

UNIVERSITÉ PARIS 12 VAL-DE-MARNE  
FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

\*\*\*\*\*

ANNÉE 2014

N°

THÈSE  
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE  
DOCTEUR EN MÉDECINE  
Discipline : ORL et Chirurgie Cervico-Faciale

-----

Présentée et soutenue publiquement le 15 décembre 2014

à la

Faculté de Médecine PARIS-SUD

-----

Par

GARIN Antoine

Né le 15 février 1986 à Saint-Maurice

-----

TITRE : Mesures Objectives des Dimensions Et des Résistances Nasales du nouveau-né prématuré et à terme, une étude de cohorte prospective (étude MODERN)

PRÉSIDENT DE THÈSE :  
Mr le Pr BOBIN Serge

Le CONSERVATEUR DE LA  
BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE

DIRECTEUR DE THÈSE :  
Mr le Dr PAPON Jean-François

Signature du  
Président de thèse

Cachet de la bibliothèque  
universitaire

## REMERCIEMENTS

À mon maître et président de thèse, Monsieur le Professeur Serge Bobin,  
Je tiens à vous remercier de m'avoir fait l'honneur de présider ce jury. Ces deux semestres passés à vos côtés m'ont permis de découvrir et de me perfectionner en otologie. Je vous témoigne également toute ma gratitude pour la confiance que vous m'avez accordée.

À mon directeur de thèse, Mr le Docteur Jean-François Papon,  
Jean-François, ces quelques lignes ne suffiront probablement pas à te remercier. Ta disponibilité, tes précieux conseils et ta patience ont su me guider tout au long de mon internat et plus particulièrement dans la réalisation de ce travail. Je tiens à te remercier pour m'avoir soutenu dans toutes les étapes de ce projet. Tu as su me conseiller et me faire confiance. Tu as réussi à me transmettre le goût et le plaisir du travail de recherche. Encore merci !

À mon maître, Monsieur le Professeur Noël Garabédian,  
Je souhaite vous témoigner toute ma reconnaissance pour ce semestre passé dans votre service où vous m'avez fait aimer et enseigner cette belle spécialité qu'est l'ORL pédiatrique. Je tiens à vous remercier de l'honneur que vous me faites de juger mon travail.

À Monsieur le Professeur André Coste,  
Je n'ai pas encore eu la chance de venir apprendre à vos côtés au bloc opératoire. Mais j'ai déjà tellement pu apprendre lors de vos enseignements et surtout au laboratoire lors de nos réunions hebdomadaires. Je tenais donc à vous témoigner mon estime et ma reconnaissance d'avoir accepté de juger mon travail.

À Madame le Docteur Nicole Beydon,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à ce jury et de l'expertise que vous pourrez y apporter.

À Monsieur Bruno Louis,

Bruno, tu as su, par ta patience et ton calme, m'instruire l'art de la rhinométrie acoustique et de la rhinomanométrie. La mécanique des fluides n'a « presque » plus de secret pour moi et les « macros » ne me font plus peur... Merci pour ton soutien et ton aide tout au long de ce travail qui n'aurait pas vu le jour sans ton ingéniosité.

À Madame le Docteur Estelle Escudier

Je tenais à vous remercier pour votre disponibilité et votre justesse d'analyse qui ont permis de faire naître et de développer ce projet. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je vous en remercie.

À l'ensemble de l'équipe 13 de l'unité 955, dirigée par Monsieur Daniel Isabey, Merci pour votre soutien dans les différentes étapes de ce projet. Merci pour la bonne humeur de toute l'équipe avec laquelle j'ai pris énormément de plaisir à travailler.

Je tiens à remercier le Docteur Claude Danan ainsi que l'équipe de réanimation néonatale de l'hôpital Intercommunal de Créteil sans qui ce travail n'aurait pu voir le jour. Je remercie également toutes les pédiatres de la maternité qui m'ont aidé pour les inclusions des nouveau-nés.

À Madame le Docteur Florence Canouï-Poitrine

Florence, merci pour ta disponibilité et pour ton aide précieuse à la fois dans l'élaboration et le développement de ce projet.

À Madame le Docteur Catherine Nowak

Catherine, tu m'as enseigné et transmis l'intérêt que tu portes à l'otologie. Grâce à toi le scanner des rochers et le traitement du cholestéatome n'ont « presque » plus de secret pour moi. Travailler avec toi est un réel plaisir et je souhaite t'exprimer toute ma gratitude pour ton aide et ton soutien tout au long de mon internat.

Je tiens à remercier tous mes chefs de clinique qui m'ont accompagné durant mon internat : Alexandre Cordier, Héloïse De Kermadec, Christine Bach, Mary Daval, Jérôme Nevoux, Julien Hans, Hakim Benkhatar, Marion Blanchard, Briac Thierry, Morgan Chirat, Maxime Gratacap, Romain Glâtre.

Je remercie également tous mes compagnons d'internat avec qui j'ai pu découvrir pas à pas notre spécialité : Florent, Jacques, Linda, Romain, Annabelle, Anna, Christophe, Charles François, Ramzi, Charlotte, Elisabeth, Paul, Huong...

À mes sous-colleurs préférés,

Noémie, Amir, à la fac nous avons tout vécu ensemble. Vous m'avez aidé à franchir des obstacles que je pensais infranchissables. Nos sous-colles du dimanche resteront gravées dans ma mémoire. Désormais, nous continuons de tout vivre ensemble pour mon plus grand plaisir. J'espère que nos familles continueront de rester aussi soudées. Merci !

À ma doudou,

Si seulement j'avais pu imaginer le jour où je corrigeais ta thèse que nous en serions là aujourd'hui. Tu as toujours été là pour moi dans les moments de joie comme dans les moments plus difficiles. Tu as su me supporter et m'aider à

accomplir ce travail. Ton amour m'épanoui et notre famille va bientôt s'agrandir pour notre plus grand bonheur. Merci !

À mes parents,

Vous avez toujours été présents pour me soutenir et je vous en serais éternellement reconnaissant. Vous êtes un exemple pour moi et c'est grâce à vous si Tristan et moi en sommes là aujourd'hui. Merci pour tout.

À mon frère Tristan,

A notre façon nous nous sommes toujours soutenus mutuellement et je suis fier de ce que tu es devenu. Merci de ton soutien sans faille.

À mes grands parents,

Poucha, merci pour ta bienveillance et pour ce que tu as réussi à me transmettre : ta soif de la connaissance et ta passion de l'enseignement.

Paul, merci de ton soutien et de m'avoir transmis le goût du travail manuel et l'ingéniosité de l'esprit.

Dédé, Arlette, je pense à vous et j'aurais aimé que vous soyez encore parmi nous pour partager ce moment.

À Jean-Loup,

Merci pour le soutien et la confiance que tu m'as toujours apporté. Déjà petit tu m'a conditionné à choisir l'ORL en faisant découvrir à mes papilles et à mon odorat des saveurs inoubliables...

À la famille Capy

Merci pour votre soutien, vos encouragements et votre présence en ce jour si particulier.

Je voudrais remercier mes amis, en particulier Mathieu, Thomas, Laurianne, Julien, Caroline, Guillaume, Charlotte, Esther qui m'ont toujours soutenu au fil des années. Une petite pensée pour Céline sans qui ma vie ne serait pas la même aujourd'hui.

À Edgar,

Merci pour ta présence réconfortante et ta douceur légendaire.

# SOMMAIRE

<b>1</b>	<b>Introduction</b>	<b>11</b>
<b>2</b>	<b>Embryologie et anatomie des fosses nasales</b>	<b>12</b>
2.1	Embryologie	12
2.2	Anatomie des cavités nasales	13
<b>3</b>	<b>Physiologie de la respiration nasale</b>	<b>13</b>
3.1	Conduction aérienne	13
3.2	Mise en condition de l'air inspiré	15
3.2.1	Régulation thermique et hygrométrie	15
3.2.2	Filtration : l'épuration muco-ciliaire	15
<b>4</b>	<b>Explorations fonctionnelles respiratoires nasales</b>	<b>15</b>
4.1	Rhinométrie acoustique	15
4.2	Rhinomanométrie antérieure	17
4.3	Rhinomanométrie en 4-Phases (4-PR) (17)	17
4.4	Nouvelles méthodes de mesure (18)	19
<b>5</b>	<b>La respiration nasale chez le nouveau-né</b>	<b>20</b>
5.1	Spécificités anatomiques	20
5.2	Spécificités physiologiques	21
5.3	Explorations fonctionnelles respiratoires nasales adaptées au nouveau-né	21
5.3.1	Rhinométrie acoustique	21
5.3.2	Rhinomanométrie antérieure	22
<b>6</b>	<b>Justification scientifique de l'étude</b>	<b>23</b>
<b>7</b>	<b>Matériel et Méthodes</b>	<b>24</b>
7.1	Objectifs de l'étude	24
7.1.1	Objectif principal	24
7.1.2	Objectifs secondaires	24
7.2	Plan expérimental utilisé pour répondre à l'objectif :	25
7.3	Mesures prévues pour réduire et éviter les biais	25
7.4	Population	25
7.4.1	Critères d'inclusion	25
7.4.2	Critères de non inclusion	26
7.5	Critères d'évaluation	26
7.6	Méthodologie statistique	27
7.7	Planning et déroulement de l'étude	28
<b>8</b>	<b>Résultats</b>	<b>29</b>
8.1	Patients	29
8.2	Dimensions géométriques des cavités nasales	30
8.3	Résistance nasale	32
8.4	Corrélation rhinométrie acoustique - rhinomanométrie	32
8.5	Tolérance	33
<b>9</b>	<b>Discussion</b>	<b>33</b>
9.1	Méthodes	33
9.2	Résultats	35
9.2.1	Population générale	35
9.2.2	Nouveau-nés à terme	35
9.2.3	Nouveau-nés prématurés	37
9.3	Conséquences pratiques en néonatalogie	37

<b>10</b>	<b>Conclusion et perspectives du projet MODERN.....</b>	<b>39</b>
<b>11</b>	<b>Bibliographie.....</b>	<b>40</b>
<b>12</b>	<b>Annexes .....</b>	<b>44</b>
12.1	Annexe 1 : Avis favorable de l'ANSM.....	44
12.2	Annexe 2 : Avis favorable du CPP.....	45
12.3	Annexe 3 : Consentement - lettre d'information .....	47
12.4	Annexe 4 : Cahier d'observation.....	50

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : DEVELOPPEMENT EMBRYOLOGIQUE DES CAVITES NASALES .....	12
FIGURE 2 : RHINOMETRIE ACOUSTIQUE.....	16
FIGURE 3 : REPRESENTATION GRAPHIQUE D'UNE RHINOMANOMETRIE EN 4 PHASES .....	18
FIGURE 4 : SYSTEME DE MESURE POUR LA RHINOFLOWMETRIE DES 24 HEURES .....	20
FIGURE 5 : MANNEQUIN DE NOUVEAU-NE AVEC L'EMBOUT NASAL EN PLACE.....	22
FIGURE 6 : EMBOUTS EN SILICONE « PROTOTYPES ».....	22
FIGURE 7 : SIMULATION D'UNE MESURE DE RHINOMANOMETRIE SUR UN MANNEQUIN DE NOUVEAU-NE.....	23
FIGURE 8 : EVOLUTION DE LA TMCA EN FONCTION DU TERME DE NAISSANCE ET DU POIDS DE NAISSANCE .....	31
FIGURE 9 : CORRELATION ENTRE LES MESURES DE RESISTANCE ET DE TMCA.....	33
FIGURE 10 : AIRE DE SECTION NASALE EXPRIMEE EN FONCTION DU DIAMETRE EXTERNE D'UNE SONDE ENDONASALE.....	38

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : CARACTERISTIQUES INITIALES DES NOUVEAU-NES.....	30
TABLEAU 2 : DIMENSIONS GEOMETRIQUES.....	30
TABLEAU 3 : DIMENSIONS GEOMETRIQUES EN FONCTION DU TERME CHEZ LES NOUVEAU-NES PREMATURES.....	31
TABLEAU 4 : RESISTANCE NASALE .....	32
TABLEAU 5 : COMPARAISONS DE NOS RESULTATS DE RHINOMETRIE ACOUSTIQUE PAR RAPPORT A LA LITTERATURE.....	35
TABLEAU 6 : COMPARAISONS DE NOS RESULTATS DE RESISTANCE NASALE PAR RAPPORT A LA LITTERATURE.....	36

## ABRÉVIATIONS

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CHIC : Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

CPP : Comité de Protection des Personnes

CRF : Case Report Form, cahier d'observation

DIM : Département d'Informatique Médicale

EVA : Echelle Visuelle Analogique

MCA : Aire de section minimale

SA : Semaines d'aménorrhée

TMCA : Aire de section minimale des deux cavités nasales

TVoL40 : Volume total des 40 premiers millimètres

Vol40 : Volume des 40 premiers millimètres

# 1 Introduction

Chez l'Homme, l'organe nasal constitue la porte d'entrée du système respiratoire. A l'état physiologique, la respiration est exclusivement nasale chez le nouveau-né, comme en témoigne le syndrome de détresse respiratoire aiguë observé lors d'un épisode d'obstruction nasale. Ainsi, les cavités nasales sont un déterminant incontournable de l'équation de la respiration du nouveau-né.

