

Évolution et prise en charge des détresses respiratoires néonatales immédiates de l'enfant grand prématuré au CHU de Rouen de 2008 à 2014

Caroline Aize-Hautefeuille

► **To cite this version:**

Caroline Aize-Hautefeuille. Évolution et prise en charge des détresses respiratoires néonatales immédiates de l'enfant grand prématuré au CHU de Rouen de 2008 à 2014. Médecine humaine et pathologie. 2015. <dumas-01229042>

HAL Id: dumas-01229042

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01229042>

Submitted on 16 Nov 2015

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

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

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE : 2015

N°

**THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE**

(Diplôme d'Etat)

PAR

Caroline AIZE-HAUTEFEUILLE

Née le 1^{er} avril 1987 à Mont-Saint-Aignan, Seine-Maritime (76)

Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2015

**EVOLUTION ET PRISE EN CHARGE DES DETRESSES RESPIRATOIRES
NEONATALES IMMEDIATES DE L'ENFANT GRAND PREMATURE AU CHU DE
ROUEN DE 2008 A 2014**

Président de thèse : Professeur Stéphane MARRET

Directeur de thèse : Docteur Lénaïg ABILY-DONVAL

Membres du Jury : Professeur Christophe MARGUET

Professeur Loïc MARPEAU

ANNEE UNIVERSITAIRE 2014 - 2015
U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Pascal JOLY
Professeur Stéphane MARRET

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Bruno BACHY (<i>surnombre</i>)	HCN	Chirurgie pédiatrique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Jean-Paul BESSOU	HCN	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme Françoise BEURET-BLANQUART (<i>surnombre</i>)	HCN	Commission E.P.P. D.P.C. Pôle Qualité
Mr Guy BONMARCHAND (<i>surnombre</i>)	HCN	Réanimation médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mr Jean-François CAILLARD (<i>surnombre</i>)	HCN	Médecine et santé au travail
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Pierre CZERNICHOW	HCH	Epidémiologie, économie de la santé

Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mme Danièle DEHESDIN (<i>surnombre</i>)	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Frédéric DI FIORE	CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Philippe GRISE (<i>surnombre</i>)	HCN	Urologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato - Vénérologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Xavier LE LOET	HCN	Rhumatologie
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mr Eric LEREBOURS	HCN	Nutrition
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie

Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mr Bruno MIHOUT (<i>surnombre</i>)	HCN	Neurologie
Mr Jean-François MUIR	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Jean-Marc PERON (<i>surnombre</i>)	HCN	Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Bernard PROUST	HCN	Médecine légale
Mr François PROUST	HCN	Neurochirurgie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive

Mr Jean-Pierre VANNIER	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	CRMPR	Médecine physique et de réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Jeremy BELLIEN	HCN	Pharmacologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Physiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Stéphanie DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Bactériologie
Mr Jean-François MENARD	HCN	Biophysique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo Faciale

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique LANIEZ	UFR	Anglais
Mr Thierry WABLE	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mme Dominique BOUCHER	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mr Jean CHASTANG	Biomathématiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB santé	Législation pharmaceutique et économie de la
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mr Jérémie MARTINET	Immunologie
----------------------------	-------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Romy RAZAKANDRAINIBE	Parasitologie
Mr François HALLOUARD	Galénique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mr Jean CHASTANG	Mathématiques
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

Mr Jean-Loup **HERMIL** UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** FR Médecine Générale

Mr Alain **MERCIER** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) 905)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (phar)	Neurosciences (Néovasc)
Mme Pascaline GAILDRAT (phar)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (phar)	Neurophysiologie
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (phar)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation **SJ** – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Stéphane Marret

Pour m’ avoir fait l’honneur de présider mon jury de thèse,

Pour votre passion pour la néonatalogie que vous arrivez à nous transmettre,

Pour la confiance que vous m’avez accordée,

Pour m’ avoir encouragée et conseillée tout au long de mon parcours,

Je tiens à vous faire part de ma sincère gratitude et mon profond respect.

A Madame le Docteur Lénaïg Abily-Donval

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger ce travail,

Pour ta disponibilité et ton écoute, ta patience et ta gentillesse à toute épreuve,

Pour la confiance que tu m'as accordée et la grande aide que tu m'as apportée pour réaliser cette étude,

Pour les mois passés en réanimation à tes côtés, où j'ai tant appris et aimé la réanimation et la néonatalogie,

Merci encore,

Je tiens à te faire part de l'expression de ma profonde admiration et de toute mon amitié.

A Monsieur le Professeur Christophe Marguet

Pour m’ avoir fait l’honneur d’accepter de juger ce travail,

Pour la qualité de votre enseignement,

Pour m’ avoir accueilli dans votre service tout au long de mon internat,

Je tiens à vous faire part de ma sincère gratitude et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Loïc Marpeau

Pour m’ avoir fait l’honneur d’accepter de juger ce travail,

Je tiens à vous faire part de ma sincère gratitude et mon profond respect.

Aux personnes qui ont marqué ma formation :

Au Docteur Martine Grall-Lerosey

Pour m'avoir soutenue dans mon choix de rhumatologie pédiatrique, dirigée et aidée dans mon travail de mémoire de DES.

Pour le partage de tes connaissances.

Pour m'accueillir en consultation lors des 2 prochaines années.

A l'équipe de Pédiatrie générale

Merci à Hélène et Stéphanie pour les semestres passés en votre compagnie, aux nounous et aux grands.

Merci à Philippe pour ton enseignement passionné et rigoureux.

Merci à Clémentine et Isabelle pour m'avoir tant appris durant mes semestres en pédiatrie générale, pour votre gentillesse et votre bonne humeur.

Merci à tous les autres médecins que j'ai pu croiser en gardes ou ailleurs : Claire Gayet, Férielle Louillet, Françoise Broux, Marc Lubrano, Laure Couderc, Mireille Castanet, Dagmara Feray, Olivier Mouterde, Marie-Claire Wieliczko, Ioana Vasies, Elise Barre, Tristan Hazelzet, Isabelle Durand, et j'espère ne pas en oublier !

Merci aux infirmières et auxiliaires pour vos conseils et votre dynamisme auprès des enfants.

A l'équipe de Pédiatrie néonatale et de réanimation

J'ai adoré mes stages en néonatalogie et en réanimation, j'aurais pu facilement choisir cette voie également et je vais d'ailleurs le faire pour les 2 ans à venir !

Merci à Sophie et Thierry « maman canard et papa » pour ce semestre passé en votre compagnie, pour tout ce que vous m'avez appris, pour votre soutien dans les moments difficiles et pour avoir fait de ce semestre un des meilleurs de ma formation.

Merci à Gaëlle Pinto Cardoso pour ta bonne humeur et ton aide précieuse dans mes stats.

Merci à Aurélie, on ne s'est pas vu pendant mon semestre de réa mais la formation RANP m'a montré tout ce que j'aurais pu apprendre avec toi, merci pour ton travail de relecture.

Merci à ma chef de clinique Gaëlle de la Villéon pour ton sourire, ta gentillesse et tous les bons moments qu'on a passé ensemble, notamment mes dernières gardes que j'ai fait avec toi.

Un 2^e grand merci à Léna pour ce semestre passé ensemble et tout ce que j'ai dit plus haut.

Merci à Dorothée, on n'a pas beaucoup travaillé ensemble mais on aurait pu bien rigoler ensemble.

Merci à Caroline, Alexandra et Stéphanie pour le semestre passé avec vous en néonatalogie et pour les gardes très formatrices qu'on a pu faire ensemble.

Merci à Didier pour tes cours d'infectiologie et toutes tes connaissances.

Merci aux infirmières et auxiliaires qui ont participé également à notre formation en nous guidant pendant les stages.

J'espère vous revoir tous.

A l'équipe de Pédiatrie générale d'Evreux

Notamment à Isabelle Gilles, Hicham Kanaan, Marc Levy, Lahouan Senouci, Ama Johnson, M. Checoury et à l'équipe paramédicale : pour m'avoir accueilli lors de mon 1^{er} semestre en pédiatrie et guidé lors de mes premiers pas de « bébé pédiatre » ainsi que pour votre gentillesse.

A l'équipe de Pédiatrie générale d'Elbeuf

A Nathalie Démarque, Catherine Vittecoq, Joffrey Vanhabost, Irène Ramarosan, Tarek Abdallah et à l'équipe paramédicale, pour le semestre passé avec vous et votre formation.

A l'équipe de Rhumatologie adulte

Merci à Olivier Vittecoq, Thierry Lequerré, Alain Daragon, Sophie Pouplin, Macha Kozyreff, Pauline Guyader, Christopher Banse, Gilles Avenel, François-Xavier Delmas, Mathieu Verdet, Anne-Priscille Duc Trouvin pour m'avoir accueilli dans votre service et appris tant de choses en rhumatologie.

Merci à mes co-internes : Arianne, Alexandra, Marie, Laetitia, Vincent, Pascal et Victor pour votre patience à mon égard, vos conseils et tout ce que vous m'avez appris également !

Merci à l'équipe paramédicale pour votre patience et votre gentillesse.

A ma famille

A mes parents

Pour votre soutien infaillible et vos encouragements durant toutes ces longues années,

Pour votre amour que vous m'apportez chaque jour,

Pour votre confiance,

Pour la vie que vous m'avez donnée, les valeurs que vous m'avez transmises et qui me guident chaque jour,

Je vous aime fort.

A mon frère

Pour ton soutien inconditionnel,

Merci d'être là pour moi, je sais que je pourrais toujours compter sur toi,

Merci de m'avoir donné ta confiance et de m'avoir fait marraine de Manon.

A ma grand-mère

Ma petite mamie chérie que j'aime de tout mon cœur,

Je suis très émue que tu sois là aujourd'hui,

J'aurais aimé que papy le soit aussi mais je sais qu'il est avec nous, dans notre cœur.

A ma belle-sœur, Caroline

Merci de m'avoir supportée pendant ces longues études,

Merci d'être là pour ma famille et moi,

J'espère qu'on pourra maintenant passer plus de temps ensemble.

A Manon, ma filleule adorée,

Je t'aime très fort,

J'ai hâte que tu rencontres ton cousin ou ta cousine !

A mes cousins, cousines, tantes et oncles

Pour votre confiance et votre soutien,

Pour tous les bons moments passés ensemble,

J'ai de la chance de vous avoir comme famille !

A ma belle-famille : Annie, Philippe, Elsa et Antoine

Pour m'avoir accueilli dans votre famille avec tant de gentillesse,

A Annie et Philippe : pour m'avoir confié votre fils,

J'ai de la chance d'avoir des beaux parents comme vous.

A Elsa et Antoine : pour nos enfants qui vont grandir ensemble ;)

A mes amis

A Virginie, ma plus « vieille » amie, pour tous nos fous rires, les moments passés ensemble, pour ta bonne humeur à toute épreuve, pour être toujours là, la même, même quand on ne s'est pas vues depuis longtemps, je sais que je pourrais toujours compter sur toi, je t'adore.

A Aude, ma Diou, ma plus belle rencontre à la fac, merci d'avoir été là toutes ces années, merci pour ton aide précieuse lors des révisions P1 et D4 (dont pour le moral !!!) je n'ose pas imaginer comment ça aurait été si tu n'avais pas été là !!! Merci pour tous ces week-ends et vacances passés ensemble. Même si nous partons pour de nouvelles aventures j'espère (et j'en suis sûre) qu'on continuera à se voir très souvent !

A Marion, Majonc, pour tous les bons moments passés ensemble et tous ceux à venir même si on ne se voit plus assez à mon goût.

A toutes les 3 : merci d'avoir été mes témoins et d'avoir organisé un si génial et inimaginable EVJF.

A Anne-Sophie, Céline, et tous les autres : pour tous les bons moments passés ensemble qui embellissent mon quotidien,

Merci d'être là.

A Nico, Floriane, Olivier, Clémence, Clément pour m'avoir supporté pendant toutes ces années, pour avoir accepté toutes mes absences pour gardes/astreintes/thèse etc..., pour avoir été de supers témoins, pour votre bonne humeur et toutes les soirées passées ensemble.

A mes co-internes devenues amies

A Lise,

Merci pour ton soutien dans tous les moments difficiles,

Pour tous les stages qu'on a faits ensemble et qui les ont rendus géniaux,

Pour tous les autres moments passés ensemble en dehors,

Pour être devenue une si bonne amie.

