient 34</b>	Support primaire	Changement de support pour une <u>ventilation invasive</u> avec instillation de surfactant
<b>Patient 36</b>	Support primaire	Instillation de surfactant par méthode <u>MIST</u> à H +2,5 avec relai BIPAP transitoire
<b>Patient 37</b>	Support primaire	Instillation de surfactant par méthode <u>MIST</u> à H +2,5 avec relai BIPAP transitoire
<b>Patient 41</b>	Support primaire	Instillation de surfactant par méthode <u>MIST</u> à H +16 avec relai BIPAP transitoire
<b>Patient 48</b>	Support primaire	Instillation de surfactant par méthode <u>MIST</u> avec relai BIPAP transitoire
<b>Patient 50</b>	Support primaire	Instillation de surfactant par méthode <u>MIST</u> à H +10 avec relai BIPAP puis rapidement <u>ventilation invasive</u> à H +12

# SERMENT D'HIPPOCRATE

(Conseil National de l'Ordre des Médecins)

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, 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 gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admise dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne 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.

Respectueuse et reconnaissante 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 couverte d'OPPROBRE et méprisée de mes confrères si j'y manque.

### Doit-on craindre une augmentation des débits aux lunettes nasales haut-débit chez les prématurés ? : étude observationnelle préliminaire

#### Résumé :

**CONTEXTE :** Dans la prise en charge des prématurés l'enjeu actuel n'est plus simplement la survie, mais la survie sans séquelle sévère. L'évolution des traitements des détresses respiratoires néonatales a progressé vers l'utilisation de supports ventilatoires moins invasifs tels que les lunettes nasales haut débits (LNHD). Ces dispositifs sont plus confortables et entraînent moins de lésions cutanées pour des effets secondaires potentiels comparables à la pression positive continue (CPAP). Aucune recommandation n'indique quel est le débit optimal d'utilisation des LNHD chez les prématurés, à la différence des enfants plus grands pour lequel des débits de  $2 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  sont recommandés.

**OBJECTIF :** Nous avons souhaité savoir si l'utilisation de débits supérieurs à  $2 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  permettait d'éviter le recours à un autre support ventilatoire sans majorer les potentiels effets secondaires.

**METHODE :** Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique, incluant des prématurés ayant bénéficié d'un support par LNHD dans les 7 premiers jours de vie. L'échec du traitement par LNHD était défini par un changement de support ventilatoire dans les 72 heures après son initiation.

**RESULTATS :** L'échec du traitement par LNHD est survenu chez 11 (21%) prématurés. Les débits utilisés étaient inférieurs dans le sous-groupe avec échec du traitement ( $3,00 \pm 0,7$  vs  $3,85 \pm 1,6 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ,  $p < 0,01$ ). Les effets indésirables étaient similaires dans les deux groupes : ballonnement abdominal ( $p=1$ ) ; délai d'acquisition de l'alimentation entérale complète ( $p=0,78$ ) ; traumatisme nasal ( $p=0,28$ ) ; aucun pneumothorax.

**CONCLUSION :** Les débits chez les prématurés qui réussissent sont quasiment à  $4 \text{ L.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ , sans majoration des effets secondaires. La CPAP pourrait-elle être remplacée par le confort des LNHD avec des débits plus élevés ?

#### Mots-clés :

- Lunettes nasales haut-débit
- Pneumothorax
- Prématurité
- Traumatisme nasal
- Maladie des membranes hyalines
- Inconfort digestif
- Bronchodysplasie pulmonaire