L'anatomie des cavités nasales est bien connue chez l'adulte et les explorations fonctionnelles respiratoires nasales nous ont permis d'en décrire largement la physiologie. Il existe très peu de travaux décrivant l'anatomie du nouveau-né à terme ; celle du nouveau-né prématuré n'a jamais été décrite.

L'objectif principal de ce travail préliminaire était de comparer les dimensions et les résistances des cavités nasales des nouveau-nés prématurés et à terme en adaptant et en développant les méthodes de mesures déjà utilisées et validées chez l'adulte : la rhinométrie acoustique et la rhinomanométrie.

Si ces méthodes de mesures non-invasives permettent une description précise et aisée des dimensions et des résistances des cavités nasales, elles pourraient nous aider à mieux comprendre la physiologie nasale du nouveau-né en général et plus particulièrement du nouveau-né prématuré.

## 2 Embryologie et anatomie des fosses nasales

### 2.1 Embryologie

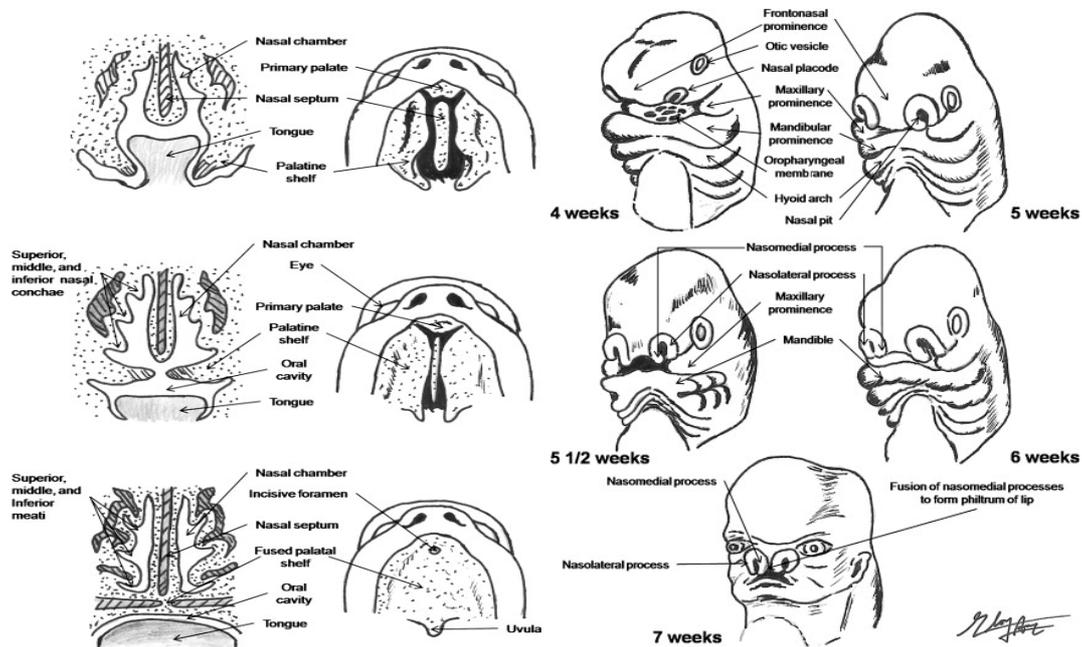


Figure 1 : Développement embryologique des cavités nasales (1)

Le développement de l'organe nasal fait intervenir l'ectoderme, les crêtes neurales et le mésoderme embryonnaire (Figure 1). Le revêtement de surface dérive de l'ectoderme alors que le tissu mésenchymateux, issu des crêtes neurales, participe au développement ostéo-cartilagineux. Le mésoderme embryonnaire, quant à lui, donne les précurseurs des myoblastes, à l'origine des muscles volontaires crânio-faciaux.

Si le développement des structures de l'organe nasal est bien connu, il n'existe aucune donnée sur les facteurs génétiques le contrôlant. Le développement de l'organe nasal débute à la 5<sup>ème</sup> semaine de gestation. Les cavités nasales sont initialement séparées de la cavité orale par une fine membrane dont la résorption, vers le milieu de la 6<sup>ème</sup> semaine, initie la formation des futures choanes. A la fin de la 6<sup>ème</sup> semaine, les cartilages des ailes du nez apparaissent, le septum naît du bourgeon frontal, se développe vers le bas et fusionne avec le palais primaire vers la 9<sup>ème</sup> semaine. Les cornets, initialement cartilagineux, apparaissent au niveau de la paroi latérale des cavités nasales (9-10<sup>ème</sup> semaines). Les cornets supérieurs et moyens se développent à partir de l'os éthmoïdal tandis que le cornet inférieur a une double origine, l'os maxillaire, d'une part, et la capsule nasale cartilagineuse, d'autre part. Vers la 12<sup>ème</sup> semaine,

le septum débute sa chondrification puis son ossification qui se poursuivra jusqu'à la puberté (2).

L'épithélium de surface des cavités nasales est initialement constitué de cellules indifférenciées qui prolifèrent et se différencient à partir de la 9<sup>ème</sup> semaine de gestation, parallèlement à l'apparition d'un riche réseau vasculaire dans le chorion. Les cellules caliciformes et les cellules des glandes se développent vers la 11<sup>ème</sup> semaine. A la fin de la 24<sup>ème</sup> semaine l'épithélium respiratoire, pseudo-stratifié et cilié est en place et l'organe nasal termine son développement (1,3).

## 2.2 Anatomie des cavités nasales

L'anatomie nasale est complexe et peut être divisée en deux parties : une partie externe (la pyramide nasale) et une partie interne composée de deux cavités. Celles-ci sont définies par deux cavités creusées dans le massif facial et séparées par une cloison médiane, le septum nasal. Elles sont parallèles et ont une direction antéro-postérieure. Chez l'adulte, chaque cavité mesure en moyenne 12 cm de long et 4 cm de haut. D'avant en arrière, la cavité nasale comprend l'orifice narinaire externe, le vestibule nasal, les cornets et la choane qui, s'ouvrant dans le pharynx, constitue l'extrémité postérieure.

## 3 Physiologie de la respiration nasale

Les cavités nasales conduisent, chaque jour, environ 10 000 litres d'air destinés aux voies aériennes. Elles participent à la thermorégulation corporelle et assurent également l'olfaction.

### 3.1 Conduction aérienne

Les connaissances actuelles sur les caractéristiques de l'écoulement aérien nasal résultent d'études réalisées à partir de modèles expérimentaux. Les études *in vivo* sont quasiment impossibles en raison de la variabilité des conditions respiratoires, de la complexité de la géométrie des cavités nasales et surtout du manque de performance des outils disponibles.

L'écoulement aérien nasal a, en effet, pour caractéristique essentielle d'être variable :

- dans le temps à la fois à l'intérieur d'une cavité nasale (alternance inspiration-expiration) et entre les deux cavités nasales (cycle des tissus vaso-érectiles),
- dans l'espace en raison des caractéristiques géométriques de l'organe nasal,
- en fonction du type de respiration (calme, forcée, flairage)

A l'inspiration calme (débit < 0,2 l/s), l'air entre verticalement dans chaque cavité nasale par l'orifice narinaire externe puis devient horizontal au niveau de la partie antérieure du cornet moyen, occupant principalement la moitié inférieure des cavités nasales (méats moyen et inférieur) (4,5). La vitesse de l'air inspiratoire est maximale au niveau de la valve nasale interne (6 à 18 m/s). Au-delà de la valve nasale interne, la vitesse de l'air inspiratoire diminue, avec un différentiel de vitesse entre la moitié inférieure (2 m/s) et la moitié supérieure (vitesse nulle) de la cavité nasale (6). Immédiatement après les choanes, la vitesse de l'air augmente légèrement au niveau du rhinopharynx (3 m/s) (7,8). Lors de la respiration calme, le régime d'écoulement est considéré comme laminaire tout au long de la cavité nasale : les trajectoires des particules d'air sont fixes, ne se mélangeant pas au cours du mouvement ; les couches fluides glissent les unes sur les autres, épousant la forme des parois nasales sans qu'il y ait passage de particules d'une couche à l'autre (8).

*In vivo*, l'écoulement aérien nasal est mal connu en raison de la géométrie complexe des cavités nasales. Un des rares moyens pour le caractériser simplement est de mesurer la résistance nasale, définie par le rapport de la différence de pression entre l'entrée et la sortie d'une (ou des deux) fosse(s) nasale(s) sur le débit d'air nasal. Physiologiquement, la résistance nasale constitue environ 50% de la résistance totale des voies aériennes. De plus, la majorité de la résistance nasale se situe dans les premiers centimètres des cavités nasales (9). La résistance nasale varie en fonction de plusieurs paramètres locaux ou généraux :

- la géométrie nasale : la résistance nasale varie en fonction de la forme et de la surface de section de l'orifice narinaire externe (10)
- le temps respiratoire : la résistance nasale est plus élevée en inspiration qu'en expiration
- le type de respiration : en inspiration forcée, un collapsus des valves nasales et/ou de la muqueuse turbinale peut apparaître, entraînant une augmentation de la résistance nasale avec éventuellement un phénomène de limitation de débit inspiratoire (11).

## 3.2 Mise en condition de l'air inspiré

Pendant l'écoulement nasal, l'air inspiré est réchauffé, humidifié et filtré afin de protéger les voies aériennes distales et d'optimiser les échanges gazeux. Ainsi, au niveau des choanes, les caractéristiques de l'air inspiré sont à 90% identiques à celles de l'air alvéolaire (12).

### 3.2.1 Régulation thermique et hygrométrie

Quelles que soient les conditions extérieures, la température et l'humidité relative de l'air mesurées au niveau des choanes à la fin d'une inspiration sont comprises entre 31 et 34 °C et 90 et 95%, respectivement. Chez un sujet sain respirant un air à 25°C et 50% d'humidité relative, la régulation thermique et hygrométrie consomme 350 kcal de chaleur et 400 ml d'eau (12). Il existe un gradient de température et d'humidité de l'air le long des cavités nasales, variant en fonction du temps respiratoire et des conditions extérieures (13). La température de la muqueuse des cavités nasale varie également en fonction de la topographie et du temps, la température la plus basse (30,2°C) étant mesurée à la fin de l'inspiration et la plus haute (34,4°C) à la fin de l'expiration (14). Trois types de récepteurs sensitifs permettent à l'organe nasal de détecter et d'analyser l'air : les mécanorécepteurs (vestibule nasal), les thermorécepteurs (vestibule nasal) et les chémorécepteurs (sensibles à l'acide acétique).

### 3.2.2 Filtration : l'épuration muco-ciliaire

L'épuration muco-ciliaire est une fonction fondamentale des cavités nasales, débarrassant l'air inspiré d'une grande partie des particules aéroportées et assurant l'évacuation du mucus. L'anatomie complexe des cavités nasales et les caractéristiques de l'écoulement aérien nasal facilitent l'épuration muco-ciliaire dont le mécanisme repose sur la fixation des particules sur le liquide épithélial de surface qui est transporté vers le pharynx sous l'effet du battement ciliaire puis dégluti.

## 4 Explorations fonctionnelles respiratoires nasales

### 4.1 Rhinométrie acoustique

La rhinométrie acoustique est une technique d'exploration fonctionnelle non invasive basée sur l'analyse de la réflexion d'une onde acoustique parcourant les cavités nasales. Elle

permet d'obtenir l'évaluation de la géométrie des cavités nasales.

L'appareil est composé d'un tube d'onde sur lequel est branché à l'extrémité proximale un générateur de sons émettant des séries de 10 impulsions acoustiques, et à l'extrémité distale, un embout nasal qui est appliqué sur l'entrée de la cavité nasale (15). Sur ce tube d'onde sont connectés latéralement 2 microphones, eux-mêmes connectés à un ordinateur traitant le signal acoustique. Ces microphones captent l'onde acoustique réfléchie par la cavité nasale (Figure 2).



**Figure 2 : Rhinométrie acoustique, appareil de mesure avec le tube d'onde, les deux microphones, le haut-parleur et l'embout.**

La rhinométrie acoustique est théoriquement réalisable à partir de la naissance car la mesure est totalement passive. Les mesures sont faites au repos en position assise ou couchée chez l'enfant ou l'adulte. L'extrémité du tube est placée au bord narinaire de manière étanche. Les mesures sont réalisées séparément pour chaque cavité nasale et ne sont pas possibles pour les deux cavités simultanément.

La rhinométrie acoustique donne la variation du calibre de la cavité nasale (variation de la surface de section) en fonction de la distance parcourue par l'onde acoustique. A partir de ces données, l'aire minimale de section nasale (MCA), la distance séparant l'entrée de la cavité nasale de la MCA et le volume de la cavité nasale sur les 40 premiers millimètres (Vol40) sont calculés. A côté de ces paramètres classiques, deux autres variables ont été utilisées, notamment chez le nouveau-né : la TMCA (somme des MCA droite et gauche) et le Tvol40 (somme des VOL40 droit et gauche).