A Agathe,

Pour ta bonne humeur permanente et ton amitié,

Je suis trop contente de bosser avec toi après, ça va être super !

A Mylène et Roxane, pour tous les bons moments passés ensemble, pour avoir contribué à faire de cet internat d'excellentes années ! J'espère qu'on continuera à se voir malgré la distance après, vous êtes géniales.

A Clémence, pour le stage en réa qu'on a passé ensemble, pour tous les fous rires, je suis ravie de t'avoir rencontrée ! Bonne chance pour ta nouvelle vie à Tours, j'espère que tu reviendras nous en parler !

A Marie, il aura fallu l'avant dernier stage pour qu'on se connaisse vraiment et ça valait le coup ! Merci d'avoir été là et toujours disponible.

A tous mes autres co-internes de pédiatrie, merci pour ces quatre années d'internat passées ensemble. J'ai été ravie de vous connaître, de travailler avec vous ou juste de partager quelques moments avec vous.

A tous les autres amis et personnes qui, de près ou de loin, m'ont soutenue pendant toutes ces années d'études.

A Pierre, mon amour

Pour avoir été là à chaque moment,

Pour m'avoir soutenue toutes ces années et supportée dans les moments de doute,

Pour m'avoir aidée dans ce travail en me faisant de supers tableaux et m'aidant dans la mise en forme,

Pour ta gentillesse, ta disponibilité et ta générosité,

Pour ces 9 années de bonheur ensemble et toutes celles à venir,

Pour le petit être qui va bientôt arriver ...

Je t'aime très fort et t'aimerais toujours.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	26
DEFINITIONS	27
LISTES DES FIGURES.....	28
LISTE DES TABLEAUX.....	29
INTRODUCTION.....	30
1. La Prématurité.....	30
1.1 Définition.....	30
1.2 Epidémiologie.....	30
2. Développement embryologique du poumon (7)	31
3. Morbidité respiratoire immédiate de l'enfant prématuré	33
3.1 La maladie des membranes hyalines	33
3.2 Le trouble de résorption.....	36
4. Morbidité respiratoire du prématuré à moyen terme : la dysplasie broncho-pulmonaire.	37
5. Objectifs de l'étude	40
PATIENTS ET METHODES	41
1. Critères d'inclusion.....	41
2. Critères d'exclusion	41
3. Données recueillies	41
4. L'analyse statistique.....	43
RESULTATS	44
1. Caractéristiques de notre cohorte.....	44
1.1 Caractéristiques démographiques	44
1.2 Caractéristiques obstétricales et anténatales	46
1.3 Mortalité	46
1.4 Complication respiratoire précoce.....	48
1.5 Complication respiratoire chronique	52

2. Evolution au cours des années	55
2.1 Caractéristiques démographiques, obstétricales et anténatales	55
2.2 Complication respiratoire aiguë et chronique.....	57
DISCUSSION	60
1. Principaux résultats.....	60
2. Validité interne.....	60
3. Validité externe.....	62
CONCLUSION	72
BIBLIOGRAPHIE	73
ANNEXES	79
Annexe 1: Score d'Apgar (32).....	80
Annexe 2 : Courbes de croissance AUDIPOG	81
Annexe 3 : Exemple de protocole INSURE	83
Annexe 4 : protocole surfactant au CHU de Rouen.....	84
RESUME.....	86

ABREVIATIONS

AC	Age corrigé.
AG	Age gestationnel.
AUDIPOG	Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie.
AVB	Accouchement par Voie Basse
CHU	Centre Hospitalier et Universitaire
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRF	Capacité Respiratoire Fonctionnelle
DBP	Dysplasie Broncho-Pulmonaire
DR	Détresse Respiratoire
EFR	Exploration Fonctionnelle Respiratoire
EPIPAGE	Etude EPIdémiologique sur les Petits Ages Gestationnels
HTA	HyperTension Artérielle
IM	Intra musculaire
INSURE	Intubation-SURfactant-Extubation
LISA	Less Invasive Surfactant Administration
MAP	Menace d'Accouchement Prématuro
MAVEU	Mauvaise Adaptation à la Vie Extra-Utérine
MMH	Maladie des Membranes Hyalines
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PEP	Pression expiratoire Positive
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
SA	Semaine d'Aménorrhée
SdN	Salle de Naissance
TdR	Trouble de Résorption

DEFINITIONS

Eutrophe : enfant ayant un poids de naissance entre le 10^e et le 90^e percentile, selon les courbes AUDIPOG.

Hypotrophe : enfant ayant un poids de naissance inférieur au 10^e percentile, selon les courbes AUDIPOG. Définit le retard de croissance intra-utérin (RCIU).

Macrosome : enfant ayant un poids de naissance supérieur au 90^e percentile, selon les courbes AUDIPOG.

Prématurissimes : enfants nés avant 28 semaines d'aménorrhée.

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Les stades du développement pulmonaire	32
Figure 2 : Radiographie de maladie de membrane hyaline : petits volumes pulmonaires, microgranité bilatéral	34
Figure 3 : Radiographie de maladie de membrane hyaline : microgranité bilatéral plus marqué	34
Figure 4 : Radiographie de maladie de membrane hyaline : opacité totale du parenchyme pulmonaire (« poumons blancs »), bronchogramme aérien	35
Figure 5 : Radiographie pulmonaire d'un trouble de résorption : bons volumes pulmonaires, quelques opacités alvéolaires	37
Figure 6 : Diagramme de flux	44
Figure 7 : Répartition de la population en fonction du terme	45
Figure 8 : Causes de décès	47
Figure 9: Mortalité selon le terme de naissance	48
Figure 10 : MMH et évolution vers une DBP en fonction du terme, calculée sur le nombre de survivants à 36 SA d'âge corrigé	53
Figure 11 : Evolution du nombre de naissances par terme et par année	55
Figure 12 : Evolution de la corticothérapie anténatale en fonction du terme.....	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Définition de la dysplasie broncho-pulmonaire et critères diagnostiques du National Institute of Health	38
Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de la cohorte, par terme de naissance	45
Tableau 3 : Trouble de résorption et réanimation néonatale	50
Tableau 4 : Adaptation et détresse respiratoire en fonction du terme	51
Tableau 5 : Facteurs de risque de DBP	54
Tableau 6 : Evolution des détresses respiratoires en fonction des années de naissance	57
Tableau 7 : Evolution de la prise en charge des détresses respiratoires entre 2008 et 2014	58

INTRODUCTION

Les détresses respiratoires (DR) sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité en période néonatale. Elles sont plus fréquentes chez l'enfant prématuré et sont dans cette population le plus souvent liées à l'immaturation pulmonaire. Les progrès réalisés dans leur prise en charge ont abouti à une diminution très importante de la mortalité, notamment grâce à une meilleure organisation des soins périnataux mais également grâce à une amélioration de la prise en charge obstétricale et pédiatrique, en particulier avec la corticothérapie anténatale, l'utilisation de surfactants exogènes et les progrès apportés aux techniques de ventilation invasives et non invasives.

1. La Prématurité

1.1 Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), une naissance est dite prématurée si elle survient avant la 37^e semaine d'aménorrhée (SA), en sachant qu'une grossesse menée à terme dure 41 SA.

Légalement, un nouveau-né est dit « viable » s'il naît à partir de 22 SA et pèse au moins 500 grammes (g), même si en pratique, avec les techniques actuelles de réanimation néonatale et les recommandations éthiques, la viabilité en France n'est réelle qu'à partir de 24 SA (1,2).

Plus l'âge gestationnel est faible, plus le risque de complications est important. Bien que la prématurité soit définie par une naissance avant 37 SA, la plupart des séquelles et décès surviennent pour des enfants nés avant 33 SA (3). C'est précisément ce seuil de 33 SA qui définit la grande prématurité (recommandations selon l'OMS).

1.2 Epidémiologie

Les naissances prématurées représentent 5 à 13% des naissances dans les pays développés, mais sont responsables de plus de 85% de la morbidité périnatale (4).

En France, l'enquête nationale périnatale de 2010 relevait 7,4% de naissances avant 37 SA (naissances vivantes et mort-nés) : 5,9% entre 32 SA et 36 SA et 1,5 % avant 32 SA. Ainsi, 60 000 enfants naissent chaque année avant 37 SA dont 12 000 avant 32 SA (2).

Comme dans de nombreux autres pays, le taux de prématurité en France a augmenté sur les dernières années, passant de 5,9% en 1995 à 7,2% en 2003 et 7,4% en 2010. Cela s'explique par l'augmentation du nombre de grossesses multiples, de l'âge des femmes lors des grossesses et de l'augmentation de la prématurité induite (5). En ce qui concerne les taux de survie, ils n'ont pas changé entre 1997 (cohorte Epipage 1 (étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels)) et 2011 (cohorte Epipage 2) pour les enfants nés à 24 SA (30% de survie) et ceux nés à 32-34 SA, alors qu'ils ont augmenté de 16% pour les enfants nés entre 25 SA et 26 SA (69% de survie), de 11 % pour ceux nés entre 27 SA et 28 SA (86% de survie) et de 21% pour ceux nés entre 29 SA et 31 SA (96% de survie) (6).

Bien que la survie des enfants nés grands prématurés augmente, le taux de complications notamment respiratoires reste élevé et des inquiétudes persistent quant à leur devenir à moyen et long terme (3).

2. Développement embryologique du poumon (7)

Le développement pulmonaire est divisé en cinq périodes qui se chevauchent partiellement.

La période embryonnaire, entre 3 et 7 semaines de gestation, permet la constitution des principales divisions bronchiques correspondant aux futurs lobes pulmonaires (figure 1).

Elle est suivie de la période pseudoglandulaire, entre 7 et 16 semaines, au cours de laquelle l'arbre bronchique va être entièrement constitué.

La période canaliculaire s'étend entre 17 et 24 SA. Elle est extrêmement importante car c'est à ce moment que vont se former les régions d'échanges gazeux, avec l'apparition des pneumocytes de type II et des premières inclusions lamellaires. Les capillaires se développent activement dans le mésenchyme et les voies aériennes se prolongent en distalité. Débute alors la formation de la barrière alvéolocapillaire, dont la surface augmente ensuite de façon exponentielle. Le développement de cette barrière d'échange conditionne en partie la viabilité du prématuré.

La quatrième période, dite période sacculaire, se déroule entre 24 et 35 SA. Elle correspond à la différenciation de la portion respiratoire du poumon. Les cellules épithéliales acquièrent une différenciation proche de celle du nouveau-né et les saccules terminaux apparaissent à l'extrémité des bronchioles terminales. Les parois alvéolaires s'affinent avec une structure

capillaire qui permettra de meilleurs échanges gazeux. Les pneumocytes de type II sécrètent le surfactant.

La phase alvéolaire commence vers 36 SA et se poursuit jusqu'à 18-24 mois après le terme environ. Elle est marquée par la mise en place de plusieurs millions d'alvéoles. Les septa s'affinent. Le réseau capillaire devient unique. La surface d'échange augmente.

Les alvéoles pulmonaires sont tapissées d'un film, le surfactant, formé de 90% de lipides et de 10% de protéines. Le surfactant est produit par les pneumocytes II à partir de la phase canaliculaire mais sécrété pendant la phase sacculaire. Il permet aux alvéoles et aux bronchioles de ne pas se collaber totalement, même en fin d'expiration, en diminuant la tension superficielle de l'interface air/alvéole. Il augmente ainsi la compliance pulmonaire

Diverses hormones et facteurs de croissance ont un rôle stimulant la sécrétion du surfactant. Les glucocorticoïdes sont largement utilisés en clinique pour cette propriété. Le rôle des corticoïdes dans l'accélération de la maturation pulmonaire a été clairement démontré (8) notamment dans les dernières semaines de la période sacculaire, où il y a une augmentation de la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales. Les corticoïdes augmentent la production de surfactant et agissent également sur la mécanique respiratoire (indépendamment du surfactant), sur la structure du parenchyme pulmonaire, sur la perméabilité capillaire postnatale, sur l'activité des enzymes anti-oxydantes et enfin sur la résorption du liquide pulmonaire, aboutissant à un effet anti-œdème.