## 4.2 Rhinomanométrie antérieure

La rhinomanométrie antérieure est une méthode d'exploration fonctionnelle dynamique non invasive qui permet de calculer la résistance nasale à l'écoulement de l'air (16). Cette technique permet de mesurer simultanément lors de la respiration nasale, le débit d'air (Q) passant par une cavité nasale et la différence de pression entre le vestibule nasal (P1) et la choane (P2) permettant de créer ce débit d'air ( $P1-P2=\Delta P$ ). A partir de ces mesures, la résistance (R) de la cavité nasale étudiée peut être calculée :  $R= \Delta P/Q$ .

La mesure du débit aérien se fait grâce à un capteur connecté à un pneumotachographe. Le plus souvent, ce capteur est placé dans un masque appliqué sur la face. Il est important d'éviter les fuites et la déformation de la face lors de son positionnement. La mesure de la différence de pression se fait au niveau de chaque vestibule nasal. La pression mesurée au niveau du vestibule opposé à la cavité nasale étudiée, est considérée comme étant égale à la pression choanale. Le débit d'air et la différence de pression mesurés sont affichés en temps réel sur un écran de contrôle, pour limiter les erreurs de mesures. Chaque mesure doit inclure l'enregistrement de 3 à 5 cycles respiratoires pour calculer la résistance moyenne de l'ensemble de ces cycles.

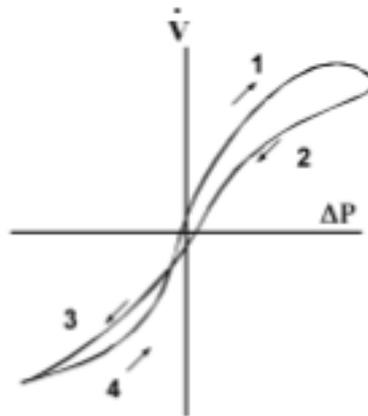
Il est possible de réaliser un test au vasoconstricteur : la rhinomanométrie est alors effectuée avant et après l'administration d'un vasoconstricteur nasal. Celui-ci permet d'évaluer objectivement l'amélioration ressentie après décongestion de la muqueuse et de préciser les variations des résistances nasales. Ce test est très utile pour dépister l'obstruction nasale d'origine muqueuse.

La relation  $\Delta P$  (différence de pression) - Q (débit d'air) n'étant pas linéaire, un consensus international a fixé un niveau de variation de pression pour lequel la résistance est calculée.

## 4.3 Rhinomanométrie en 4-Phases (4-PR) (17)

L'objectif diagnostique de la 4-PR est de mesurer la pression nasale, le débit aérien nasal et les variables temporelles nécessaires à maintenir un flux aérien adéquat à travers le nez. Elle diffère de la rhinomanométrie classique par la méthode d'acquisition des données et de calcul de la moyenne des résultats. Une courbe représentative des 4 phases d'un cycle respiratoire est construite après le calcul de la moyenne des différents cycles respiratoires enregistrés (figure 3). Ainsi, une boucle est retrouvée au lieu d'une simple courbe, signifiant

que la relation pression-débit dans la phase ascendante du débit aérien est différente de celle de la phase descendante.



**Figure 3 : Représentation graphique d'une rhinomanométrie en 4-PR (17)**

Les 4 phases représentées dans la courbe sont :

Phase 1 : Phase inspiratoire ascendante. Le débit aérien s'accélère jusqu'au débit inspiratoire de pointe. Durant cette phase, la relation pression-débit est une fonction exponentielle. Le débit aérien induit un effet Bernouilli, pouvant réduire le calibre de la cavité nasale à son entrée. Le débit aérien est instationnaire du début du cycle jusqu'au débit inspiratoire de pointe et devient stationnaire et presque turbulent jusqu'à la phase descendante.

Phase 2 : Phase inspiratoire descendante. Elle correspond à la phase qui s'étend du débit inspiratoire de pointe jusqu'à la fin de l'inspiration. La relation pression-débit dépend de l'évolution de la diminution de la pression, de la turbulence du débit aérien liée aux conditions anatomiques, et des propriétés mécaniques des composants élastiques influant le comportement de la valve nasale. Pour une pression identique à celle de la phase ascendante, le débit est plus faible ; ce fait important détermine la sensation subjective d'obstruction nasale.

Phase 3 : Phase expiratoire ascendante. Après le changement de direction du flux aérien, le débit instationnaire s'accélère jusqu'au débit expiratoire de pointe. La relation pression-débit redevient une fonction exponentielle, sauf au moment du débit expiratoire pointe où la relation est linéaire.

Phase 4 : Phase expiratoire descendante. La dernière phase du cycle respiratoire se caractérise par un retour aux conditions de repos. Physiologiquement, une

pause expiratoire est constatée, non reproductible dans les conditions de rhinomanométrie. En comparant les mesures de pressions respectives, on constate que le débit aérien est plus important que lors de la phase 3.

Les phases 1 et 4 sont dépendantes des structures anatomiques du nez. Alors que les phases 2 et 3 sont plutôt dépendantes du débit aérien généré.

L'intérêt pratique de la 4-PR est qu'elle analyse la relation pression-débit pendant les 4 phases du cycle respiratoire en s'affranchissant donc des erreurs que peut générer le calcul d'une moyenne globale de pression-débit d'un cycle respiratoire en rhinomanométrie classique. Les paramètres étudiés tels que la VR (Vertex Resistance ou résistance de pointe correspondant à la résistance nasale au débit maximal inspiratoire ou expiratoire) ou la Reff (Résistance effective, contenant 2000 points de mesure de pression et de débit dans chaque cycle respiratoire) ont une bonne corrélation avec la sensation d'obstruction nasale des patients et permettraient également de dépister et de quantifier le collapsus valvaire.

#### 4.4 Nouvelles méthodes de mesure (18)

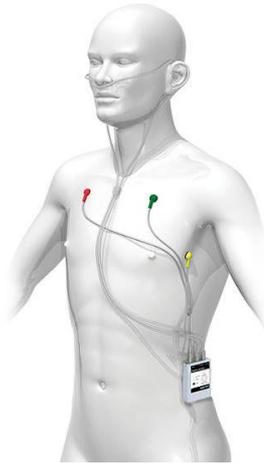
La rhinomanométrie permet de différencier de manière adéquate le degré d'obstruction nasale. Cependant elle ne permet pas d'en préciser la cause. De nouvelles méthodes de mesure comme la rhinorésistométrie, ont donc été développées pour identifier les différentes causes d'obstruction comme la congestion, le rétrécissement osseux, le collapsus valvaire ou encore les turbulences pathologiques (19). La rhinorésistométrie est une extension de la rhinomanométrie qui utilise de nouveaux paramètres comme le diamètre hydraulique et le coefficient de friction.

Le diamètre hydraulique est utilisé lorsque l'aire de section d'un conduit n'est pas constamment circulaire, à l'image de celle de la cavité nasale. On définit donc le diamètre hydraulique comme le diamètre d'un tube de même longueur avec une aire de section circulaire et de même résistance. Il permet de déterminer le diamètre disponible pour l'écoulement de l'air dans la cavité nasale. La combinaison de la rhinorésistométrie et de la rhinométrie acoustique rend donc possibles non seulement d'objectiver l'étendue de l'obstruction nasale (par la mesure du diamètre hydraulique) mais aussi de localiser avec précision les rétrécissements grâce à la rhinométrie acoustique.

Le coefficient de friction  $\lambda$ , quant à lui, est le reflet du mode d'écoulement aérien dans la cavité nasale. Ce coefficient augmente avec le degré de turbulence de l'écoulement de l'air. Au delà d'une valeur seuil proposée à 0.30 les turbulences deviennent sévères et la résistance

nasale augmente.

Toutes les méthodes d'explorations fonctionnelles respiratoires nasales décrites permettent de caractériser l'obstruction nasale de façon ponctuelle le jour de l'examen. La technique de rhinoflowmétrie a été développée pour fournir des informations sur le flux nasal droit et gauche enregistrés sur 24 h dans les conditions habituelles de la vie quotidienne du patient (20). Cette mesure est réalisée en ambulatoire au domicile du patient. La fréquence cardiaque est également enregistrée en continu, permettant d'indiquer le degré d'activité physique au cours de la journée (figure 4). On observe ainsi les variations du flux nasal en fonction de l'activité physique. Cette méthode permet notamment de révéler une obstruction nasale intermittente.



**Figure 4 : Système de mesure pour la rhinoflowmétrie des 24 heures**

## 5 La respiration nasale chez le nouveau-né

### 5.1 Spécificités anatomiques

La filière nasale est très étroite chez le nouveau-né. Les premiers travaux suggèrent un diamètre de 3 mm au niveau de la région turbinale et un volume de 1,6 cm<sup>3</sup> par cavité nasale (21). A la naissance, le cornet supérieur est quasiment absent, le cornet moyen est très peu développé alors que le cornet inférieur occupe la majeure partie de la cavité nasale. La choane est circulaire et sa taille est d'environ 6 mm de diamètre. Les cavités sinusiennes sont très peu développées à la naissance. En effet, le seul sinus identifiable est l'ethmoïde. Le sinus maxillaire est réduit à un « cul de sac » maxillaire, son ostium n'étant pas fonctionnel. Le

sinus maxillaire est fonctionnel à partir de l'âge de 5 ans, le sinus frontal à 6 ans et pour la croissance du sinus sphénoïdal elle débute vers l'âge de 1 à 3 ans pour se terminer à l'adolescence.

## 5.2 Spécificités physiologiques

La respiration du nouveau-né est exclusivement nasale. En effet, durant les trois premières semaines de vie, le voile du palais descend très bas au contact de l'épiglotte distinguant la voie respiratoire de la voie alimentaire. Très peu d'études ont analysé la physiologie respiratoire nasale du nouveau-né. Cependant, par extension, les fonctions principales se rapprochent de celles des adultes. Le nez voit passer l'ensemble du volume courant mobilisé pour la respiration constituant ainsi un possible facteur limitant. Les premiers travaux suggèrent une résistance à l'inspiration nasale au moins 3 à 4 fois supérieure à celle de l'adulte (22).

## 5.3 Explorations fonctionnelles respiratoires nasales adaptées au nouveau-né

Pour réaliser les explorations fonctionnelles nasales chez le nouveau-né à terme ou prématuré il était nécessaire d'adapter le matériel utilisé chez l'adulte.

### 5.3.1 Rhinométrie acoustique

En l'absence de dispositif pédiatrique disponible sur le marché, nous avons miniaturisé le système de mesure. Le diamètre du tube d'onde a été réduit à 4 mm (figure 5). Nous avons également rallongé les câbles reliant le rhinomètre à l'ordinateur afin de pouvoir effectuer les mesures directement dans le berceau du nouveau-né ou dans la couveuse si nécessaire.



**Figure 5 : photo réalisée sur mannequin de nouveau-né avec l'embout nasal en place**

Il a été nécessaire de concevoir et de développer des embouts « prototypes » adaptés à la fois au diamètre externe du tube d'onde à son extrémité et à la taille de la narine des nouveau-nés d'autre part (figure 6).



**Figure 6 : Embouts en silicone « prototypes ».**

### 5.3.2 Rhinomanométrie antérieure

Les différents composants du banc de mesure de rhinomanométrie antérieure ont également été modifiés. Le débitmètre utilisé associait un pneumotachographe de type Fleisch (TDS 137 A) dont la gamme de débits mesurables était compatible avec la respiration d'un nouveau-né (jusqu'à 12 ml/s), et un capteur de pression (TDS 160 A,  $\pm 2,5$  cmH<sub>2</sub>O). Un deuxième capteur de pression permettait de mesurer la pression à l'extrémité distale de la cavité nasale (TDS 160 A,  $\pm 2,5$  cmH<sub>2</sub>O) (Figure 7). Les embouts utilisés étaient les mêmes que pour la rhinométrie acoustique. Les signaux étaient numérisés et enregistrés sur un ordinateur via un système d'acquisition de données (MP150 System, Biopac Systems, Inc.).

En l'absence de consensus sur la mesure de résistance chez le nouveau-né, nous nous sommes appuyés sur les rares articles déjà publiés pour calculer la résistance à une variation de pression de 0,75 cmH<sub>2</sub>O (22). Les calculs de résistance à 0,75 cmH<sub>2</sub>O sont réalisés à partir des courbes pression-débit via une macro Virtual Basic dans le logiciel Excel<sup>®</sup>.



**Figure 7 : Simulation d'une mesure de rhinomanométrie sur un mannequin de nouveau-né.**

## 6 Justification scientifique de l'étude

Chez le nouveau-né, la respiration est exclusivement nasale. Comparées à l'enfant et à l'adulte, les cavités nasales du nouveau-né à terme sont très étroites et une réduction, même minime de la filière nasale peut retentir sur la respiration voire entraîner une détresse respiratoire (23). Les cavités nasales n'ont jamais été étudiées chez le nouveau-né prématuré.

De plus, au cours de la réanimation du nouveau-né prématuré, le sevrage de la ventilation non invasive est difficile. Dans une étude récente chez des enfants d'âge gestationnel < 30 semaines d'aménorrhée (SA), le taux de sevrage définitif dès la première tentative d'arrêt de la ventilation non-invasive était de 32% (24). Dans cette même étude, le nombre médian de tentatives avant de parvenir à un sevrage définitif était de 3 pour les enfants nés avant 28 SA. Les raisons d'un échec de sevrage sont multiples. Il semble que le type d'interface utilisé, masque ou canule, ait une influence sur l'efficacité de la ventilation non-invasive (25). Les lésions nasales induites par la ventilation non-invasive ne sont pas rares, quelle que soit l'interface utilisée (26). Dans un récent essai randomisé, elles allaient de 40% à 50% selon le type de canule nasale et le mode de ventilation non-invasive (27). Il s'agit dans ce cas de lésions externes. La ventilation pourrait entraîner des lésions internes dépendantes de la pression, de l'humidité et du débit utilisés. Ces lésions pourraient ainsi générer une obstruction nasale éventuellement entretenue par des aspirations nasales plus ou

moins traumatiques. Par conséquent, les cavités nasales, du fait de leur rôle prépondérant dans la respiration, pourraient être impliquées dans les difficultés voire les échecs de sevrage ventilatoire.

Notre hypothèse de recherche est que l'étude des cavités nasales par des moyens non-invasifs permettrait de définir des paramètres objectifs afin d'optimiser la délivrance et le sevrage de la ventilation des nouveau-nés prématurés hospitalisés en réanimation.

## 7 Matériel et Méthodes

Le protocole MODERN (Mesures Objectives des Dimensions et des Résistances des cavités nasales du Nouveau-né prématuré et à terme) a été élaboré grâce à la collaboration de plusieurs équipes. Les explorations fonctionnelles nasales ont été développées et sont utilisées maintenant depuis plusieurs années par l'équipe d'ORL de l'hôpital Henri Mondor et du Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC, Pr André Coste) en collaboration avec l'équipe de biomécanique respiratoire (U955, équipe 13, Daniel Isabey, Bruno Louis). L'équipe de réanimation néonatale du CHIC ayant rejoint notre laboratoire en 2013, une réflexion a été menée autour d'un projet de recherche portant sur les voies aériennes supérieures des nouveau-nés. En effet, il est apparu que les explorations fonctionnelles nasales pourraient nous aider à expliquer les échecs de sevrage ventilatoire et améliorer ainsi la prise en charge de la ventilation non-invasive en réanimation néonatale.

Cette étude constitue donc la phase préliminaire du protocole de recherche clinique MODERN.

### 7.1 Objectifs de l'étude

#### 7.1.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude était de déterminer les dimensions géométriques des cavités nasales du nouveau-né prématuré et à terme.

#### 7.1.2 Objectifs secondaires

Nous voulions également :

- Mesurer :
  - Les paramètres mécaniques de l'écoulement aérien nasal à l'inclusion

- La tolérance clinique des mesures géométriques et mécaniques
- Identifier les facteurs associés à :
  - La résistance et les dimensions à l'inclusion
- Confronter nos résultats aux données de la littérature concernant les dimensions géométriques et mécaniques chez le nouveau-né à terme.

## 7.2 Plan expérimental utilisé pour répondre à l'objectif :

Il s'agissait d'une étude de cohorte monocentrique, prospective et comparative à but descriptif et analytique.

## 7.3 Mesures prévues pour réduire et éviter les biais

Tous les patients consécutifs répondant aux critères d'inclusion sur la période d'étude ont été inclus afin d'éviter les biais de sélection. Par ailleurs, les biais de confusion ont été limités par le recueil des principaux facteurs de confusion et leur intégration à l'analyse multivariée.

## 7.4 Population

La population source était représentée par l'ensemble des naissances au Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil pendant la période d'inclusion (mars à août 2014).

La population d'où était extraite l'échantillon lors de la réalisation pratique de l'étude était représentée par les nouveau-nés prématurés (<37 SA), d'une part et les nouveau-nés à terme, d'autre part. Le terme de naissance était déterminé d'après l'échographie de datation entre 9 et 13 SA. En l'absence de cet examen, le terme était déterminé d'après la date des dernières règles.

### 7.4.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Affiliation à la sécurité sociale
- Nouveau-nés à terme ou prématurés
- Âge inférieur ou égale à 28 jours
- Signature du consentement éclairé par les deux parents

#### 7.4.2 Critères de non inclusion

Les critères de non inclusion comprenaient :

- Ventilation invasive et/ou non invasive
- Malformation crânio-faciale
- Dyspnée (Score de Silverman > 3)
- Traumatisme obstétrical facial
- Trouble hémodynamique
- Traitements ORL locaux (sérum adrénaliné, corticoïdes)
- Sepsis sévère
- Pronostic vital engagé
- Troubles neurologiques

#### 7.5 Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal était la mesure de l'aire minimale de section nasale (MCA) chez le nouveau-né prématuré et à terme.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- L'aire minimale de section nasale totale mesurée sur les deux cavités nasales (TMCA)
- Le volume de chaque cavité nasale sur les 40 premiers millimètres (Vol40)
- Le volume total des deux cavités nasales sur les 40 premiers millimètres (TVol40)
- Les résistances nasales mesurées par rhinomanométrie sur chaque cavité nasale (résistance uninasale)
- La résistance binasale calculée à partir de la formule :

$$R_{\text{binasale}} = 1 / [(1/R_{\text{droite}}) + (1/R_{\text{gauche}})]$$

- La tolérance était évaluée par hétéro-évaluation de la douleur de l'enfant par au moins l'un de ses deux parents assistant à l'examen (à l'aide d'une EVA) et par la réponse à cette question : « seriez-vous prêts à conseiller cet examen à l'un de vos proches attendant un enfant ? ».

## 7.6 Méthodologie statistique

Les caractéristiques des 2 groupes (à terme, prématuré) ont été décrites et comparées : les variables qualitatives sont exprimées en effectif (%) et les variables quantitatives en moyenne (écart-type) ou médiane (25-75<sup>ème</sup> percentile) selon leur distribution.

Les critères d'évaluation principaux et secondaires étaient décrits en moyenne (écart-type) ou médiane (25-75<sup>ème</sup> percentile) selon leur distribution.

Les facteurs associés à l'aire de section nasale et aux critères de jugements secondaires à l'inclusion étaient recherchés par des analyses uni et multivariées. Les comparaisons univariées ont été réalisées, selon leur distribution, par un test T de Student ou un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney (pour les variables quantitatives) et par un test de Chi2 ou un test exact de Fischer (pour les variables qualitatives). Tous les tests étaient bilatéraux avec un seuil de significativité  $\leq 5\%$ . Les variables associées avec un degré de signification  $p < 0.15$  avec les critères de jugement ont été considérées pour l'analyse multivariée. Des comparaisons 2 à 2 étaient réalisées pour identifier les facteurs de confusion. Un modèle de régression linéaire était utilisé après vérification des conditions d'application.

La tolérance de la mesure était décrite. Aucune imputation des données manquantes n'a été réalisée. L'analyse a été réalisée avec le logiciel Stata v13.0 (College Station, TX, USA).

### *Calcul du nombre de sujets nécessaires*

L'objectif était d'avoir un nombre de sujets suffisant pour :

- 1) estimer avec précision l'aire de section nasale des 2 populations incluses i.e les nouveau-nés à terme et les prématurés non ventilés.
- 2) de montrer une différence significative (si elle existe) de l'aire de section nasale entre ces 2 groupes.

Nous nous sommes basés sur l'étude de Djupesland (28), qui a montré une somme des deux aires de section nasale de  $0.2 \pm 0.05 \text{ cm}^2$  dans une population de nouveau-nés à terme (37-42 SA).

Premièrement, nous postulons une différence minimale de 0.03 (soit 15%) chez les prématurés par rapport aux nouveau-nés à terme avec une variance 3 fois supérieure liée à une variabilité probablement supérieure (plus grande hétérogénéité du groupe des prématurés que les nouveau-nés à terme) ce qui conduisait à un écart-type de 0.087. En se fondant sur un

risque alpha bilatéral de 0.05 et un risque bêta de 0.2 (puissance 80%) l'inclusion de 2 nouveau-nés prématurés pour 1 nouveau-né à terme et 10 % de perdus de vue ou de valeurs non analysables, 163 prématurés et 81 nouveau-nés à terme étaient nécessaires.

Ces effectifs permettaient également de répondre avec une précision de 0.01 à 0.05 cm<sup>2</sup> à l'objectif descriptif de mesure de l'aire de section nasale dans les 2 groupes.

La mobilisation des équipes néonatales du site a permis de proposer l'étude à un maximum de parents. L'expérience du site en recherche clinique et ses capacités de recrutement lors de larges études multicentriques étaient des facteurs de réussite du projet.

#### *Mode de circulation des données*

La saisie a été effectuée sur un CRF papier (Annexe 4). Chaque patient s'est vu attribuer un numéro d'identification afin d'anonymiser les données. Pour chaque observation, les initiales des patients étaient notées (une lettre pour le nom, une lettre pour le prénom) et un numéro d'identification était donné.

### 7.7 Planning et déroulement de l'étude

L'étude a débuté fin mars 2014 après obtention de l'accord de l'ANSM et du CPP (Annexes 1 et 2). Sa durée totale a été de 5 mois (fin en août 2014). Les nouveau-nés à terme étaient inclus lors de leur séjour en maternité (soit avant le 4<sup>e</sup> jour de vie). Les nouveau-nés prématurés répondants aux critères d'inclusion/non inclusion étaient éligibles jusqu'à leur sortie d'hospitalisation et au maximum 28 jours.

Après vérification des critères d'inclusion et de non inclusion, l'étude était proposée aux parents par les pédiatres du service et la notice d'information était délivrée. Les modalités du protocole étaient réexpliquées, en particulier le caractère non invasif des mesures et leur intérêt. En cas d'acceptation des 2 parents, le consentement signé était recueilli.

Les données cliniques comprenant notamment les éléments ci-dessous, étaient colligées de façon anonyme dans le CRF (Annexe 4).

- 
- |                       |                              |
|-----------------------|------------------------------|
| • Date de naissance   | • Taille                     |
| • Âge gestationnel    | • Sexe                       |
| • Âge post-natal      | • Score d'APGAR à 5 minutes  |
| • Périmètre crânien   | • Corticothérapie anténatale |
| • Poids de naissance  | • Mode d'accouchement        |
| • Poids à l'inclusion | • Aspiration nasale          |
- 

Les mesures des dimensions des cavités nasales étaient effectuées par rhinométrie acoustique (environ 10 secondes pour une acquisition). La mesure des résistances nasales était effectuée par rhinomanométrie antérieure (environ 5 à 10 cycles respiratoires). Elles étaient réalisées à l'éveil ou pendant le sommeil puisqu'elles ne nécessitaient pas la participation de l'enfant. Chez le nouveau-né, la position assise étant impossible, nous avons donc réalisé les mesures en position allongée.

Durant ces mesures, la fréquence cardiaque et la saturation en oxygène étaient recueillies par un capteur de mesure transcutanée lorsque celui-ci était déjà présent sur l'enfant (nouveau-né prématuré).

En fin de prise en charge, il n'était pas prévu de suivi particulier des cavités nasales en dehors du suivi pédiatrique habituel.

## 8 Résultats

### 8.1 Patients

Nous avons inclus 158 patients dans cette étude, dont 128 nouveau-nés à terme et 30 nouveau-nés prématurés. Les caractéristiques initiales des nouveau-nés sont indiquées dans le tableau 1. Le terme moyen était de 39,6 (SA) ( $\pm 1,2$ ) pour les nouveau-nés à terme, et de 34,9 SA ( $\pm 1,6$ ) pour les prématurés. Le poids de naissance était respectivement de  $3289 \pm 533$  grammes et  $2189 \pm 372$  grammes. La répartition du sexe et de la présence d'une aspiration nasale à la naissance était homogène entre les groupes. Les mesures ont été effectuées chez les nouveau-nés à terme au troisième jour de vie (Médiane) (IQ 25-75 : 2-3). Chez les nouveau-nés prématurés la médiane était à 6 jours (IQ 25-75 : 4-7).