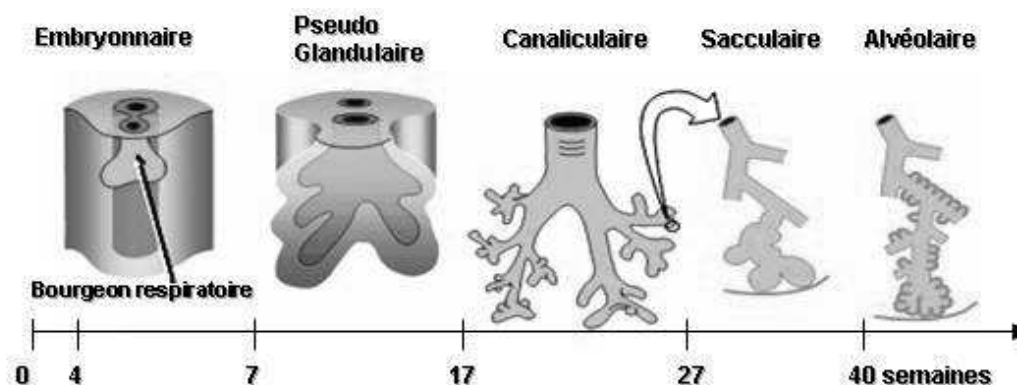


Figure 1 : Les stades du développement pulmonaire (9)

3. Morbidité respiratoire immédiate de l'enfant prématuré

Les causes pulmonaires les plus fréquentes de détresse respiratoire chez l'enfant prématuré sont la maladie des membranes hyalines et le trouble de résorption. . Les autres causes de détresses respiratoires (inhalation de liquide méconial, pneumothorax,..) sont plus anecdotiques chez l'enfant grand prématuré et nous ne les avons pas détaillées dans ce chapitre.

3.1 La maladie des membranes hyalines

La MMH survient essentiellement chez le prématuré et son incidence est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel : plus de 80 % chez les nouveau-nés de moins de 28 SA à moins de 5 % au-delà de 32 SA (1). Elle est favorisée par l'anoxie périnatale, le retard de croissance intra-utérin (au moins avant 29 SA), les naissances multiples, le diabète gestationnel et l'hémorragie fœto-maternelle. Certains facteurs sont décrits comme « protecteurs » : le sexe féminin, la peau noire, la chorioamniotite (discutée) (10).

Elle est due à l'insuffisance fonctionnelle en surfactant, à l'origine d'un collapsus alvéolaire et par conséquent d'un shunt droit-gauche intra-pulmonaire et d'une hypoxémie. Sur le plan fonctionnel, cela se traduit par un effondrement de la compliance, qui n'atteint que 10 à 20 % des valeurs normales, tandis que la capacité respiratoire fonctionnelle (CRF) n'atteint que 50 % de la normale. Pour une même pression d'insufflation, le volume courant est beaucoup plus faible lorsqu'il y a une MMH que lorsque le poumon est sain. Le nouveau-né s'adapte en augmentant sa fréquence respiratoire et en augmentant les forces de rétraction pour compenser le faible volume courant qu'il peut mobiliser.

La difficulté diagnostique de la MMH vient du fait que la définition clinique est peu spécifique et, même si les signes radiologiques sont en général corrélés à la sévérité de la maladie, il y a parfois une discordance radio-clinique, en particulier chez les extrêmes prématurés.

Sur le plan clinique, la MMH se traduit par une détresse respiratoire aiguë du prématuré avec augmentation croissante des besoins en oxygène survenant immédiatement ou dans les heures suivant la naissance. Les facteurs plus évocateurs sont un début précoce, sans intervalle libre, et un geignement expiratoire audible à distance témoignant d'un important freinage glottique. Les signes de rétraction peuvent manquer chez le grand prématuré.

Sur le plan radiologique, la radiographie thoracique montre : des petits volumes pulmonaires, des opacités alvéolaires avec un aspect de microgranité diffus bilatéral et symétrique, avec au maximum une hépatisation rendant indiscernables les bords du cœur, et parfois un bronchogramme aérien portant sur les bronches périphériques (figures 2-4). Ces signes radiologiques sont plus ou moins présents en fonction du terme de l'enfant, de la précocité de la radiographie et de la prise en charge thérapeutique.



Figure 2 : Radiographie de maladie de membrane hyaline : petits volumes pulmonaires, microgranité bilatéral (11)



Figure 3 : Radiographie de maladie de membrane hyaline : microgranité bilatéral plus marqué (12)



Figure 4 : Radiographie de maladie de membrane hyaline : opacité totale du parenchyme pulmonaire (« poumons blancs »), bronchogramme aérien (12).

L'évolution, en l'absence de surfactant exogène, se fait vers une aggravation progressive pendant 24-48 heures, puis une stabilisation jusqu'à la 72^e heure environ, puis une amélioration parfois brutale entre le 3^e et le 6^e jour. En cas d'administration de surfactant exogène en endotrachéal, l'effet thérapeutique est le plus souvent immédiat et spectaculaire avec une amélioration très précoce en quelques minutes des échanges gazeux (10).

Le traitement préventif de la MMH repose sur l'administration d'une corticothérapie anténatale lorsqu'il y a une menace d'accouchement prématuré avant 34 SA, permettant une amélioration de la fonction pulmonaire de l'enfant, comme nous l'avons vu précédemment. Ce traitement diminue de moitié le risque de MMH chez les nouveau-nés prématurés, et réduit de 40% le risque de mortalité néonatale. L'effet sur la MMH est maximal lorsque l'administration de cette corticothérapie (une cure complète soit 2 doses à 24 heures d'intervalle) se fait minimum 24 heures avant la naissance (13).

Le traitement symptomatique de la MMH fait appel à l'oxygénothérapie et à la ventilation non invasive avec pression expiratoire positive, ou encore à la ventilation mécanique.

Le traitement curatif de la MMH est l'instillation endotrachéale de surfactant exogène (Curosurf[®] 200 mg/kg), permettant une amélioration très rapide, en quelques minutes des échanges gazeux. Le bénéfice est supérieur lorsque cette administration se fait avant 2 heures de vie. Au maximum, elle peut être faite jusqu'à 48-72 heures de vie (14).

Les surfactants exogènes peuvent également être administrés de façon préventive, c'est-à-dire dès la naissance ou très rapidement après celle-ci. Cette stratégie était initialement considérée comme améliorant le pronostic des grands prématurés mais elle était associée à une augmentation du nombre de patients ventilés de façon invasive y compris pour les patients qui n'auraient pas développé de MMH (15). Or, la ventilation mécanique est responsable de lésions pulmonaires telles que des lésions alvéolaires, de l'œdème pulmonaire, de l'inflammation et de la fibrose, favorisant ensuite le développement d'une dysplasie bronchopulmonaire (16). Plusieurs études ont montré que le bénéfice du surfactant chez des enfants qui ne nécessitaient qu'un support ventilatoire par CPAP était discuté (17).

L'attitude thérapeutique actuelle se modifie depuis quelques années avec l'utilisation privilégiée de la ventilation non invasive et avec le développement de méthodes moins invasives d'instillation de surfactant, comme la méthode intubation-surfactant-extubation (INSURE). Celle-ci permet de réduire la durée de ventilation mécanique, la durée de support respiratoire et la nécessité d'administration d'une 2^e dose de surfactant chez les enfants prématurés ayant une MMH (18).

Ainsi, L'Académie Américaine de Pédiatrie recommande désormais fortement que « les enfants nés prématurés avant 30 SA nécessitant une ventilation mécanique du fait d'une MMH sévère doivent recevoir du surfactant après stabilisation initiale » et que « la mise sous CPAP immédiatement après la naissance avec administration sélective (seulement si nécessaire) de surfactant doit être utilisée comme une alternative à l'intubation avec instillation de surfactant prophylactique chez les enfants prématurés » (17).

Des complications sont associées à la MMH. Elles peuvent être aiguës (épanchement gazeux intra-thoracique, surinfections broncho-pulmonaires,...) ou chroniques (risque élevé d'évolution vers une DBP).

3.2 Le trouble de résorption

Le trouble de résorption ou détresse respiratoire transitoire est la cause la plus fréquente de détresse respiratoire néonatale chez le nouveau-né à terme. Il est également décrit chez le nouveau-né prématuré et le diagnostic différentiel avec la MMH peut parfois s'avérer difficile. Il correspond à un retard de résorption du liquide pulmonaire, souvent favorisé par une naissance par césarienne avant le début du travail, une asphyxie périnatale ou une polyglobulie (13).

Cliniquement, l'enfant présente une détresse respiratoire rapidement après la naissance avec une tachypnée superficielle parfois associée à une cyanose ou à des signes de lutte respiratoire modérés. L'auscultation retrouve des ronchi diffus. La radiographie pulmonaire montre de bons volumes pulmonaires comme le montre la figure 5, voire une hyperaération, avec des opacités alvéolaires plus ou moins régulières et des images de stase interstitielle réalisant de fines bandes transversales convergeant vers le hile (10).



Figure 5 : Radiographie pulmonaire d'un trouble de résorption : bons volumes pulmonaires, quelques opacités alvéolaires (19)

L'évolution est le plus souvent rapidement favorable en 24 à 48 heures avec une oxygénothérapie ou une pression positive continue nasale.

Il n'y a pas traitement préventif spécifique si ce n'est favoriser les naissances par voie basse quand c'est possible. Le traitement est ensuite symptomatique allant de la simple surveillance à un support ventilatoire plus ou moins prolongé et intensif en fonction des besoins de l'enfant (oxygénothérapie, ventilation non invasive voire invasive).

4. Morbidité respiratoire du prématuré à moyen terme : la dysplasie broncho-pulmonaire

Elle est l'une des principales complications chroniques respiratoires de l'enfant grand prématuré. La définition a évolué au fil du temps. Elle est actuellement définie comme une insuffisance respiratoire nécessitant un support ventilatoire et/ou une oxygénothérapie persistant à 28 jours de vie (DBP légère) puis à 36 SA d'âge corrigé (DBP sévère) (tableau 1) (20).

Tableau 1 : Définition de la dysplasie broncho-pulmonaire et critères diagnostiques du National Institute of Health (20)

Age gestationnel	< 32 SA	> 32 SA
Date d'évaluation	36 SA d'âge corrigé ou à la sortie*	Age > 28 jours mais < 56 jours ou à la sortie*
Oxygénothérapie	FiO ₂ > 21% pendant au moins 2 jours	
DBP légère	Air ambiant à 36 SA d'âge corrigé ou à la sortie*	Air ambiant à J56 ou à la sortie*
DBP modérée	Besoins en oxygène < 30% à 36 SA d'âge corrigé ou à la sortie*	Besoins en oxygène < 30% à J56 ou à la sortie*
DBP sévère	Besoins en oxygène > 30%, avec ou sans PEP à 36 SA d'âge corrigé ou à la sortie*	Besoins en oxygène > 30%, avec ou sans PEP à J56 ou à la sortie*

*de maternité pour retour à domicile, quel que soit l'évènement survenant en premier

DBP : dysplasie broncho-pulmonaire, FiO₂ : fraction inspirée en oxygène, PEP : pression expiratoire positive, SA : semaine d'aménorrhée.

La DBP est une complication spécifique de l'enfant prématuré. Elle est liée à l'immaturation qui est le terrain prédisposant sur lequel vont venir agir des agressions multiples : l'oxygénothérapie, la ventilation artificielle, les infections anténatales ou postnatales, la persistance du canal artériel, ... Cela provoque une inflammation sur le poumon immature. Elle est caractérisée par une cicatrisation anormale des lésions épithéliales avec une fibrose interstitielle et une hyperplasie des parois alvéolaires associée à des troubles du développement alvéolaire. Cela a pour conséquence une diminution du nombre total d'alvéoles et de la surface des voies aériennes.

Son incidence a peu varié ces dernières années malgré les progrès de prise en charge (13). Ceci est probablement dû à la prise en charge d'enfants de plus en plus immatures. Initialement, elle concernait des enfants moins prématurés qu'aujourd'hui, ventilés mécaniquement pour une MMH de façon agressive avec de hautes concentrations d'oxygène. La forme actuelle concerne essentiellement des enfants nés avant 28 SA, ayant souvent bénéficié d'une corticothérapie anténatale et de surfactant exogène à la naissance pour une

maladie respiratoire peu sévère et ayant nécessité une ventilation peu agressive. Les progrès de la prise en charge obstétricale et néonatale ont permis de diminuer son incidence chez les enfants de plus de 30 SA mais cette évolution reste très fréquente chez les plus immatures.