**Tableau 1 : Caractéristiques initiales des nouveau-nés.**

	Nouveau-nés à terme (n = 127)		Nouveau-nés prématurés (n = 30)		
	Moy	EcType	Moy	EcType	
Terme (SA)	39,6	1,2	34,9	1,6	p < 0,001
Poids de naissance (gr)	3289	533	2189	372	p < 0,001
Taille de naissance (cm)	49,6	2,4	44,2	2,8	p < 0,001
Périmètre crânien à la naissance (cm)	34,2	1,9	31,7	1,9	p < 0,001
APGAR 5 min	9,9	0,4	9,8	0,5	NS
	%		%		
Sexe (fille)	48,8		50		NS
Mode d'accouchement (césarienne)	18,1		53,3		p < 0,001
Aspiration nasale à la naissance	70,1 (n = 41)		80 (n = 15)		NS
Corticothérapie prénatale (au moins une dose)	4		26,7		p < 0,001

## 8.2 Dimensions géométriques des cavités nasales

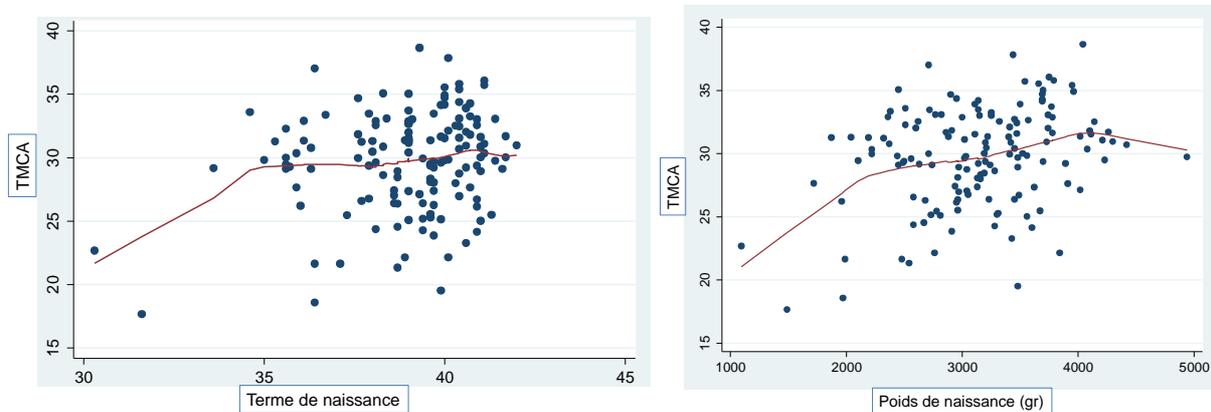
Les dimensions géométriques des cavités nasales sont indiquées dans le tableau 2. Nous retrouvons une valeur moyenne de MCA de  $14,99 \pm 1,84 \text{ mm}^2$  dans le groupe de nouveau-nés à terme. Celle-ci différait significativement ( $p = 0,011$ ) des valeurs retrouvées dans le groupe de nouveau-nés prématurés ( $13,97 \pm 2,31 \text{ mm}^2$ ). La TMCA retrouvée était différente selon les groupes mais de façon non significative. Chez les nouveau-nés à terme elle était de  $29,9 \pm 3,7 \text{ mm}^2$  alors que chez les prématurés elle était de  $28,8 \pm 4,8 \text{ mm}^2$ . Le volume (Tvol40) ne différait pas significativement mais semblait plus important chez les nouveau-nés à terme ;  $1623 \pm 353,6 \text{ mm}^3$  vs  $1579,9 \pm 347,9 \text{ mm}^3$  chez les prématurés.

Il apparaissait également, dans nos résultats, que la MCA de la cavité nasale droite était significativement plus grande ( $p < 0,01$ ) que du côté gauche, et ce, indépendamment de l'opérateur.

**Tableau 2 : Dimensions géométriques.**

	Nouveau-nés à terme			Nouveau-nés prématurés			
	n	Moy	EcType	n	Moy	EcType	
MCA droite ( $\text{mm}^2$ )	124	15,3	2,1	25	14,4	2,9	p = 0,07
Distance pour MCA droite (mm)	126	4,1	3,7	25	5,0	4,3	NS
Vol40 droit ( $\text{mm}^3$ )	124	830,3	204,1	25	789,2	213,6	NS
MCA gauche ( $\text{mm}^2$ )	124	14,7	2,3	27	13,9	2,4	p = 0,13
Distance pour MCA gauche (mm)	126	4,4	2,9	27	3,8	1,4	NS
Vol40 gauche ( $\text{mm}^3$ )	124	792,1	198,7	27	768,6	160,7	NS
TMCA ( $\text{mm}^2$ )	123	29,9	3,7	22	28,8	4,8	NS
TVol40 ( $\text{mm}^3$ )	123	1623	353,6	22	1579,9	347,9	NS
MCA moyenne ( $\text{mm}^2$ )	125	14,9	1,9	30	13,9	2,3	p = 0,011

L'analyse des nuages de points représentant l'évolution de la TMCA en fonction du terme ou du poids de naissance (figure 8) montre que la TMCA augmentait avec le terme et le poids de naissance surtout avant 35 SA. En conséquence, nous avons choisi le terme de 35 SA pour subdiviser les nouveau-nés.



**Figure 8 : Evolution de la TMCA en fonction du terme de naissance (à gauche) et du poids de naissance (à droite). Méthode de lissage de nuage de points par régression locale pondérée (non paramétrique)(29).**

Chez les nouveau-nés ayant un terme de naissance inférieur à 35 SA, la MCA moyenne était de  $12,6 \pm 2,2 \text{ mm}^2$ , la TMCA de  $25,8 \pm 7 \text{ mm}^2$  et le TVol40 de  $1369,5 \pm 472,9 \text{ mm}^3$  (tableau 3). Le faible effectif de nouveau-nés de moins de 35 SA ne nous permettait pas d'effectuer les tests statistiques.

**Tableau 3 : Dimensions géométriques en fonction du terme chez les nouveau-nés prématurés.**

	Nouveau-nés prématuré $\geq 35$ SA			Nouveau-nés prématurés $< 35$ SA		
	n	Moy	EcType	n	Moy	EcType
MCA droite ( $\text{mm}^2$ )	18	15,0	2,6	7	12,7	3,2
Distance pour MCA droite (mm)	18	5,2	4,9	7	4,5	2,0
Vol40 droit ( $\text{mm}^3$ )	18	831,1	206,5	7	681,6	206,9
MCA gauche ( $\text{mm}^2$ )	19	14,5	2,2	8	12,7	2,4
Distance pour MCA gauche (mm)	19	4,0	1,7	8	3,3	0
Vol40 gauche ( $\text{mm}^3$ )	19	802	154,3	8	689,4	156,6
TMCA ( $\text{mm}^2$ )	18	29,5	4,2	4	25,8	7
TVol40 ( $\text{mm}^3$ )	18	1626,6	311,9	4	1369,5	472,9
MCA moyenne ( $\text{mm}^2$ )	19	14,8	2,0	11	12,6	2,2

Enfin, plusieurs facteurs semblaient liés aux variations des dimensions géométriques des cavités nasales. En effet, en régression linéaire, le terme était associé à une diminution significative de la MCA moyenne chez les nouveau-nés de moins de 35 SA (coeff -2,05 ;

IC95% : -3,06 ; -1,04 ;  $p < 0,0001$ ). En revanche, au dessus de 35 SA il n'y avait pas d'augmentation significative avec le terme (coeff -0,23 ; IC95% : -1,14 ; 0,67 ;  $p = 0,60$ ). Le périmètre crânien, lorsqu'il était inférieur à 31 cm, était également associé à une diminution de la MCA moyenne ( $p < 0,001$ ).

### 8.3 Résistance nasale

Les résistances nasales sont indiquées dans le tableau 4. Aucun nourrisson de moins de 35 SA n'a été mesuré. La résistance uninasale a pu être mesurée sur 29 nouveau-nés (21 nouveau-nés à terme et 8 prématurés). La résistance binasale, quant à elle, n'a pu être calculée que sur 27 nouveau-nés. En effet, pour 2 nouveau-nés la mesure n'a pu être réalisée que sur une seule cavité nasale en raison de difficultés techniques liées à leur agitation.

La résistance mesurée en uninasal n'était pas significativement différente dans le groupe « prématuré » par rapport au groupe « à terme » (tableau 4). En revanche, lorsque l'on prend en compte les deux cavités nasales (résistance binasale calculée), on retrouvait alors une différence significative entre les 2 groupes ( $13,7 \pm 7$  vs  $16,4 \pm 3,6$ ,  $p < 0,05$ ).

**Tableau 4 : Résistance nasale (cmH<sub>2</sub>O.l<sup>-1</sup>.s).**

	Nouveau-nés à terme			Nouveau-nés prématurés			
	n	Moy	EcType	n	Moy	EcType	
Résistance uninasale droite (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s)	20	32,7	29,7	7	40	26,4	NS
Résistance uninasale gauche (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s)	21	27,9	13	8	35,3	15,5	NS
Résistance binasale (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s)	20	13,7	7,0	7	16,4	3,6	$p < 0,05$

### 8.4 Corrélation rhinométrie acoustique - rhinomanométrie

Il semble que les résultats obtenus par rhinométrie acoustique (TMCA) puissent prédire la valeur de la résistance binasale. En effet, sur l'ensemble des nouveau-nés, le coefficient de corrélation (Spearman) était de 0,52 avec un degré de significativité de 0,006. Cette corrélation était encore plus importante dans le groupe de nouveau-nés prématurés avec un coefficient de corrélation de 0,78 pour un degré de significativité de 0,04.

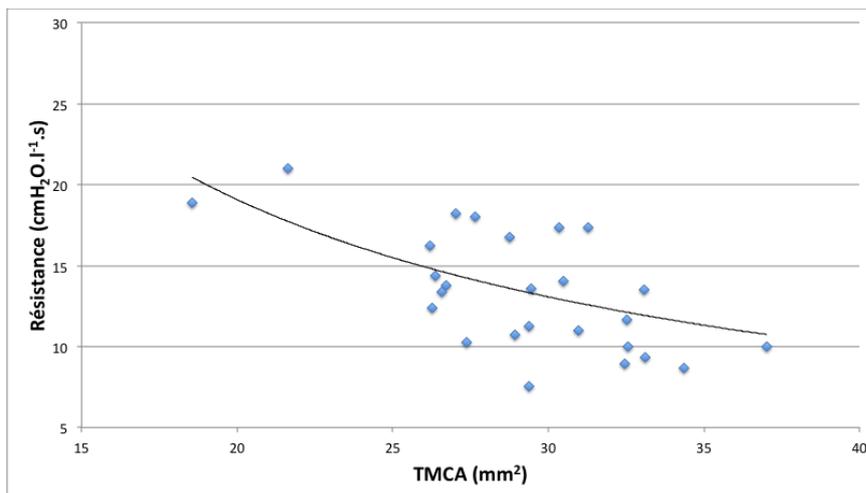


Figure 9 : Corrélation entre les mesures de résistance et de TMCA (régression en loi puissance).

## 8.5 Tolérance

Il n'a été rapporté aucun effet indésirable durant la période d'étude et à ce jour. L'hétéro-évaluation de la douleur de l'enfant par au moins un de ses deux parents était présente pour 113 enfants (72 %). L'EVA médiane était à 0 (IQ25-75 : 0-0,2). A la question « seriez-vous prêts à conseiller cet examen à l'un de vos proches attendant un enfant ? » 100 % des parents ont répondu « oui » (n = 113).

## 9 Discussion

Il s'agit de la première étude qui compare les dimensions géométriques et fonctionnelles des cavités nasales des nouveau-nés prématurés par rapport à celles des nouveau-nés à terme. Cette étude montre que la MCA moyenne des nouveau-nés prématurés ( $13,97 \pm 2,31 \text{ mm}^2$ ) est significativement plus petite que celle des nouveau-nés à terme ( $14,99 \pm 1,84 \text{ mm}^2$ ). La résistance nasale retrouvée chez les nouveau-nés était au moins 7 fois supérieure à l'adulte. De plus, la résistance nasale du nouveau-né prématuré était significativement plus élevée que celle du nouveau-né à terme.

### 9.1 Méthodes

Les méthodes d'exploration fonctionnelle respiratoire nasale (rhinométrie acoustique et rhinomanométrie antérieure) sont des méthodes non-invasives permettant de mesurer les

dimensions géométriques et fonctionnelles des cavités nasales. Chez le nouveau-né, ces mesures ne sont pas biaisées par le cycle nasal qui n'existe pas (30).

La rhinométrie acoustique est une méthode passive et reproductible dont la courbe d'apprentissage est très rapide. Dans le cadre de ce travail seulement deux mesures n'étaient pas interprétables sur les 158 réalisées. Pour ces deux mesures, il s'agissait en fait d'un problème d'acquisition des données.

Nous avons calculé deux paramètres de rhinométrie acoustique (TMCA et TVol) déjà validés dans la littérature afin de pouvoir comparer nos résultats (28,30,31). En ce qui concerne le TVol, Djupesland, en 1997, a réalisé les calculs du volume total des 45 premiers millimètres. Dans notre étude nous avons choisi de mesurer le volume des 40 premiers millimètres. En effet, en collaboration avec le service de radiologie pédiatrique de l'hôpital Bicêtre nous avons étudié 10 scanners du massif facial de nouveau-nés à terme, et avons constaté que la cavité nasale dépasse rarement 40 mm de long. De plus, Contencin, dans son travail de 1999, a comparé les scanners de 62 enfants sans malformation crânio-faciale. Il retrouve, dans le groupe 0-2 mois, une longueur médiane de 29,35 mm avec un maximum de 40,4 mm (32).

La rhinomanométrie est une méthode d'exploration fonctionnelle active, plus délicate à réaliser chez l'enfant. Nous avons démontré que la mesure de résistance nasale est faisable chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré. Lors de la mesure, une narine est bouchée par un capteur de pression, rendant la respiration homolatérale impossible. De plus, le travail inspiratoire demandé est plus important dans l'autre cavité nasale, car la respiration se fait au travers du pneumotachographe. Les 5 à 10 cycles respiratoires sont donc plus difficiles à obtenir. Ces raisons expliquent le faible effectif de nouveau-nés ayant été mesurés en rhinomanométrie (n = 29).

Il existe une conférence de consensus européenne qui recommande de calculer la résistance pour une variation de pression de 1 cmH<sub>2</sub>O chez l'adulte (33). Aucune recommandation n'existe pour le calcul de résistance chez le nouveau-né. Ainsi, dans un souci de comparabilité de nos résultats, nous avons choisi de calculer la résistance pour une variation de pression de 0,75 cmH<sub>2</sub>O comme Solow, dans son étude de 1991 (22).

## 9.2 Résultats

### 9.2.1 Population générale

Nous avons retrouvé dans notre étude, que la MCA varie en fonction du terme, mais aussi du poids de naissance, de la taille et du périmètre crânien. Cependant, cette variation semble se limiter aux nouveau-nés de moins de 35 SA. Djupesland, en 1997, retrouve dans une population de nouveau-nés à terme, que la TMCA varie en fonction du périmètre crânien à la naissance. Dans notre étude, la TMCA n'est pas différente chez les nouveau-nés à terme quelque soit leur périmètre crânien.

De façon étonnante, nous avons montré que quelque soit le terme, la cavité nasale droite était significativement plus grande que la cavité gauche ( $p = 0,006$ ). Ce résultat est difficile à interpréter mais il persistait lors de la comparaison appariée, et était indépendant de la date d'examen.

### 9.2.2 Nouveau-nés à terme

Dans le groupe des nouveau-nés à terme nous avons comparé nos résultats de rhinométrie acoustique à ceux de la littérature (tableau 5).

**Tableau 5 : Comparaisons de nos résultats (nouveau-nés à terme) par rapport à la littérature, en rhinométrie acoustique.**

	Etude MODERN France, 2014	Djupesland et al Norvège, 1997	Buenting et al Etats-Unis, 1994	Baczek et al Pologne, 2001
Nombre de nouveau-nés inclus	127	94	10	67
MCA droite (mm <sup>2</sup> ) moyenne ( $\pm$ sd)	15,3 $\pm$ 2,1	10,5 $\pm$ 2,9	9,6 $\pm$ 2,7	8 $\pm$ 2
MCA gauche (mm <sup>2</sup> ) moyenne ( $\pm$ sd)	14,7 $\pm$ 2,3	10 $\pm$ 2,8	9,6 $\pm$ 2,7	8 $\pm$ 2
TMCA (mm <sup>2</sup> ) moyenne ( $\pm$ sd)	29,9 $\pm$ 3,71	20,4 $\pm$ 5,2	19,2 $\pm$ 0,05	16 $\pm$ 4
TVol (mm <sup>3</sup> ) moyenne ( $\pm$ sd)	1623 $\pm$ 354	1824 $\pm$ 340	1760 $\pm$ 530	1980 $\pm$ 300

Les valeurs de MCA que nous avons retrouvées sont plus grandes que les 3 études déjà publiées de Djupesland, Buenting ou Baczek (28,30,31). Dans l'étude de Djupesland, 93 sujets étaient de type caucasien et un sujet était de type africain. Pour des raisons éthiques nous avons choisi de ne pas recueillir l'origine ethnique de l'enfant. On peut souligner que la population norvégienne et celle du bassin de population de la maternité de Créteil sont probablement différentes en terme d'origine ethnique. On note que chez les adultes, il a déjà été reporté que les cavités nasales, mesurées par rhinométrie acoustique, sont

significativement différentes en fonction de l'origine ethnique. L'étude de Morgan en 1995 retrouvait des dimensions plus importantes chez les sujets originaires d'Afrique noire (34).

On remarque que les valeurs du volume total (TVol) mesurées dans notre étude sont plus petites que celles retrouvées dans la littérature. Ceci s'explique probablement par le critère de mesure choisi. En effet, nous mesurons le volume total de la cavité nasale sur les 40 premiers millimètres alors que Djupesland en 1997 et Buenting en 1994, mesuraient les 45 premiers millimètres.

Chez les nouveau-nés à terme la comparaison des valeurs de résistance par rapport à la littérature est plus difficile (tableau 6). Il existe une seule étude à ce jour ayant utilisé la même méthode d'exploration que nous (22). Dans cette étude, la résistance nasale semblait plus élevée que dans la nôtre. Cependant les auteurs critiquaient leurs résultats en se comparant aux explorations invasives réalisées dans les années 1970. Lacourt, dans son travail de 1971, recalculait la résistance nasale à partir de la mesure de la résistance pulmonaire totale (mesurée par méthode invasive : monitoring de la pression œsophagienne avec une sonde à ballonnet) lorsque le nouveau-né respirait à travers la narine droite, la narine gauche et les deux narines. Il obtenait des résultats plus proches des nôtres avec une résistance binasale de  $9,5 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$  (4,2-17,7) (35). Une autre étude s'est également intéressé à la résistance à l'écoulement de l'air dans les cavités nasales du nouveau-né (21). En effet, ces derniers ont modélisé les cavités nasales à partir du scanner d'un nouveau-né âgé de 10 jours. Un flux d'air était appliqué à ce modèle numérique permettant d'obtenir des courbes exprimant la différence de pression en fonction du débit d'air. Nous avons donc pu extrapoler les valeurs de résistance, ici de l'ordre de  $11,8 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$ , ce qui est en accord avec les valeurs que nous avons retrouvées *in vivo*.

**Tableau 6 : Comparaisons de nos résultats de résistance nasale par rapport à la littérature**

	Etude MODERN France, 2014	Solow et al Danemark, 1991	Xi et al Etats-Unis, 2012
Nombre de nouveau-nés inclus	NN à terme n = 20 médiane (IQ 25 et 75)	NN à terme n = 17 moyenne ± sd	NN à terme n = 1
Résistance uninasale droite ( $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$ )	25,1 (21,7-31)	$52,7 \pm 23,9$	NM
Résistance uninasale gauche ( $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$ )	24,9 (17,7-32,2)	$46,6 \pm 25,3$	NM
Résistance binasale ( $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$ )	12 (10,1-14,2)	$21,8 \pm 7,9$	11,8 (calculée à partir du graphique pression débit)

### 9.2.3 Nouveau-nés prématurés

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé, la prématurité se définit par un terme de naissance inférieur à 37 SA. On distingue 3 sous-catégories : la prématurité extrême (< 28 SA), la grande prématurité (de 28 à 32 SA) et la prématurité moyenne (de 32 à 37 SA). Dans notre travail la majorité des prématurés appartenait à la sous-catégorie « prématurité moyenne » (terme moyen de  $34,9 \pm 1,6$  SA). La raison principale de cette répartition est probablement liée à l'exclusion des nouveau-nés prématurés ventilés. En effet, la ventilation mécanique (invasive ou non) est souvent nécessaire pour les nouveau-nés prématurés de moins de 32 SA.

Il n'existe à ce jour aucune étude publiée mesurant les cavités nasales des nouveau-nés prématurés, ce qui empêche la comparaison de nos résultats à la littérature. La différence significative retrouvée pour la MCA moyenne entre les prématurés et les nouveau-nés à terme n'est pas mise en évidence pour la TMCA. Cette absence de significativité est probablement liée à un manque d'effectif, car pour près d'un tiers des nouveau-nés prématurés, une seule des deux cavités nasales était étudiée rendant impossible le calcul de TMCA.

La résistance n'a pu être mesurée chez les prématurés de moins de 35 SA car elle nécessite les deux cavités nasales. A ce terme, l'alimentation se fait très souvent par sonde naso-gastrique empêchant la mesure de pression. Cependant, nous avons montré que chez les prématurés, la mesure de résistance nasale est très fortement corrélée à la TMCA (coefficient de corrélation = 0,78). La rhinométrie acoustique suffirait donc à évaluer indirectement la résistance nasale.

## 9.3 Conséquences pratiques en néonatalogie

Nous avons pu constater précédemment que la MCA est en moyenne de  $14,9 \text{ mm}^2$  chez le nouveau-né à terme et de  $13,9 \text{ mm}^2$  chez le nouveau-né prématuré. Si on s'intéresse aux nouveau-nés prématurés de moins de 35 SA elle est de  $12,6 \text{ mm}^2$ . A chacune des ces aires correspond un diamètre moyen respectivement de 4.4 mm, 4.2 mm et 4 mm. En France, la plupart des néonatalogistes pratiquent l'intubation naso-trachéale lorsqu'une ventilation invasive contrôlée est nécessaire. Or, les sondes d'intubation ont été mises au point par rapport au diamètre trachéal correspondant au poids du nouveau-né prématuré. Celles-ci ne prennent pas en compte la taille de la cavité nasale. La plupart des équipes recommandent l'utilisation d'une sonde de taille 2.5 pour les nouveau-nés de moins de 2 kg ou 2.5 kg, et de taille 3 pour un poids supérieur. Lorsque l'on regarde la figure 10 il apparaît que les sondes de

taille 2.5 ont un diamètre externe de 4.1 mm. Elles sont donc plus grandes que le plus petit diamètre de la cavité nasale des nouveau-nés prématurés de moins de 35 SA. Ces données soulèvent plusieurs problématiques. En effet, il apparaît que les dimensions des cavités nasales devraient intervenir dans la fabrication du matériel endonasal utilisé en néonatalogie. On peut aussi se poser la question d'un changement de nos pratiques en France et tendre de plus en plus vers l'intubation oro-trachéale ainsi que le préconisent les recommandations Nord-américaines.

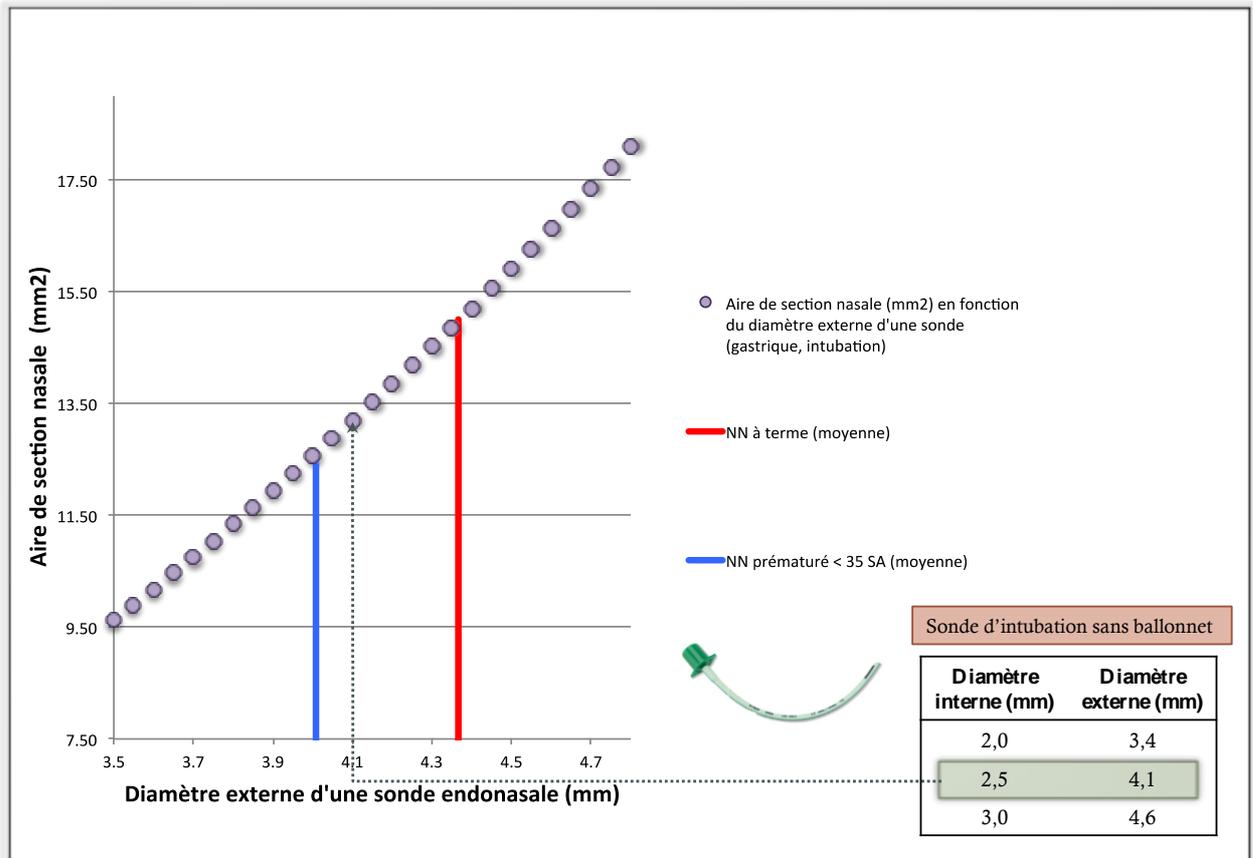


Figure 10 : Aire de section nasale exprimée en fonction du diamètre externe d'une sonde endonasale

## 10 Conclusion et perspectives du projet MODERN

Nous avons démontré que les cavités nasales du nouveau-né à terme et prématuré pouvaient être décrites d'un point de vue géométrique et fonctionnel grâce à des méthodes non invasives (rhinométrie acoustique et rhinomanométrie) très bien tolérées par les enfants et acceptées par les parents.