La dysplasie broncho-pulmonaire se caractérise par la persistance de signes de détresse respiratoire (tachypnée, signes de rétraction, râles à l'auscultation). Les patients ont une dégradation progressive de leur état respiratoire.

Sur le plan fonctionnel, les résistances sont élevées, la compliance est diminuée et il existe une hyperréactivité bronchique. Les échanges gazeux sont altérés avec une hypoxémie et une hypercapnie.

La radiographie pulmonaire objective de façon plus ou moins marquée une distension thoracique avec des zones d'emphysème alternant avec des zones de collapsus alvéolaire ou de fibrose.

Plusieurs complications sont fréquentes en cas de dysplasie broncho-pulmonaire : infections respiratoires, difficultés alimentaires avec croissance pondérale souvent inférieure à la normale malgré des apports caloriques adaptés. De façon plus rare certains développent des signes d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) avec risque de défaillance cardiaque droite.

Bien que la définition soit tardive, sa constitution et sa prévention débutent très rapidement en pré et postnatal immédiat (13). Cela inclut l'administration de surfactant exogène, l'utilisation de nouvelles stratégies ventilatoires visant à réduire le barotraumatisme et le volutraumatisme, une prise en charge nutritionnelle optimale, le traitement de complications favorisant la dysplasie broncho-pulmonaire (persistance du canal artériel, infections, rétention hydrosodée) et la corticothérapie anténatale et post natale. En effet, la DBP étant en grande partie due à l'inflammation du poumon, les corticoïdes prennent toute leur place ici. Cependant la corticothérapie est responsable de complications graves à court, moyen et long terme comme la paralysie cérébrale et la rétinopathie sévère du prématuré qui voient leur incidence augmenter (21–24). Elle doit donc être utilisée avec parcimonie. Une des alternatives serait la corticothérapie inhalée mais celle-ci n'a pas encore prouvé son efficacité (24–26).

La prise en charge de la DBP comprend au minimum une oxygénothérapie, souvent un support respiratoire par voie nasale (dans les formes graves, une ventilation mécanique par voie endotrachéale prolongée) et une kinésithérapie respiratoire régulière permettant de

diminuer les épisodes d'encombrement. Les autres éléments du traitement sont les bronchodilatateurs inhalés pour traiter le bronchospasme, la lutte contre la rétention hydrosodée par la restriction sodée et les diurétiques, des apports nutritionnels optimaux et une prise en charge psychoaffective pour ces enfants régulièrement hospitalisés et leurs parents (25).

Le devenir à long terme de ces enfants est marqué par la persistance d'un syndrome obstructif, d'une hyperréactivité bronchique et d'une plus grande susceptibilité aux infections respiratoires (13).

A plus long terme, les enfants nés prématurément ont plus de symptômes respiratoires dans l'enfance : infections respiratoires, asthme, anomalies des EFR notamment. Le taux de réhospitalisations dans les premières années de vie est également plus important, en particulier pour les enfants présentant une dysplasie broncho-pulmonaire (27).

5. Objectifs de l'étude

Peu d'études épidémiologiques ont été réalisées en France sur les détresses respiratoires immédiates du grand prématuré. Or ces dernières années, de plus en plus d'enfants nés prématurissimes (nés avant 28 SA) sont pris en charge à la naissance (6) et les pratiques de prise en charge évoluent, visant désormais à diminuer la durée d'intubation et à privilégier la ventilation non invasive par CPAP (28–30). Dans le service de pédiatrie néonatale et de réanimation du CHU de Rouen, ces pratiques se sont modifiées sans évaluation objective de leurs conséquences.

Nous avons donc réalisé cette étude pour analyser l'évolution et la prise en charge des détresses respiratoires immédiates de l'enfant grand prématuré au CHU de Rouen.

Les objectifs secondaires étaient de :

- décrire les caractéristiques cliniques de la population centrées sur la morbidité respiratoire aiguë et chronique.
- déterminer la prévalence des détresses respiratoires immédiates chez l'enfant grand prématuré.
- recenser les étiologies de détresse respiratoire initiales chez les grands prématurés au CHU de Rouen.

PATIENS ET METHODES

Nous avons réalisé une étude descriptive, monocentrique et rétrospective, sur l'évolution et la prise en charge des détresses respiratoires immédiates de l'enfant grand prématuré (né avant 33 SA) au CHU de Rouen, entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2014.

1. Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient tous les nouveau-nés grands prématurés naissant avant 33 SA, au CHU de Rouen ou dans les hôpitaux périphériques du département, et hospitalisés à leur naissance dans le service de pédiatrie néonatale et de réanimation du CHU de Rouen (maternité de niveau 3), présentant une détresse respiratoire précoce c'est-à-dire dans les 48 premières heures de vie, entre le 1^{er} janvier 2008 et le 31 décembre 2014.

2. Critères d'exclusion

Nous avons exclus :

- les morts fœtales in utero et les nouveaux nés décédés en salle de naissance avant leur transfert en réanimation ou en néonatalogie.
- les enfants nés à un terme supérieur ou égal à 33 SA.
- les enfants présentant une détresse respiratoire après 48 heures de vie.
- les enfants transférés d'une maternité de la région après 48 heures de vie.

3. Données recueillies

Le recueil de données était rétrospectif, anonyme, à partir des dossiers médicaux informatisés. Tous les parents d'enfants prématurés hospitalisés au CHU de Rouen reçoivent une information sur le réseau de périnatalité de Haute-Normandie. Le recueil du consentement de participation à des études épidémiologiques sur la grande prématurité en Haute-Normandie est réalisé au cours de l'hospitalisation de leur enfant dans le service de Pédiatrie Néonatale et de Réanimation avant le retour de l'enfant à domicile.

Les données démographiques recueillies étaient :

- Le sexe de l'enfant.
- Le terme de naissance en semaines d'aménorrhée.
- Le poids de naissance en grammes.

- La trophicité, calculée à partir des courbes de poids AUDIPOG (31) : les patients étaient classés en 3 groupes : eutrophe (poids de naissance compris entre le 10^e et le 90^e percentile), macrosome (poids de naissance supérieur au 90^e percentile) et hypotrophe (poids de naissance inférieur au 10^e percentile).
- L'année de naissance.

Les données portant sur la grossesse et l'accouchement regroupaient :

- La réalisation d'une corticothérapie anténatale (cure complète : 2 injections IM de 12 mg de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle, ou incomplète : 1 seule injection reçue).
- Le mode d'accouchement : voie basse (AVB) ou césarienne (avant et pendant le travail).
- Le lieu d'accouchement : inborn (au CHU de Rouen) ou outborn (dans une autre maternité).
- Le rang de naissance lors des grossesses multiples.

Des données sur l'adaptation de l'enfant à la naissance et sa prise en charge en salle de naissance étaient recueillies :

- Le score d'Apgar à 5 minutes (côté entre 1 et 10). Une mauvaise adaptation à la vie extra utérine était définie par un score d'Apgar inférieur à 5 à 5 minutes de vie (32,33) (annexe 1).
- La pratique de manœuvres de réanimation en salle de naissance avec :
 - o nécessité d'une ventilation non invasive.
 - o nécessité d'intubation et de ventilation invasive.

Des données sur l'évolution de la détresse respiratoire étaient également collectées :

- La présence ou non d'une détresse respiratoire dans les 48 premières heures.
- La nécessité d'une ventilation non invasive par CPAP dans les 48 premières de vie, la nécessité d'intubation et de ventilation invasive dans les 48 premières heures.

Si un enfant était ventilé par Neopuff® en salle de naissance puis intubé, le paramètre « intubation » était retenu sur celui « CPAP ». De la même façon, un enfant qui avait été ventilé par CPAP et par ventilation invasive pendant les 48 premières heures de vie, seul le paramètre « intubation » était retenu.

- L'instillation de surfactant en intra-trachéal.

- La cause de la détresse respiratoire :
 - MMH probable c'est-à-dire évolution clinique et radiologique évocatrice d'une MMH sans instillation de surfactant.
 - MMH certaine c'est-à-dire évolution clinique et radiologique évocatrice d'une MMH avec instillation de surfactant.
 - Trouble de résorption.
- L'évolution vers une DBP à J28 et à 36 SA d'âge corrigé (AC) définie par une insuffisance respiratoire nécessitant un support ventilatoire et/ou une oxygénothérapie persistant à 28 jours de vie (DBP légère) puis à 36 SA d'AC (DBP sévère).
- Les facteurs de risque d'évolution vers une DBP.

Nous nous sommes également intéressés au nombre de décès dans notre population ainsi qu'à leur âge de survenue et leur cause.

Les données étaient ensuite regroupées par années de naissance pour étudier l'évolution des détresses respiratoires au cours des années. Nous avons également fait une analyse des données recueillies en fonction des termes de naissance en définissant 4 groupes (moins de 26 SA, 26-28 SA, 28-30 SA et plus de 30 SA).

4. L'analyse statistique

Dans un premier temps, nous avons fait une analyse statistique descriptive de notre cohorte. Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage avec intervalle de confiance et les variables quantitatives en moyenne avec leur écart type. Certaines données avaient une distribution très étendue ce qui ne permettait pas de calculer un écart type informatif. Dans ce cas la médiane a été calculée.

Dans un second temps, nous avons fait une analyse en sous-groupe selon les années de naissance des enfants afin d'étudier l'évolution des détresses respiratoires au cours des années. Pour comparer ces trois groupes d'années, nous avons fixé un risque alpha de 5%. Pour les variables qualitatives, un test du Chi2 a été effectué. De la même façon nous avons réalisé une analyse statistique des données en fonction des sous-groupes de terme.

Pour les variables quantitatives, des analyses de variance un facteur (ANOVA) ont été utilisées, avec un risque alpha à 5%.

Les calculs ont été réalisés par le logiciel NCSS 2007.

RESULTATS

1. Caractéristiques de notre cohorte

1.1 Caractéristiques démographiques

Mille quatre cent vingt et un enfants prématurés ont été hospitalisés dans le service de pédiatrie néonatale et de réanimation du CHU de Rouen entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2014.

Vingt-neuf patients ont été exclus de l'étude :

- Vingt-huit pour transfert au CHU de Rouen après 48 heures de vie.
- Un enfant pour transfert en chirurgie pour atrésie de l'œsophage.

Il restait 1392 patients inclus (figure 6).

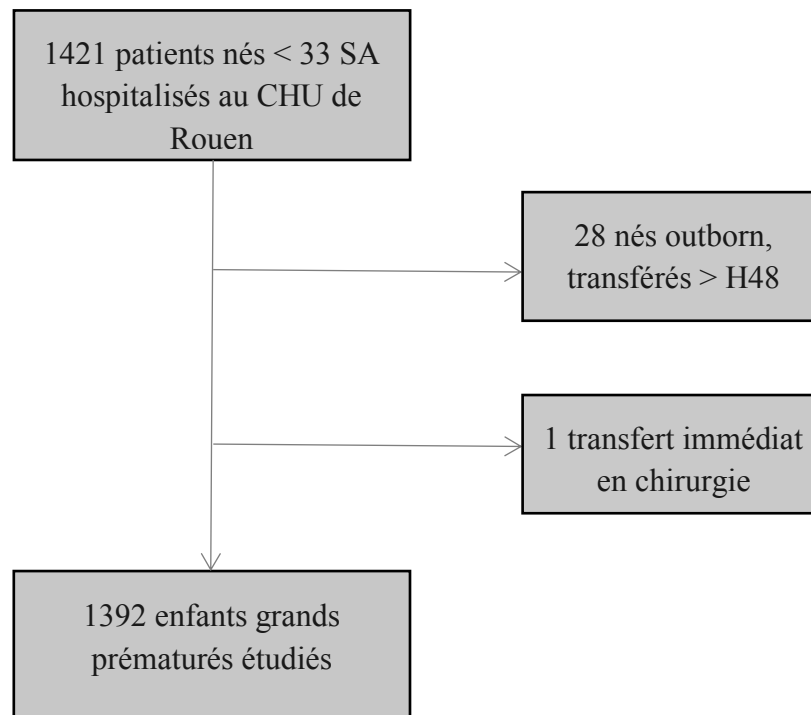


Figure 6 : Diagramme de flux

Le terme de naissance moyen était de 29,6 +/- 2,1 SA (terme minimum = 23SA, terme maximum = 32 SA). Le poids de naissance moyen était de 1337 +/- 403 g (minimum = 460 g – maximum = 2720 g).

Un retard de croissance intra-utérin était observé chez 11,4% des patients (159/1392). Ce taux était significativement moins élevé chez les enfants nés avant 26 SA que chez les enfants nés après 26 SA ($p=0,02$).

Cinquante-quatre virgule sept pour cent des patients étaient de sexe masculin (761/1392). Il n'y avait pas de variation significative du sexe ratio en fonction du terme de naissance ($p=0,88$).

Nous avons analysé ces données en fonction du terme de naissance : moins de 26 SA, entre 26 SA et 27 SA inclus, entre 28 SA et 30 SA inclus et entre 30 SA et 32 SA inclus. Celles-ci sont détaillées sur la figure 7 et dans le tableau 2.

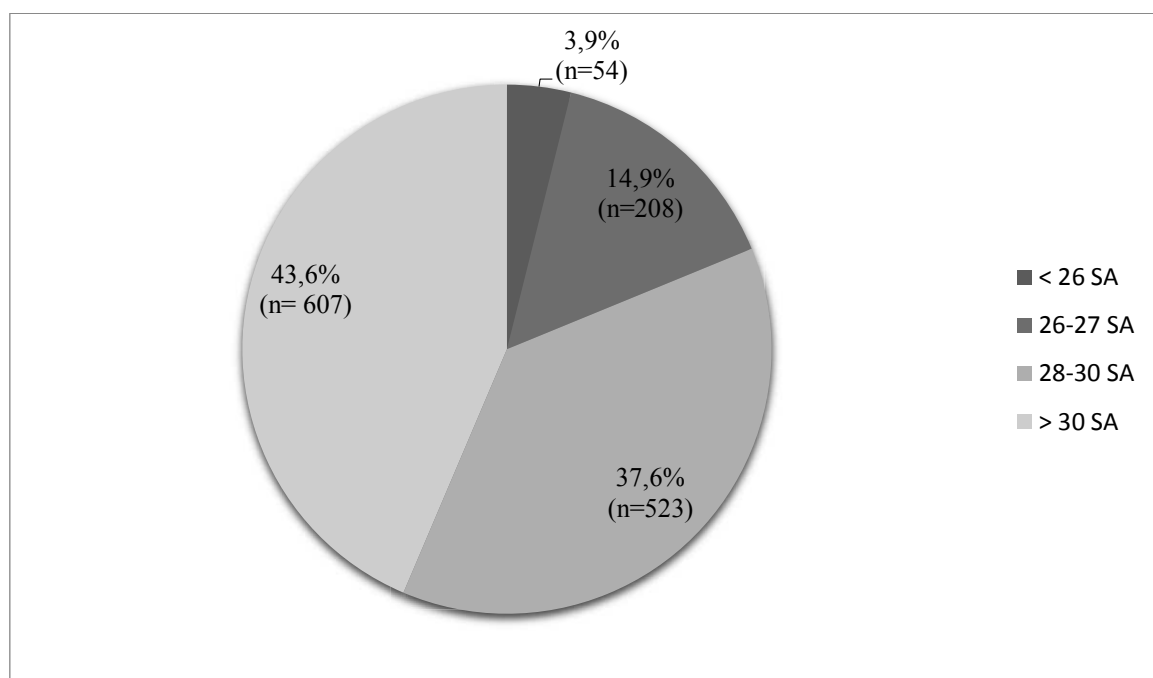


Figure 7 : Répartition de la population en fonction du terme

Tableau 2 : Caractéristiques démographiques de la cohorte, par terme de naissance

	< 26 SA N=54	26-27 SA N=208	28-30 SA N=523	>30 SA N=607
Poids (g) de naissance moyen	768	891	1233	1630
+/- écart-type	+/- 110,3	+/- 198,0	+/- 275,1	+/- 317,0
RCIU n (%)	1 (1,8)	33 (15,9)	61 (11,7)	64 (10,5)

DR : détresse respiratoire ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; SA : semaine d'aménorrhée

1.2 Caractéristiques obstétricales et anténatales

Trente et un virgule cinq pour cent des enfants (438/1392) étaient issus d'une grossesse multiple (dont 204 grossesses gémellaires et 10 grossesses triples).

Treize virgule quatre pour cent des patients (187/1392) étaient nés outborn (dans des maternités de niveau 1 et 2 de la région, des maternités de niveau 3 sans place disponible ou encore à domicile). Le taux d'enfants nés outborn était significativement plus élevé chez les moins de 26 SA (27,8%, 15/54) que dans les autres sous-groupes (7,7% chez les 26-27 SA (16/208), 12,6% chez les 28-30 SA (66/523), 14,8% chez les plus de 30 SA (90/607), $p < 0,001$).

Quarante-six virgule sept pour cent des enfants étaient nés par voie basse spontanée (650/1392), 13,7% par césarienne pendant le travail (191/1392) et 38,8% (540/1392) par césarienne avant le travail (cause maternelle et/ou fœtale). Un peu plus de la moitié des enfants grands prématurés était donc née par césarienne (52,5%, 731/1392). En comparant en fonction du terme, 44,4% (24/54) des enfants nés avant 26 SA étaient nés par césarienne et 52,8% pour ceux nés à partir de 26 SA (707/1338). Pour 11 patients, les données étaient manquantes (0,8%, 11/1392).

Quatre-vingt-neuf virgule sept pour cent des patients avaient bénéficié d'une corticothérapie anténatale (1249/1392) : 71,7% d'entre eux (895/1249) avaient eu une cure complète et 28,3% (354/1249) avaient eu une injection unique.

Le taux de corticothérapie anténatale était significativement plus élevé chez les enfants nés après 26 SA (91,1%, 1216/1335, 3 données manquantes) par rapport aux enfants nés avant 26 SA (61,1%, 33/54, $p < 0,0001$).

1.3 Mortalité

Le taux de mortalité dans notre cohorte d'enfants nés grands prématurés était de 7,4%.

Les causes de décès sont détaillées sur la figure 8.

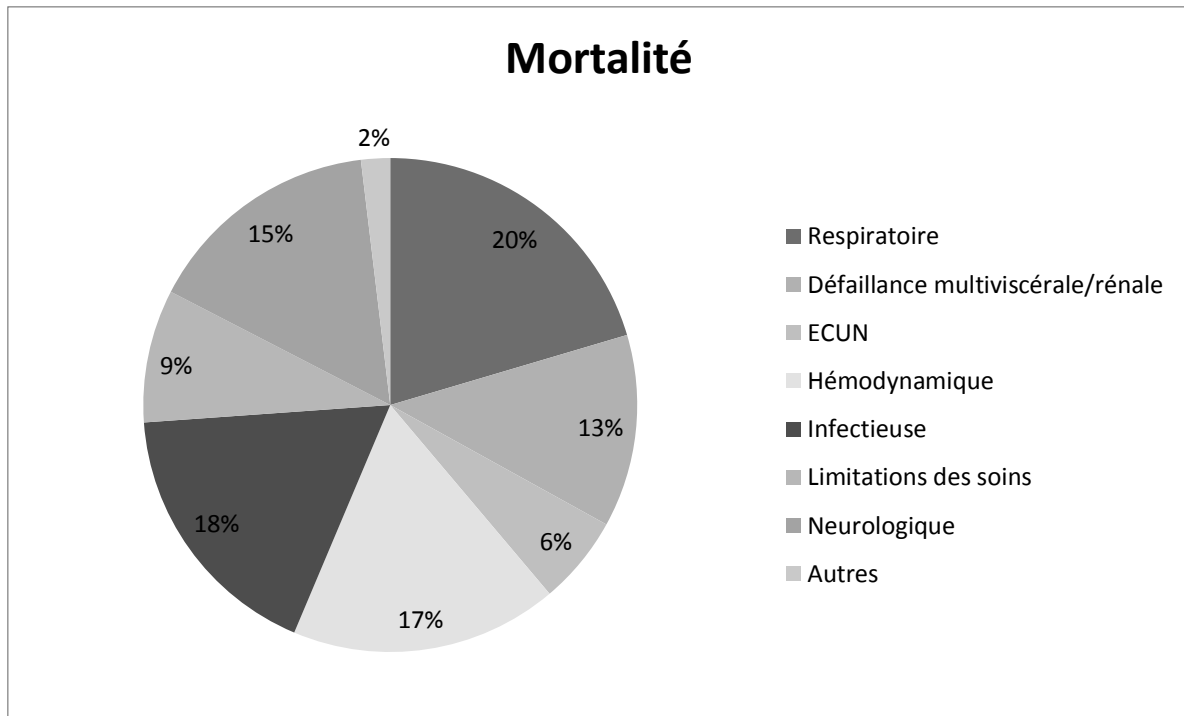


Figure 8 : Causes de décès

La principale étiologie était respiratoire (20,4%, 21/103) : onze enfants étaient décédés d'une hypoxie réfractaire à tout traitement (aiguë ou sur une poussée de DBP, et parfois associée à une hypertension artérielle pulmonaire), cinq enfants étaient décédés d'une hypoplasie pulmonaire, un enfant était décédé d'un pneumothorax compressif et un autre d'une hernie diaphragmatique gauche. Un patient était décédé dans un contexte de limitation des soins devant une extrême prématurité à 23 SA et 6 jours. Pour les 2 derniers patients décédés la cause n'était pas détaillée.

Lorsque le décès était lié à une cause respiratoire, il survenait en moyenne à 25,0 jours de vie (médiane : 6,0 jours). Le terme de naissance moyen des enfants décédés de cause respiratoire était de 27,0 +/- 2,3 SA.

Le taux de décès variait significativement selon le terme de naissance comme le montre la figure 9 ($p < 0,0001$).

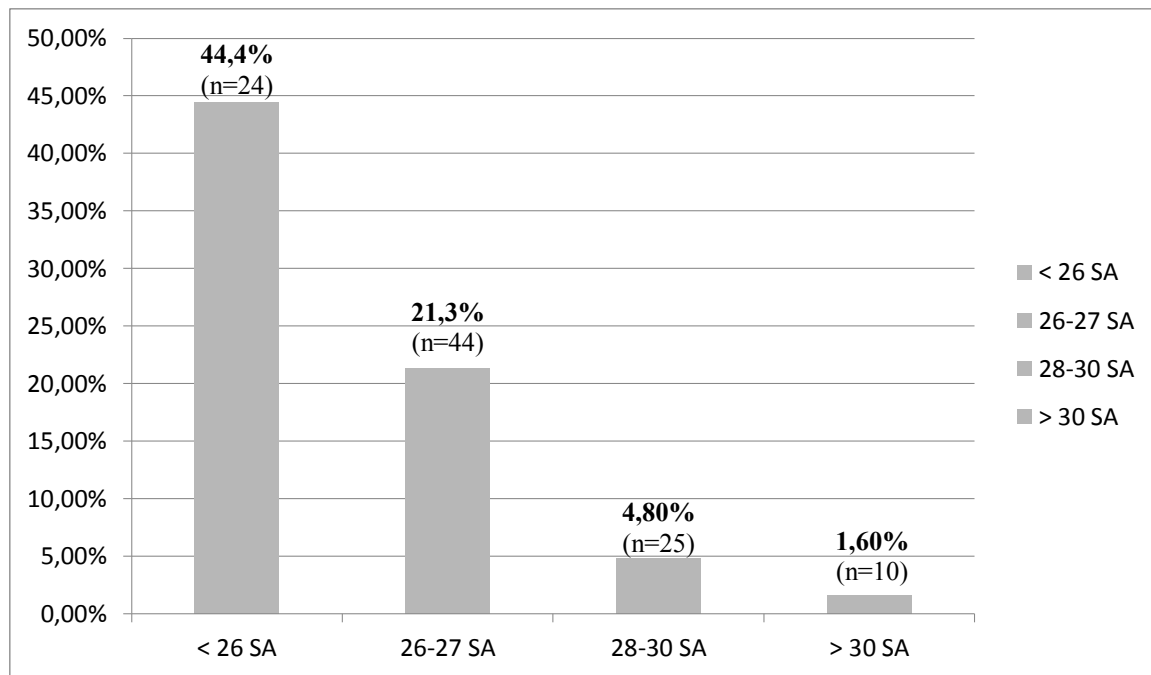


Figure 9: Mortalité selon le terme de naissance

Le risque de décès était significativement plus élevé chez les patients ayant développé une MMH : taux de décès de 14,7% (84/572) chez les enfants ayant une MMH contre 2,3% (19/820) chez les enfants n'ayant pas eu de MMH ($p < 0.0001$). En revanche le trouble de résorption n'était pas significativement lié au risque de décès : 1,3% (8/604) des enfants ayant eu un trouble de résorption étaient décédés contre 12,0% (95/790) des enfants ayant une détresse respiratoire liée à une autre cause ($p < 0,0001$).