Par ailleurs, les dimensions des cavités nasales à la naissance semblent ne pas dépendre du terme de naissance pour les enfants nés à terme et pour les prématurés de plus de 35 SA. En revanche avant 35 SA, il semble que le terme et le poids de naissance soient fortement corrélés aux dimensions des cavités nasales. Enfin, les dimensions mesurées en rhinométrie acoustique permettraient de prédire le degré de résistance au passage de l'air dans les cavités nasales, et ainsi réserver la rhinomanométrie à des cas bien précis, en gardant la rhinométrie acoustique comme méthode de routine.

Grâce à cette phase préliminaire de l'étude MODERN, nous allons désormais tenter de répondre à notre question initiale : la ventilation mécanique joue-t-elle un rôle favorisant d'obstruction nasale en agressant la muqueuse ? Pour cela, nous allons comparer nos résultats aux mesures que nous réaliserons sur les nouveau-nés traités par ventilation mécanique non-invasive. Si ces résultats sont concluants il faudra ensuite comparer les différentes interfaces utilisées pour la ventilation en déterminant leur impact sur la respiration nasale du nouveau-né. Si cela est possible, il sera envisageable de déterminer un score prédictif de sevrage ventilatoire tenant compte des cavités nasales.

## 11 Bibliographie

1. Neskey D, Eloy JA, Casiano RR. Nasal, septal, and turbinate anatomy and embryology. *Otolaryngol Clin North Am.* avr 2009;42(2):193- 205, vii.
2. Bingham B, Wang RG, Hawke M, Kwok P. The embryonic development of the lateral nasal wall from 8 to 24 weeks. *The Laryngoscope.* sept 1991;101(9):992- 7.
3. Chang EW, N Guyen C. Nose anatomy. *E medicine;* 2006.
4. Elad D, Liebenthal R, Wenig BL, Einav S. Analysis of air flow patterns in the human nose. *Med Biol Eng Comput.* nov 1993;31(6):585- 92.
5. Wolf M, Naftali S, Schroter RC, Elad D. Air-conditioning characteristics of the human nose. *J Laryngol Otol.* févr 2004;118(2):87- 92.
6. Kelly JT, Prasad AK, Wexler AS. Detailed flow patterns in the nasal cavity. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 2000;89(1):323- 37.
7. Proctor DF. Airborne disease and the upper respiratory tract. *Bacteriol Rev.* sept 1966;30(3):498- 513.
8. Doorly DJ, Taylor DJ, Schroter RC. Mechanics of airflow in the human nasal airways. *Respir Physiol Neurobiol.* 30 nov 2008;163(1-3):100- 10.
9. Hirschberg A, Roithmann R, Parikh S, Miljeteig H, Cole P. The airflow resistance profile of healthy nasal cavities. *Rhinology.* mars 1995;33(1):10- 3.
10. Ohki M, Naito K, Cole P. Dimensions and resistances of the human nose: racial differences. *The Laryngoscope.* mars 1991;101(3):276- 8.
11. Fodil R, Brugel-Ribere L, Croce C, Sbirlea-Apiou G, Larger C, Papon J-F, et al.

- Inspiratory flow in the nose: a model coupling flow and vasoerectile tissue distensibility. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. janv 2005;98(1):288- 95.
12. Elad D, Wolf M, Keck T. Air-conditioning in the human nasal cavity. *Respir Physiol Neurobiol.* 30 nov 2008;163(1-3):121- 7.
  13. Williams R, Rankin N, Smith T, Galler D, Seakins P. Relationship between the humidity and temperature of inspired gas and the function of the airway mucosa. *Crit Care Med.* nov 1996;24(11):1920- 9.
  14. Lindemann J, Leiacker R, Rettinger G, Keck T. Nasal mucosal temperature during respiration. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* juin 2002;27(3):135- 9.
  15. Louis B, Glass G, Kresen B, Fredberg J. Airway area by acoustic reflection: the two-microphone method. *J Biomech Eng.* août 1993;115(3):278- 85.
  16. Croce C, Fodil R, Durand M, Sbirlea-Apiou G, Caillibotte G, Papon J-F, et al. In vitro experiments and numerical simulations of airflow in realistic nasal airway geometry. *Ann Biomed Eng.* juin 2006;34(6):997- 1007.
  17. Vogt K, Jalowayski AA, Althaus W, Cao C, Han D, Hasse W, et al. 4-Phase-Rhinomanometry (4PR)--basics and practice 2010. *Rhinol Suppl.* 2010;(21):1- 50.
  18. Mlynski GH. New Measurement Methods in the Diagnostic of Nasal Obstruction. *Nasal Physiology and Pathophysiology of Nasal Disorders.* Springer. 2014.
  19. Mlynski G, Beule A. [Diagnostic methods of nasal respiratory function]. *HNO.* janv 2008;56(1):81- 99.
  20. Ohki M, Ogoshi T, Yuasa T, Kawano K, Kawano M. Extended observation of the nasal cycle using a portable rhinoflowmeter. *J Otolaryngol.* oct 2005;34(5):346- 9.
  21. Xi J, Berlinski A, Zhou Y, Greenberg B, Ou X. Breathing resistance and ultrafine particle deposition in nasal-laryngeal airways of a newborn, an infant, a child, and an

- adult. *Ann Biomed Eng.* déc 2012;40(12):2579- 95.
22. Solow B, Peitersen B. Nasal airway resistance in the newborn. *Rhinology.* mars 1991;29(1):27- 33.
  23. Triglia J-M. L'obstruction nasale chez l'enfant. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie.* 1 nov 2003;6(5):294- 303.
  24. Todd DA, Wright A, Broom M, Chauhan M, Meskell S, Cameron C, et al. Methods of weaning preterm babies <30 weeks gestation off CPAP: a multicentre randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 2012;97(4):F236- 40.
  25. Kieran EA, Twomey AR, Molloy EJ, Murphy JFA, O'Donnell CPF. Randomized trial of prongs or mask for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Pediatrics.* nov 2012;130(5):e1170- 6.
  26. Buettiker V, Hug MI, Baenziger O, Meyer C, Frey B. Advantages and disadvantages of different nasal CPAP systems in newborns. *Intensive Care Med.* mai 2004;30(5):926- 30.
  27. 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.* 10 oct 2013;369(15):1425- 33.
  28. Djupesland PG, Lyholm B. Nasal airway dimensions in term neonates measured by continuous wide-band noise acoustic rhinometry. *Acta Otolaryngol (Stockh).* mai 1997;117(3):424- 32.
  29. Cleveland WS. *journal of american statistical association* vol 74 number 368 829-836 - Recherche Google. déc 1979;74(368):829- 36.
  30. Baczek M, Hassmann E, Alifier M, Iwaszko-Krawczuk W. Acoustic rhinometry assessment of the nasal cycle in neonates. *Acta Otolaryngol (Stockh).* janv 2001;121(2):301- 4.

31. Buenting JE, Dalston RM, Drake AF. Nasal cavity area in term infants determined by acoustic rhinometry. *The Laryngoscope*. déc 1994;104(12):1439- 45.
32. Contencin P, Gumpert L, Sleiman J, Possel L, De Gaudemar I, Adamsbaum C. Nasal fossae dimensions in the neonate and young infant: A computed tomographic scan study. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1 juill 1999;125(7):777- 81.
33. Clement PAR, Gordts F, Standardisation Committee on Objective Assessment of the Nasal Airway, IRS, and ERS. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology*. sept 2005;43(3):169- 79.
34. Morgan NJ, MacGregor FB, Birchall MA, Lund VJ, Sittampalam Y. Racial differences in nasal fossa dimensions determined by acoustic rhinometry. *Rhinology*. déc 1995;33(4):224- 8.
35. Lacourt G, Polgar G. Interaction between nasal and pulmonary resistance in newborn infants. *J Appl Physiol*. juin 1971;30(6):870- 3.



## 12.1 Annexe 2 : Avis favorable du CPP

### CPP Ile de France XI Comité de Protection des Personnes

Saint-Germain-en-Laye, le 27 mars 2014

**Madame Céline JOUAN**  
**CHI Créteil**  
**Centre de Recherche Clinique**  
**40 av de Verdun**  
**94010 Créteil Cedex**

Titre de l'essai :	Mesures Objectives des Dimensions et des Résistances Nasales du nouveau-né prématuré et à terme (MODERN), une étude de cohorte prospective
Promoteur :	Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil 40 av. de Verdun 94010 Créteil
Coordonnateur :	Dr Claude DAHAN PH Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil Néonatalogie
Réf. Promoteur :	MODERN
N° IDRCB :	
Réf. CPP :	14012

Demande d'avis valant autorisation (loi 2004-806 du 9 août 2006)	x
--	---

Documents examinés	Numéro et date de version
Courrier de demande d'avis	29/01/2014
Protocole, cahier d'observation et résumé	Version 2 du 25 02 2014
Demandes d'autorisation ANSM formulaires 1&2	29/01/2014
Formulaire d'information/consentement	Version 2 du 25 02 2014
Attestation d'assurance	SHAM 22/01/2014
Justification des moyens matériels et techniques...	1.0 du 09/01/14

J'ai bien reçu les modifications demandées lors de la séance du 11 OCTOBRE 2013 concernant le projet de recherche référencé ci-dessus.

Ont participé à la délibération :

**I - PREMIER COLLEGE**

Caty EI BITOUN  
Sabine de LAPORTE  
Annie DURAND  
Gérard LOEB  
Kolia MILOJEVIC

Médecin  
Chercheur  
Pharmacien hospitalier  
Médecine interne  
Biostatisticien

**II - DEUXIEME COLLEGE**

Michèle CATZ  
Max DANA  
Christine STOUFFLET  
Odile LACHAUD

Psychologue  
Représentant ligue contre le cancer  
Philosophe  
Représentant UDAF 78

**II - RAPPORTEUR SPÉCIALISTE**

Anne de TRUCHIS

Pédiatre

*Aucun membre délibérant du comité n'est affecté par un conflit d'intérêt.*

---

**Michèle CATZ**, présidente – **Sabine de la PORTE**, Vice-présidente  
**Pierre de TRUCHIS**, Trésorier – **Jean-François LAIGNEAU**, Secrétaire  
**Annie DURAND** – **Thierry de ROCHEGONDE**  
**Katia BERNARD**, Secrétaire administrative  
Pavillon Jacques Courtois – 2<sup>ème</sup> étage, 20, rue Armagis 78105 Saint Germain en Laye Cedex  
Tél : 01.39.27.42.58 - Fax : 01.39.27.49.01  
E.mail : [cppidf11@chi-poissy-st-germain.fr](mailto:cppidf11@chi-poissy-st-germain.fr)

**CPP Ile de France XI**  
**Comité de Protection des Personnes**

Réf. Promoteur :	MODERN
Réf. CPP :	14012

Par conséquent, j'ai l'honneur de vous donner  
**l'AVIS FAVORABLE**  
de notre Comité pour cette étude.

Je vous prie de croire, Madame, en l'assurance de mes sentiments les meilleurs.

**Michèle CATZ, Présidente de la Séance,**



---

**Michèle CATZ**, présidente – **Sabine de la PORTE**, Vice-présidente  
**Pierre de TRUCHIS**, Trésorier – **Jean-François LAIGNEAU**, Secrétaire  
**Annie DURAND** – **Thierry de ROCHEGONDE**  
**Katia BERNARD**, Secrétaire administrative  
Pavillon Jacques Courtois – 2<sup>ème</sup> étage, 20, rue Armagis 78105 Saint Germain en Laye Cedex  
Tél : 01.39.27.42.58 - Fax : 01.39.27.49.01  
E.mail : [cppidf11@chi-poissy-st-germain.fr](mailto:cppidf11@chi-poissy-st-germain.fr)

## 12.1 Annexe 3 : Consentement – lettre d’information

### Mesures Objectives des Dimensions et des Résistances Nasales du nouveau-né prématuré (MODERN), une étude de cohorte prospective - *Etude No.: 2014-A00055-42*

#### *Lettre d’information*

Nom et prénom de l’enfant \_\_\_\_\_ N° inclusion \_\_\_\_|\_\_\_\_|\_\_

Madame, Monsieur,

**Votre enfant vient de naître. Nous vous proposons de le faire participer à une étude cherchant à mesurer les dimensions de ses cavités nasales de façon non invasive.** La participation est entièrement libre. Avant de vous décider, il est important de bien comprendre pourquoi cette étude est effectuée et ce qu’elle implique. Prenez le temps de lire attentivement cette information et d’en discuter. Interrogez-nous si un point n’est pas clair ou si vous voulez plus d’informations.

#### Quel est le but de l’étude ?

Chez le nouveau-né, la respiration est exclusivement nasale. Comparées à l’enfant et à l’adulte, les cavités nasales du nouveau-né à terme sont très étroites et une réduction, même minime de la filière nasale peut retentir sur la respiration voire entraîner une détresse respiratoire. Très peu de données existent concernant les dimensions des cavités nasales du nouveau-né à terme et elles ne sont pas connues chez le nouveau-né prématuré. En effet aucune étude, à ce jour, n’a encore été réalisée.