1.4 Complication respiratoire précoce

1.4.1 Prise en charge thérapeutique

Dans notre population, 93,7% des patients avaient présenté une détresse respiratoire à la naissance (1305/1392).

Parmi ces patients, 55,1 % avaient été intubés avant 48 heures de vie (719/1305), dont 91,3% des patients (657/719) avaient été intubés dès la salle de naissance.

Du surfactant exogène avait été administré par voie endotrachéale chez 79,5% des patients intubés (572/719) soit 43,8% (572/1305) des enfants ayant une DR, ce qui correspond au taux de MMH certaine.

Trente-sept pour cent des patients (515/1392) avaient eu de la ventilation non invasive par CPAP avant 48 heures de vie.

1.4.2 Etiologies et facteurs de risque de détresse respiratoire

Concernant les étiologies des détresses respiratoires, 43,4% (604/1392) des patients avaient eu un trouble de résorption (soit 46,3% des patients présentant une DR, 604/1305) et 47,5% (661/1392) ont eu une MMH (soit 50,6% des DR, 661/1305). Chez ces derniers, 41,1% avaient eu une MMH certaine (572/1392) et 6,4 % (89/1392) une MMH probable.

Parmi les autres causes de DR retrouvées, deux enfants avaient eu une inhalation méconiale (0,1%), 3 enfants avaient eu des apnées sans signe de lutte respiratoire (0,2%), 1 avait eu un pneumothorax (0,07%) et 34 patients avaient eu une détresse respiratoire sans cause décrite (2,4%).

La corticothérapie anténatale permettait de diminuer significativement le taux de MMH certaine : 67,1% (94/140) de MMH chez les enfants n'ayant pas eu de corticothérapie anténatale contre 38,2% (477/1249) chez les enfants en ayant reçu (3 données manquantes). Le résultat était significatif si la cure était complète ($p < 0,005$) comme incomplète ($p < 0,0001$).

Les enfants nés outborn avaient significativement plus de maladie des membranes hyalines certaines que ceux nés au CHU : 56,1% (105/187) contre 38,7% (467/1205) respectivement, $p < 0,0001$. En revanche 45,5% des enfants nés inborn avaient eu un trouble de résorption (548/1205) contre 28,9% de ceux nés outborn (54/187), $p < 0,0001$.

Le type d'accouchement n'avait par contre pas d'incidence significative sur le risque de développer une MMH : 37,7% (245/650) des enfants avaient eu une MMH lorsqu'ils étaient nés par voie basse contre 44,4% (240/540) lorsqu'ils étaient nés par césarienne avant le travail et 42,9% (82/191) lorsqu'ils étaient nés par césarienne pendant le travail ($p = 0,053$). Le mode d'accouchement n'avait pas non plus d'influence sur le risque de développer un trouble de résorption : 44,1% (287/650) de trouble de résorption chez les enfants nés par voie basse contre 42,0% (227/540) chez ceux nés par césarienne avant le début du travail et 44,0% (84/191) chez ceux nés par césarienne pendant le travail, $p = 0,75$ (11 données manquantes (DM)).

L'ordre de naissance a également été étudié : celui-ci n'influait pas sur le risque d'avoir une MMH ou un trouble de résorption ($p=0,47$ et $p=0,48$ respectivement).

Les enfants de notre population ayant développé une MMH certaine avaient significativement une moins bonne adaptation à la vie extra-utérine (apgar inférieur à 5 à 5 minutes de vie) (15,8% contre 2,5%, $p<0,0001$), et étaient plus souvent intubés en salle de naissance (93,2% contre 15,1%, $p<0,0001$) ou avant 48 heures de vie (100% contre 17,9%, $p<0,0001$). A l'inverse, les enfants ayant eu une MMH certaine étaient significativement moins souvent ventilés de façon non invasive en salle de naissance uniquement (5,6% des patients (32/572) contre 48,8%, (400/820), $p<0,0001$) ou avant 48 heures de vie (0% contre 62,8%, $p<0,0001$).

Les enfants présentant un trouble de résorption avaient significativement une meilleure adaptation à la vie extra-utérine que ceux avec une autre cause de détresse respiratoire (MMH comprise) : 97,5%, 589/604 contre 87,8%, 691/787, (3 DM) $p<0,0001$.

Ils avaient également significativement plus de ventilation non invasive par CPAP en salle de naissance ou avant H48 par rapport aux autres causes de détresses respiratoires (tableau 3).

Tableau 3 : Trouble de résorption et réanimation néonatale

	TdR	Autre DR	p
Apgar <5 à M5	2,5% (15/604)	12,2% (96/787)	<0,0001
Intubation SdN	16,7% (101/604)	70,6% (556/788)	<0,0001
CPAP SdN	55,4% (335/604)	12,3% (97/788)	<0,0001
Intubation <H48	19,2% (116/604)	76,5% (603/788)	<0,0001
CPAP < H48	67,5% (408/604)	13,6% (107/788)	<0,0001

CPAP : continuous positive airway pressure ; DR : détresse respiratoire ; TdR : trouble de résorption ; SdN : salle de naissance

Le sexe n'avait pas d'influence sur le risque de développer une MMH ou un trouble de résorption : 40,2% (254/572) des enfants de sexe féminin avaient eu une MMH certaine contre 41,8% (318/761) des enfants de sexe masculin ($p=0,56$) ; 44,7% (282/631) des enfants de sexe féminin avaient eu un trouble de résorption contre 42,0% (320/761) des enfants de sexe masculin ($p=0,32$).

La trophicité avait un impact significatif sur le développement d'une MMH avec une augmentation du taux de MMH chez les macrosomes ($p=0,03$). En effet, 49,7% (79/159) des patients ayant un RCIU avaient eu une MMH contre 46,1% (518/1124) des patients nés eutrophes et 58,7% (64/109) des patients macrosomes. A l'inverse, le taux de trouble de résorption était diminué chez les enfants nés macrosomes (30,3%, 33/109) en comparaison à ceux nés hypotrophes (44,0%, 70/159) et eutrophes (44,4%, 33/109), $p=0,02$.

Comme on peut le voir dans le tableau 4, l'étiologie la plus fréquente de détresse respiratoire était la MMH chez les enfants de moins de 30SA. En revanche, à partir de 30 SA deux tiers des détresses respiratoires était lié à un trouble de résorption. Le tableau 4 détaille les causes de détresse respiratoire en fonction du terme de naissance.

Tableau 4 : Adaptation et détresse respiratoire en fonction du terme

	< 26 SA N=54	26-27 SA N=208	28-30 SA N=523	> 30 SA N=607	P
Prévalence DR n (%)	54 (100)	208 (100)	518 (99,0)	525 (86,5)	<0,0001
Corticothérapie anténatale n (%)	33 (61,1)	181 (87,0)	480 (91,8)	555 (91,4)	<0,0001
Apgar < 5 à M5 n (%)	10 (18,5)	39 (18,7)	36 (6,9)	26 (4,3)	<0,0001
Intubation en SdN n (%)	50 (92,6)	196 (94,2)	296 (56,6)	115 (18,9)	<0,0001
CPAP en SdN n (%)	2 (3,7)	8 (3,8)	156 (29,8)	266 (43,8)	<0,0001
Intubation < H48 n (%)	50 (92,6)	201 (96,6)	326 (62,3)	142 (23,4)	<0,0001
CPAP <H48 n (%)	3 (5,6)	5 (2,4)	157 (30,0)	350 (57,7)	<0,0001
MMH n (%)	51 (94,4)	201 (96,6)	302 (57,7)	107 (17,3)	<0,0001
certaine	49 (90,7)	195 (93,7)	247 (47,2)	81 (13,3)	<0,0001
probable	2 (3,7)	6 (2,9)	55 (10,5)	26 (4,3)	<0,0001
Trouble de résorption n (%)	2 (3,7)	7 (3,7)	211 (40,3)	384 (63,3)	<0,0001

CPAP : continuous positive airway pressure ; DBP : dysplasie broncho-pulmonaire ; DR : détresse respiratoire ; H48 : à 48 heures de vie ; MMH : maladie des membranes hyalines ; M5 : à 5 minutes de vie ; SdN : salle de naissance

La prévalence des DR diminue progressivement à mesure que le terme de naissance augmente.

1.5 Complication respiratoire chronique

L'évolution était marquée par le développement d'une DBP pour 27,4% des patients (382/1392), dont 27,3% à 28 jours de vie (380/1392) et 15,8% des patients à 36 SA d'AC (220/1392). Deux patients étaient décrits bronchodysplasiques sans précision de la définition (J28 ou AC36).

Le risque de développer une DBP était plus élevé si l'enfant avait eu une MMH. Cinquante-six virgule un pour cent (319/568) des patients ayant eu une MMH avaient une DBP à J28 contre 7,4% (61/820) en l'absence de MMH ($p<0,0001$). De la même façon, 33,7% (188/557) des patients ayant eu une MMH avaient une DBP à 36 SA d'âge corrigé contre 3,9% (32/819) en l'absence de MMH ($p<0,0001$).

A l'inverse, le taux de DBP était significativement plus faible chez les patients ayant eu un trouble de résorption : 5,0% (30/604) des enfants ayant eu un trouble de résorption étaient devenus broncho-dysplasiques à J28 contre 44,7% (352/788) si l'enfant avait eu une autre cause de détresse respiratoire ($p<0,0001$). Ce résultat se vérifie également à 36 SA d'AC : 2,6% (16/604) de DBP à 36 SA d'AC si l'enfant avait fait un trouble de résorption contre 26,4% (204/772) s'il avait eu une autre DR ($p<0,0001$).

Les taux de DBP variaient de façon significative en fonction du terme de naissance et le risque de développer une DBP était plus élevé chez les enfants de petit terme ($p<0,0001$) (figure 10).

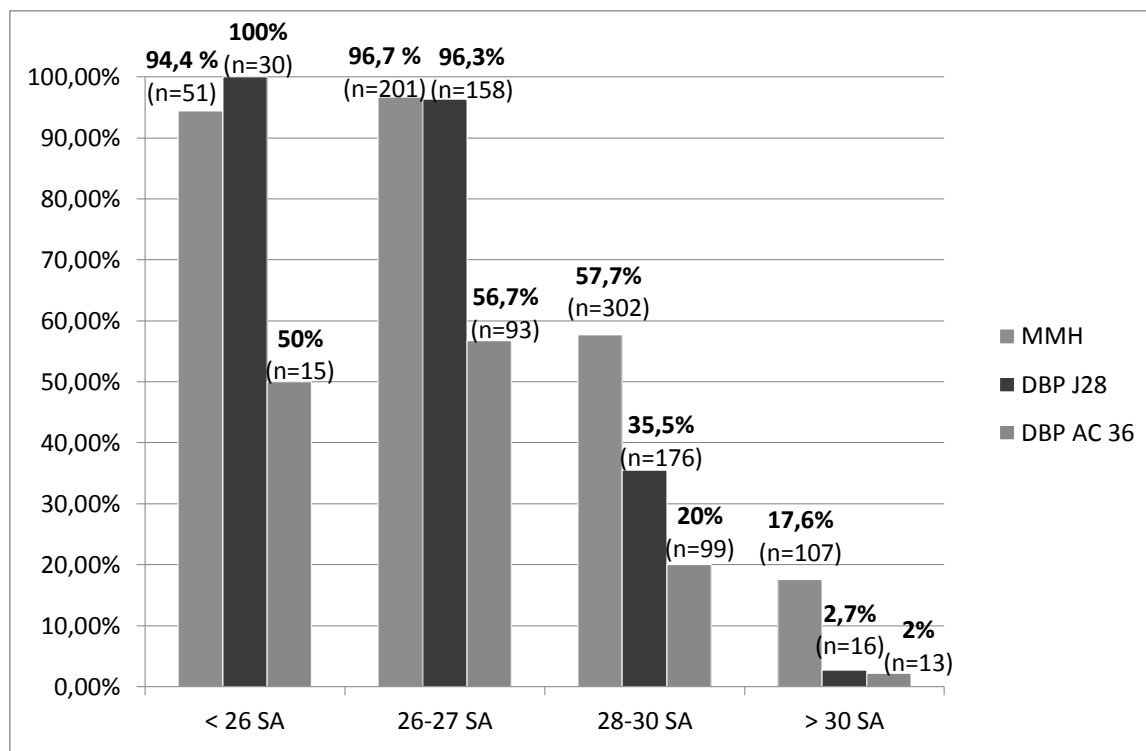


Figure 10 : MMH et évolution vers une DBP en fonction du terme, calculée sur le nombre de survivants à 36 SA d'âge corrigé

*DBP : dysplasie broncho-pulmonaire ; MMH : maladie des membranes hyalines

Nous avons recherché les facteurs de risque de développer une DBP chez ces enfants nés grands prématurés : la trophicité (RCIU et macrosomie), l'intubation en salle de naissance ou avant 48 heures de vie et la maladie des membranes hyalines étaient significativement associées à un risque plus élevé de développer une DBP. La ventilation non invasive par CPAP en salle de naissance ou avant 48 heures de vie étaient, à l'inverse, des facteurs protecteurs. La corticothérapie, le mode d'accouchement et le sexe n'avaient pas d'influence significative (tableau 5).

Tableau 5 : Facteurs de risque de DBP

	DBP + n/N (%)	DBP – n/N (%)	P
Sexe féminin	163/382 (42,9)	466/1005 (46,3)	0,22
Trophicité :			<0,0001
eutrophe	280/382 (73,2)	840/1005 (83,5)	-
hypotrophe	61/382 (16,0)	97/1005 (9,6)	-
macrosome	41/382 (10,7)	68/1005 (6,8)	-
Lieu de naissance (inborn)	337/382 (88,2)	864/1005 (86,0)	0,27
Mode d'accouchement :			0,05
voie basse	158/379 (41,7)	488/997 (48,9)	-
césarienne pendant travail	161/379 (42,5)	378/997 (37,9)	-
césarienne avant travail	60/379 (15,8)	131/997 (13,1)	-
Corticothérapie anténatale	342/382 (89,5)	902/1005 (89,7)	0,79
Intubation SdN	331/382 (86,6)	321/1005 (31,9)	<0,0001
CPAP SdN	37/382 (9,7)	395/1005 (39,3)	<0,0001
Intubation <H48	345/382 (90,3)	369/1005 (36,7)	<0,0001
CPAP < H48	29/382 (7,6)	486/1005 (48,4)	<0,0001
MMH	350/382 (91,6)	306/1005 (30,4)	<0,0001
MMH certaine	320/382 (83,8)	247/1005 (24,6)	<0,0001
MMH probable	30/382 (7,8)	59/1005 (5,9)	0,18

CPAP : continuous positive airway pressure ; DBP : dysplasie broncho-pulmonaire ; H48 : à 48 heures de vie ; MMH : maladie des membranes hyalines ; SdN : salle de naissance

2. Evolution au cours des années

2.1 Caractéristiques démographiques, obstétricales et anténatales

Si l'on compare maintenant les résultats en fonction des années de naissance, on observe un nombre stable de naissance de grands prématurés au cours des années, avec en moyenne 198,9 +/- 19,0 naissances avant 33 SA par an entre 2008 et 2014.

Il n'y avait pas de variation significative du nombre d'enfants grands prématurés selon le groupe de terme sauf pour les enfants de moins de 26 SA dont le nombre augmentait de façon significative ($p=0,01$) (figure 11).

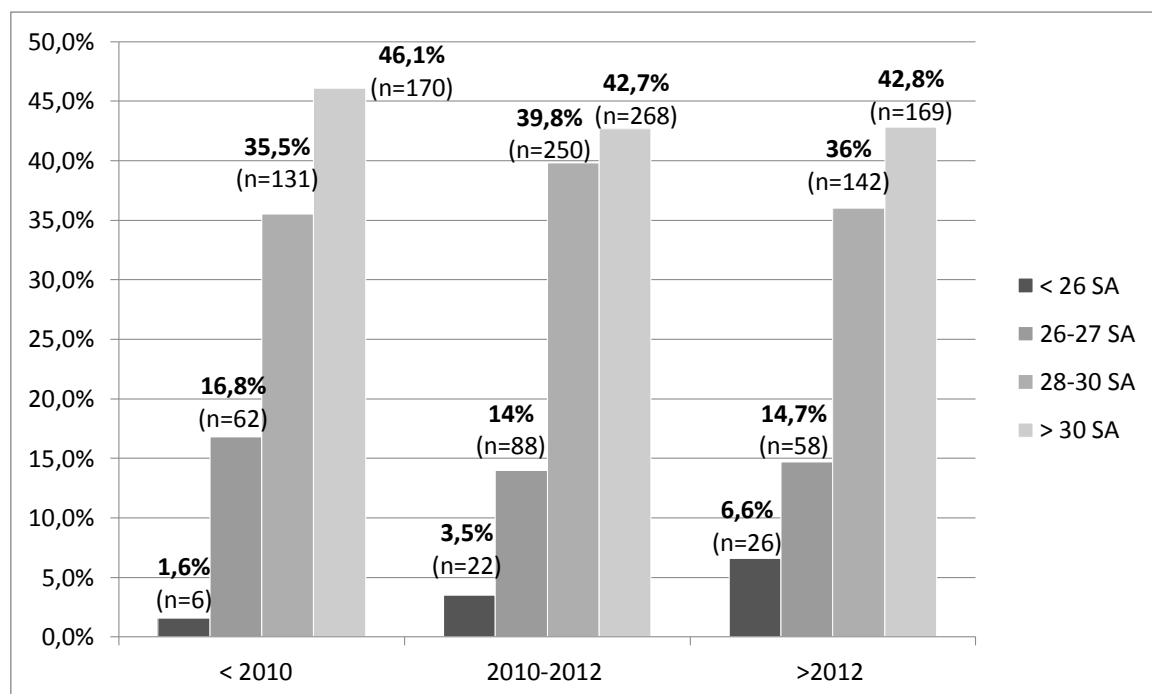


Figure 11 : Evolution du nombre de naissances par terme et par année

Le nombre de naissances « outborn » tous termes confondus était stable au cours du temps (taux moyen de 13,4% de naissance outborn (187/1392, $p=0.57$)). Le mode d'accouchement (voie basse ou césarienne) ne variait pas significativement au cours des années ($p=0.43$).

Le taux d'enfants nés avec un retard de croissance ou macrosomes était stable également ($p=0,5$ et $p=0,6$ respectivement).

En ce qui concerne l'utilisation de la corticothérapie anténatale, son taux a augmenté de façon significative entre 2008 et 2014 pour les cures complètes : 50,1% (185/369) avant 2010, 67,4% (423/628) entre 2010 et 2012 et 72,7% (287/395) de 2013 à 2014 ($p<0.0001$). Le taux

de corticothérapie toutes cures confondues (cures complètes et incomplètes) n'a par contre pas varié de façon significative au cours du temps ($p=0,13$).

Entre 2008 et 2014, on observait une augmentation significative de son utilisation (toutes cures confondues) pour les enfants nés avant 26 SA ($p=0,006$) et après 30 SA ($p=0,02$) entre 2008 et 2014. Entre les deux, les taux sont restés stables ($p=0,2$ entre 26 SA et 27 SA et $p=0,7$ entre 28 SA et 30 SA) (figure 12).

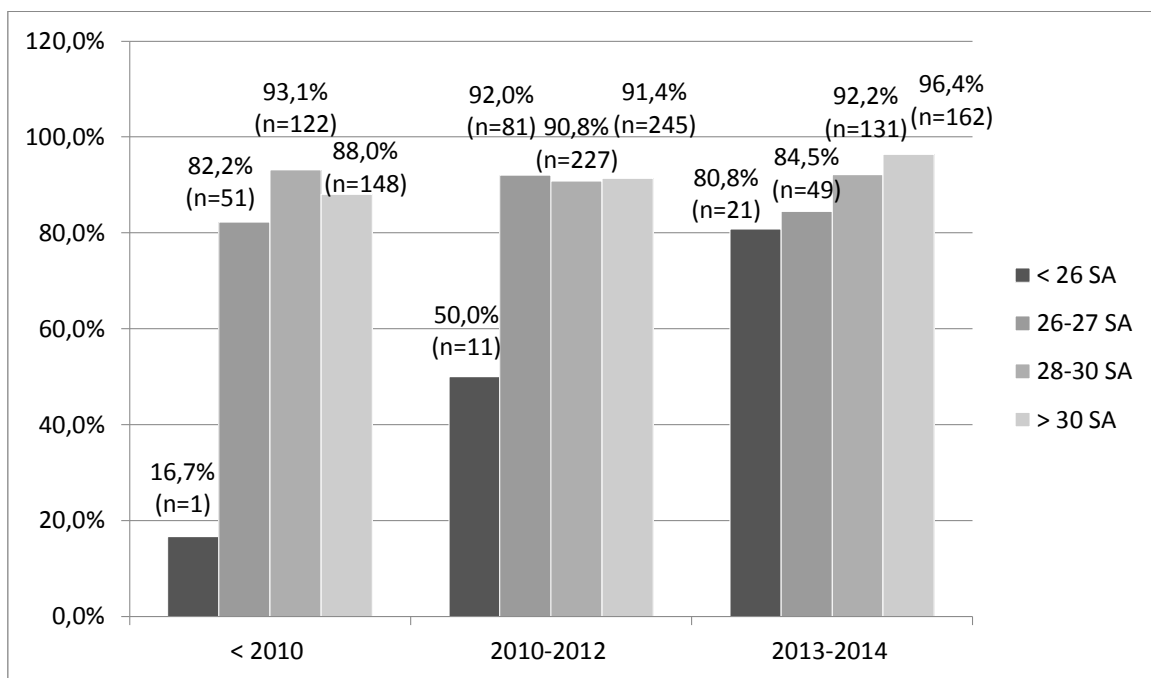


Figure 12 : Evolution de la corticothérapie anténatale en fonction du terme

La mortalité au cours des années n'a pas varié de façon significative : 6,8% de décès avant 2010 (25/369), 6,8% entre 2010 et 2012 (43/628) et 8,9% (35/395) après 2012 ($p=0,42$).

2.2 Complication respiratoire aiguë et chronique

Nous avons cherché à étudier l'évolution des DR en fonction des années et leur prise en charge. Les résultats sont détaillés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Evolution des détresses respiratoires en fonction des années de naissance

	< 2010	2010-2012	2013-2014	p
Détresse respiratoire n/N (%)	345/369 (93,5)	586/628 (93,3)	374/395 (94,7)	0,66
Intubation <H48 n/N (%)	206/369 (55,8)	329/628 (52,4)	184/395 (46,6)	0,03
CPAP<H48 n/N (%)	121/369 (32,8)	221/628 (35,2)	173/395 (43,8)	0,003
MMH n/N (%)	185/369 (50,1)	287/628 (45,7)	189/395 (47,8)	0,39
certaine	170/185 (46,1)	248/287 (39,5)	154/189 (39,0)	0,07
probable	15/185 (4,1)	39/287 (6,2)	35/189 (8,9)	0,02
Trouble de résorption n/N (%)	147/369 (39,8)	284/628 (45,2)	173/395 (43,5)	0,20
DBP J28 n/N (%)	89/369 (24,1)	170/628 (27,1)	121/395 (30,6)	0,14
DBP AC36 n/N (%)	46/369 (12,5)	103/628 (16,4)	71/395 (18,0)	0,10

DBP : dysplasie broncho-pulmonaire ; CPAP : continuous positive air pressure ; MMH : maladie des membranes hyalines

Le taux de DR était stable entre 2008 et 2014 (p=0,66). Le nombre de MMH certaines a diminué de façon non significative au cours des années. En revanche, le taux de MMH probables a augmenté de façon significative (p=0,02). Le taux de trouble de résorption restait stable (p=0,2).

Le taux d'intubation avant 48 heures de vie a diminué de façon significative au profit d'une prise en charge par ventilation non invasive.

Le nombre d'évolution vers une dysplasie broncho-pulmonaire augmente de façon non significative depuis 2008, que ce soit à J28 ou à 36 SA d'AC.

Nous avons également étudié l'évolution du taux d'intubation et de CPAP en fonction du terme et de l'année de naissance (tableau 7).