Nous souhaitons déterminer ces dimensions nasales chez les nouveau-nés à terme et prématurés afin d’établir des normes qui nous aideront à mieux prendre en charge ultérieurement les nouveaux-nés qui ont besoin d’une aide respiratoire.

#### Conditions de participation :

Vous décidez librement de la participation de votre enfant. En cas de décision positive, vous restez libre de retirer votre consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité (article L. 1122-1 du code de Santé Publique), et sans que cela ne modifie la qualité des soins que votre enfant reçoit.

Votre enfant participera à l’étude depuis son inclusion, qui doit se faire entre le jour de sa naissance et le 28<sup>ème</sup> jour.

La participation à cette étude n’empêche pas la participation à une autre étude simultanément.

#### Quels sont les examens proposés ?

A chaque visite, nous effectuerons deux examens, qui ne présentent aucun risque pour votre enfant.

La première mesure utilise la réflexion du son et consiste en l’apposition d’un tube à l’entrée de la narine de votre enfant. Cet examen est indolore, dure 10 secondes par narine et peut nécessiter d’être renouvelé une à deux fois. Il peut être réalisé pendant le sommeil de votre enfant sans même le réveiller.

Si votre enfant respire sans aide respiratoire un deuxième type de mesure sera effectué : le débit et la pression nasale. Il consiste en l’apposition indolore d’un embout sur une des deux narines et d’un masque recouvrant le nez n’empêchant pas la respiration nasale de votre enfant.

Au cours de ces deux examens, la fréquence respiratoire et le rythme cardiaque seront mesurés à l'aide d'un petit capteur au bout de son pied.

### **Quels sont les inconvénients liés à la participation ?**

Aucun effet indésirable n'est attendu pendant ni à la suite des examens réalisés. En effet ils ne sont pas invasifs et non douloureux. Ces examens sont très rapides, environ 10 secondes pour la rhinométrie acoustique et 1 minute pour la rhinomanométrie antérieure. Ce type de mesure a déjà été réalisé chez le nouveau-né. Ces mesures ne modifieront pas la durée de séjour en maternité ou d'hospitalisation de votre enfant.

### **Aspects légaux:**

Conformément à la loi HURIET du 20 Décembre 1988 modifiée et la loi de santé publique n°2004-806 du 9 août 2004, destinée à protéger les personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, cette étude a reçu un avis favorable du CPP Ile de France XI (Saint-Germain-en Laye) en date du 27/03/14.

Une assurance de Responsabilité Civile n°102.760 a été souscrite auprès de la SHAM par le CHIC pour cette étude afin de protéger votre enfant.

Votre enfant doit être rattaché à un régime de Sécurité Sociale.

Vos données individuelles nécessaires à l'étude, rassemblées sous forme anonyme, sont transmises au promoteur pour être traitées par informatique afin d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif qui vous a été présenté. Elles peuvent aussi être transmises aux Autorités de Santé Françaises ou Etrangères. D'autre part, le représentant du promoteur ou celui des Autorités de Santé, tenu au secret professionnel, peut avoir accès à votre dossier pour contrôle de conformité.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le fichier a reçu l'autorisation de la CNIL et vous disposez d'un droit d'accès et de rectification que vous pouvez exercer auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui, seul, connaît votre identité.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous demandons de lire attentivement ce formulaire de consentement et de le signer. Vous disposez d'un délai de réflexion entre cette information et le recueil de votre consentement qui aura lieu lors des premières mesures.

Nous vous remercions pour votre participation à cette étude

**Promoteur:** Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil

**Investigateur coordinateur:** Dr Claude Danan, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Service de néonatalogie

## Formulaire de Consentement

Nous déclarons avoir été informés par notre pédiatre de la nature et du déroulement de cette étude, avoir eu la possibilité de poser toutes les questions s'y rapportant. Nous sommes absolument libres de refuser la participation de notre enfant. Nous acceptons que notre enfant participe à l'étude dans les conditions décrites ci-dessus.

### Aspects légaux:

Conformément à la loi HURIET du 20 Décembre 1988 modifiée et la loi de santé publique n°2004-806 du 9 août 2004, destinée à protéger les personnes qui se prêtent à la recherche biomédicale, cette étude a reçu un avis favorable du CPP Ile de France XI (Saint-Germain-en Laye) en date du 27/03/14.

Une assurance de Responsabilité Civile n°102.760 a été souscrite auprès de la SHAM par le CHIC pour cette étude afin de protéger votre enfant.

Votre enfant doit être rattaché à un régime de Sécurité Sociale.

Vos données individuelles nécessaires à l'étude, rassemblées sous forme anonyme, sont transmises au promoteur pour être traitées par informatique afin d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif qui vous a été présenté. Elles peuvent aussi être transmises aux Autorités de Santé Françaises ou Etrangères. D'autre part, le représentant du promoteur ou celui des Autorités de Santé, tenu au secret professionnel, peut avoir accès à votre dossier pour contrôle de conformité.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le fichier a reçu l'autorisation de la CNIL et vous disposez d'un droit d'accès et de rectification que vous pouvez exercer auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui, seul, connaît votre identité.

Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique.

Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Date et signature du père  _/_/____	Date et signature de la mère  _/_/____	Date et signature de l'investigateur  _/_/____
---	--	--

Document réalisé en trois exemplaires dont l'original dont un est à conserver par le médecin, un autre est remis aux parents et le dernier est destiné au promoteur.



**Mesures Objectives des Dimensions et des Résistances Nasales du nouveau-né prématuré et à terme (*MODERN*),  
une étude de cohorte prospective  
*Etude n°2014-A00055-42***

**Cahier d'observation nouveau-né à terme**

Nom : |\_|\_|

Prénom : |\_|\_|

Numéro d'inclusion : |\_|\_|\_|\_|

CRITERES D'INCLUSION		Oui	Non
1.	Nouveau-né âgé de moins de 28 jours	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Consentement de l'étude signé par les 2 parents.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CRITERES DE NON INCLUSION		Oui	Non
3.	Ventilation invasive et/ou non invasive	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Malformation crânio-faciale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Traumatisme obstétrical facial	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Dyspnée (score de Silverman > 3)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Trouble hémodynamique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Sepsis sévère	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Pronostic vital engagé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Troubles neurologiques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Traitement ORL type sérum adrénaliné, corticoïdes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

### V1: VISITE D'INCLUSION

12. Date d'inclusion
13. Date de naissance
14. Sexe Garçon  Fille

#### Paramètres de naissance

15. Mode d'accouchement  
 Accouchement voie basse   
 Césarienne
16. Terme (SA)
17. Poids de naissance (g)
18. Taille de naissance (cm)
19. Périmètre crânien (cm)
20. Score d'APGAR à 5 min
21. Aspiration nasale Oui  Non   
 Si oui, superficielle  , profonde

#### Antécédents personnels :

22. Corticothérapie anténatale (au moins une injection dans les 12 heures précédant la naissance) :  
 Oui  Non  dose incomplète (< 2)

V2 : MESURES A J0-J4 de vie

27. Date de visite	_____	_____	_____
<b>Paramètres anthropométriques</b>			
28. Poids (g)	_____	_____	_____
29. Taille (cm)	_____	_____	_____
30. Périmètre Crânien (cm)	_____	_____	_____
<b>Examen clinique</b>			
31. Fièvre	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	
32. Si oui : température	_____	_____	_____
<b>Avant examen :</b>			
33. Fréquence Cardiaque	_____	_____	_____
34. Saturation en Oxygène	_____	_____	_____
<b>Après examen :</b>			
35. Fréquence Cardiaque	_____	_____	_____
36. Saturation en Oxygène	_____	_____	_____
<b>Données climatiques de la pièce d'examen</b>			
37. Température (°C)	_____	_____	_____
38. Taux d'hygrométrie (%)	_____	_____	_____
<b>Données rhinométrie acoustique</b>			
<b>Fosse nasale droite :</b>			
39. Aire de section minimale (mm <sup>2</sup> )	_____	_____	_____
40. Distance de l'aire minimale (mm)	_____	_____	_____
41. Volume fosse nasale (mm <sup>3</sup> )	_____	_____	_____
<b>Fosse nasale gauche :</b>			
42. Aire de section minimale (mm <sup>2</sup> )	_____	_____	_____
43. Distance de l'aire minimale (mm)	_____	_____	_____
44. Volume fosse nasale (mm <sup>3</sup> )	_____	_____	_____
<b>Données rhinomanométrie antérieure</b>			
45. Résistance nasale droite (cmH <sub>2</sub> OL <sup>-1</sup> s)	_____	_____	_____
46. Résistance nasale gauche (cmH <sub>2</sub> OL <sup>-1</sup> s)	_____	_____	_____
47. Résistance binasale calculée (cmH <sub>2</sub> OL <sup>-1</sup> s)	_____	_____	_____
48. Survenue d'événement(s) indésirable(s) ?	Oui <input type="checkbox"/>	Non <input type="checkbox"/>	

## Evénements indésirables

*Tout événement indésirable survenant pendant la durée de l'étude doit faire l'objet d'une déclaration sur formulaire standardisé sans délai et au plus tard dans les 24h suivant sa constatation.*

<b>Contactez le promoteur</b>
<b>Hôpital Intercommunal de Créteil</b>
<b>Pôle vigilance</b>
<b>40 avenue de Verdun, 94010 Créteil</b>
<b>Tel : 01 57 02 24 43</b>
<b>Fax : 01 45 17 51 56</b>

Un événement indésirable (EI) est défini comme tout événement médical fâcheux survenant chez un patient, quelle que soit la relation de causalité entre le traitement de l'étude et ce, à tout moment de l'essai. Il peut être tout signe défavorable ou on souhaitable (y compris un résultat biologique anormal), tout symptôme ou toute maladie, observé pendant l'étude, quelle que soit sa relation de causalité avec le traitement de l'étude.

Un événement indésirable grave (EIG) est défini comme tout événement survenu au cours de l'étude, et qui a conduit à une des évolutions suivantes :

-Décès

-Menace du pronostic vital

-Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation

-Invalidité ou incapacité

-Tout événement considéré par l'investigateur comme médicalement important et pouvant mettre le patient en danger ou nécessiter une intervention pour prévenir son évolution vers un des états précités.

ANNÉE : 2014

NOM et PRÉNOM DE L'AUTEUR : GARIN Antoine

PRÉSIDENT DE THÈSE : Pr BOBIN Serge

DIRECTEUR DE THÈSE : Dr PAPON Jean-François

Mesures Objectives des Dimensions Et des Résistances du Nouveau-né prématuré et à terme, une étude de cohorte prospective (étude MODERN)

#### *Introduction*

Une réduction minimale de la filière nasale peut entraîner une détresse respiratoire chez le nouveau-né dont la respiration est exclusivement nasale. Les dimensions de ces cavités ont été peu décrites dans la littérature, jamais chez le nouveau-né prématuré. Nous avons adapté et développé des méthodes de mesure non invasives afin de réaliser ces mesures chez des nouveau-nés.

L'objectif de cette étude était de décrire et de comparer les dimensions et les résistances des cavités nasales des nouveau-nés prématurés et à terme.

#### *Matériel et méthodes*

Cette étude de cohorte monocentrique a inclus prospectivement et consécutivement tous les nouveau-nés non ventilés, sans malformation faciale ni détresse vitale, nés dans une maternité de niveau 3. L'aire de section minimale (MCA) droite et gauche et le volume des cavités nasales ont été mesurés par rhinométrie acoustique. La résistance nasale a été obtenue par rhinomanométrie antérieure. Les comparaisons ont été effectuées par les tests t ou de Mann-Whitney selon les distributions. Cette étude a obtenu l'accord du Comité de Protection des Personnes (Ile de France XI). Un consentement écrit a été recueilli auprès des parents des enfants inclus.

#### *Résultats*

La population d'étude comportait 128 nouveau-nés à terme (poids moyen ( $\pm$  DS) : 3289 ( $\pm$  533) g) et 30 nouveau-nés prématurés (poids moyen : 2189 ( $\pm$  372) g), inclus sur 5 mois. La MCA moyenne est significativement plus grande dans le groupe des nouveau-nés à terme ( $14,99 \pm 1,84$  mm<sup>2</sup>) par rapport aux nouveau-nés prématurés ( $13,97 \pm 2,31$  mm<sup>2</sup>) ( $p = 0,011$ ). La résistance nasale des nouveau-nés est 7 fois supérieure à celle de l'adulte. Enfin, plus les cavités nasales étaient petites, plus la résistance à l'écoulement de l'air était importante ( $p < 0,05$ ), avec un coefficient de corrélation de 0,78 chez les nouveau-nés prématurés.

#### *Conclusion*

Les méthodes d'explorations proposées sont faciles d'utilisation chez le nouveau-né. Dans l'avenir, il serait particulièrement intéressant d'utiliser ces méthodes pour évaluer l'impact de la ventilation non-invasive et de l'humidification des gaz inspirés sur les dimensions et la fonction des cavités nasales du nouveau-né prématuré.

#### MOTS CLES :

- Nouveau-né
- Prématuré
- Rhinométrie acoustique
- Rhinomanométrie
- Fosse nasale

ADRESSE DE L'U.F.R. : 8, rue du Général Sarrail, 94010 CRETEIL