Tableau 7 : Evolution de la prise en charge des détresses respiratoires entre 2008 et 2014

	2008-2009 n/N (%)	2010-2012 n/N (%)	2013-2014 n/N (%)	p
Intubation SdN				
< 26	6/6 (100)	20/22 (90,9)	24/26 (92,3)	0,750
26-27	61/62 (98,3)	85/88 (96,6)	50/58 (86,2)	0,008
28-30	80/131 (61,1)	145/250 (58,4)	70/142 (49,3)	0,106
>30	44/170 (25,9)	50/268 (18,7)	21/169 (12,4)	0,007
CPAP SdN				
< 26	0/6 (0)	1/22 (4,5)	1/26 (3,8)	0,871
26-27	0/62 (0)	3/88 (3,4)	5/58 (8,6)	0,047
28-30	33/131 (25,2)	69/250 (27,6)	54/142 (38,0)	0,039
>30	74/170 (43,5)	109/268 (40,7)	83/169 (49,1)	0,222
Intubation < H48				
< 26	6/6 (100)	20/22 (90,9)	24/26 (92,3)	0,750
26-27	61/62 (98,3)	86/88 (97,7)	54/58 (93,1)	0,209
28-30	85/131 (64,9)	161/250 (64,4)	80/142 (56,3)	0,224
>30	54/170 (31,8)	62/268 (23,1)	26/169 (15,4)	0,002
CPAP < H48				
< 26	0/6 (0)	1/22 (4,5)	2/26 (7,7)	0,733
26-27	0/62 (0)	2/88 (2,3)	3/58 (5,2)	0,180
28-30	36/131 (27,5)	70/250 (28,0)	51/142 (35,9)	0,198
>30	85/170 (50,0)	148/268 (55,2)	117/169 (69,2)	0,001

CPAP : continuous positive airway pressure ; H48 : à 48 heures de vie ; SdN : en salle de naissance

On a observé une diminution significative du taux d'intubation en salle de naissance entre 2008 et 2014 chez les enfants nés entre 26 SA et 27 SA et ceux nés après 30 SA, une diminution non significative chez les enfants nés entre 28 et 30 SA. Pour ceux nés avant 26 SA, ce taux était stable.

Concernant la ventilation par CPAP en salle de naissance, son utilisation était significativement augmentée au cours des années chez les enfants nés entre 26 SA et 30 SA mais était stable pour les enfants nés avant 26 SA et après 30 SA.

Le nombre d'intubation avant 48 heures de vie diminuait significativement chez les enfants nés à plus de 30 SA au profit d'une ventilation par CPAP entre 2008 et 2014. Il y avait une diminution non significative du taux d'intubation avant 48 heures de vie chez les enfants nés entre 26 et 30 SA avec également une augmentation de la ventilation par CPAP de façon non significative.

DISCUSSION

1. Principaux résultats

Cette étude rétrospective sur 7 ans nous a permis d'analyser la prévalence, l'évolution et la prise en charge des détresses respiratoires immédiates chez 1392 enfants nés grands prématurés au CHU de Rouen.

Le taux global de naissance prématurée avant 33 SA est resté stable entre 2008 et 2014 avec en moyenne 198 naissances par an. En revanche, le taux d'enfants de moins de 26 SA hospitalisés dans notre service a significativement augmenté. Quatre-vingt-treize virgule sept pour cent des enfants grands prématurés ont présenté une détresse respiratoire à la naissance.

Concernant la prise en charge anténatale, 89,7% des patients de notre cohorte ont bénéficié d'une corticothérapie anténatale dont 71,7% avec une cure complète. Ce taux a augmenté au fur et à mesure des années, notamment pour les enfants nés avant 26 SA.

Quatre-vingt-quatorze pour cent des patients ont été réanimés en salle de naissance : 55,1% des enfants présentant une détresse respiratoire précoce ont été intubés avant 48 heures de vie et 39,5% ont été ventilés par CPAP. Le taux d'intubation précoce a diminué au cours des années au profit d'une prise en charge par ventilation non invasive. Parmi les causes de détresse respiratoire, 46,3% étaient dues à un trouble de résorption et 50,6% à une MMH. Le taux de MMH était stable au cours des années.

L'évolution était marquée par le développement d'une DBP pour 27,3% des patients de notre cohorte à 28 jours de vie et 15,8% à 36 SA d'âge corrigé. On note une augmentation non significative de ce taux au cours des années.

Sept virgule quatre pour cent des patients sont décédés. Le taux de mortalité était stable entre 2008 et 2014. Les décès étaient liés à une cause respiratoire dans une majorité des cas.

2. Validité interne

Il s'agit d'une étude monocentrique rétrospective à partir d'un recueil standardisé et informatisé. Le dossier de recueil est identique pour tous les patients et le remplissage se fait par les médecins du service.

Nous avons réalisé cette étude pour analyser l'évolution et la prise en charge des détresses respiratoires immédiates de l'enfant grand prématuré au CHU de Rouen. En effet, les

pratiques de prise en charge thérapeutique des détresses respiratoires évoluent rapidement et le terme limite de réanimation a reculé avec la prise en charge d'enfants prématurissimes (dès 24 SA). Il nous paraissait donc intéressant d'évaluer à l'échelle de notre centre ces données afin de mieux connaître nos pratiques et d'améliorer la prise en charge des enfants grands prématurés.

Notre population est représentative car deux tiers des enfants de la région naissant avant 33 SA sont hospitalisés initialement dans le service de pédiatrie néonatale et de réanimation du CHU de Rouen, ce qui permet d'avoir des résultats pertinents sur une cohorte de grande taille. En revanche, nous avons uniquement inclus les enfants nés vivants et exclus ceux qui sont décédés en salle de naissance. Certaines études prennent aussi en compte les enfants mort-nés, ce qui explique certains de nos résultats.

Les données recueillies dans le dossier informatisé de l'enfant sont nombreuses. Nous nous sommes limités à l'analyse des données concernant les détresses respiratoires en fonction des groupes de terme et au cours du temps afin de mieux cibler l'objectif de l'étude.

Notre étude s'expose à un biais de classification dans la mesure où plusieurs médecins investigateurs intervenaient dans le classement initial des données sur la console informatique, et certaines données ont pu être mal classées, manquantes ou imprécises. Pour limiter le retentissement de ce biais, toutes les données, imprécises ou incohérentes, ont été vérifiées directement dans le dossier médical. De la même façon, l'évaluation de la trophicité a été recalculée manuellement pour chaque enfant selon les courbes AUDIPOG, afin d'homogénéiser notre cohorte et limiter ce biais de classement.

Notre étude était axée sur la MMH et le trouble de résorption qui sont les 2 pathologies respiratoires les plus fréquentes chez les grands prématurés. Il existe cependant d'autres causes de détresses respiratoires, plus fréquemment retrouvées chez le nouveau-né à terme, qui sont non détaillées ici.

Nous nous sommes également confrontés aux limites de la description clinique de la MMH avec un certain niveau de subjectivité pour le diagnostic des MMH probables. En effet, la définition est physiopathologique et de ce fait non vérifiable en pratique. La définition clinique admise recoupe l'aspect radiographique du poumon et la présentation clinique avec un besoin croissant en oxygène, associée à la nécessité d'instiller du surfactant exogène à l'enfant pour pallier au déficit physiologique dû à la prématurité (10,13,15). Nous avons

préférent classer les MMH en 2 groupes (MMH certaines et MMH probables, cf patients et méthodes) afin de ne pas méconnaître une partie de notre cohorte qui avait réellement une MMH bien qu'elle n'ait pas reçu de surfactant exogène à la naissance. A l'inverse, il se peut qu'une partie des MMH certaines soit surestimée dans la mesure où, il y a quelques années, le surfactant était parfois administré de façon systématique à visée prophylactique chez les prématurissimes. Cependant, ce biais est commun à toutes les études sur les MMH et ne pénalise pas notre étude concernant sa validité externe et la comparaison avec la littérature.

3. Validité externe

Notre cohorte comprenait 1392 patients dont le terme allait de 23 SA à 32 SA + 6 jours. Le taux global de naissance prématurée avant 33 SA est resté stable entre 2008 et 2014 avec en moyenne 198 naissances par an. En revanche, le taux d'enfants de moins de 26 SA hospitalisés dans notre service a augmenté significativement. Le terme de naissance moyen était de 29,6 +/- 2,1 SA et le poids de naissance moyen de 1337 +/- 403 g. Ceux-ci sont restés stables entre 2008 et 2014.

Les caractéristiques démographiques de notre population étaient cohérentes avec les caractéristiques de population décrites dans la littérature (6,34).

Le taux de RCIU était de 11,4% dans notre étude, ce qui représentait entre 10 et 15% de la population de chaque sous-groupe de terme à partir de 26 SA. Chez les moins de 26 SA, seuls 1,8% étaient nés avec un RCIU. Dans une étude sur la grande prématurité et le faible poids de naissance, Lapeyre et coll. retrouve un taux de RCIU de 13% chez les moins de 32 SA. Ce taux était également plus important pour les plus de 27 SA que pour les 23-26 SA (15-20% contre moins de 5%) (35).

Trente et un virgule cinq pour cent des patients de notre population étaient issus de grossesses multiples (204 grossesses gémellaires et 10 grossesses triples). Le risque de naissance prématurée est 8 fois plus élevée pour les grossesses multiples que pour les grossesses uniques (5,5% de naissance avant 37 SA parmi les singletons contre 42% parmi les grossesses multiples en 2008-2010 en France) ce qui explique le taux élevé de grossesses multiples dans notre population (2). Ce taux est comparable à celui retrouvé dans la littérature. Dans l'étude Epipage 2, le pourcentage de jumeaux et triplés était de 32 % pour les patients nés entre 22 SA et 31 SA et 37% pour ceux nés entre 32 SA et 34 SA (6).

Les naissances outborn concernaient 13,4% des patients. Ce taux était stable au fil du temps. Ces naissances étaient significativement plus fréquentes chez les enfants nés avant 26 SA (27,8%) par rapport à ceux nés à partir de 26 SA (7,7 à 14,8% de chaque sous-groupe de terme de naissance entre 26 SA et 33SA). Ce taux est légèrement supérieur à ceux retrouvés dans la littérature pour les moins de 26 SA puisque dans l'étude Epipage 2, 79% des enfants nés vivants entre 22 et 26 SA étaient nés en maternité de niveau 3. En revanche, nous avons globalement les mêmes résultats pour les plus de 26 SA : 87,7% des naissances en maternité de niveau 3 dans notre étude contre 85% dans l'étude Epipage 2 pour les 27-31 SA (36). Ces différences peuvent s'expliquer par les variations régionales avec notamment des recommandations et des pratiques différentes en terme de prise en charge des enfants nés prématurissimes et donc des consignes de transfert *in utero* différentes pour les tous petits termes. La variabilité de l'offre de soins inter-régionale intervient également avec, pour certaines régions, des distances très importantes à parcourir par les femmes enceintes pour avoir accès à un centre de niveau 3.

Ce taux de naissances outborn avait un impact sur le risque de développement d'une MMH certaine puisque 56,1% des enfants nés hors du CHU en développaient une contre 38,7% de ceux nés au CHU. Certaines maternités, notamment celles de niveau 1, n'ont pas forcément une ventilation adaptée disponible immédiatement. Cela peut expliquer pourquoi des enfants qui n'auraient pas forcément eu de surfactant au CHU si une ventilation par CPAP avait été débutée précocement, en aient eu à l'arrivée au CHU car les alvéoles s'étaient « dérecrutées ».

Un peu plus de la moitié des enfants grands prématurés sont nés par césarienne (52,5%) et près de la moitié pour ceux nés avant 26 SA (46,3%). Dans l'étude Epipage 2, le pourcentage global de césarienne était plus élevé (60,7%) mais celui pour les enfants de moins de 27 SA plus faible avec 37% de naissances par césarienne (6). Ces différences peuvent s'expliquer par un taux de césarienne variable selon les centres en France (le nôtre se situant plutôt en dessous de la moyenne) et le fait que seules les naissances vivantes étaient comptabilisées dans notre étude contrairement à celles de l'étude Epipage 2.

La corticothérapie anténatale est indiquée chez toute femme à risque imminent d'accouchement prématuré avant 34 SA (37). Dans notre population, 89,7% des patients avaient bénéficié d'une corticothérapie anténatale, dont 71,7% avaient eu une cure complète. Le taux de corticothérapie anténatale était significativement plus élevé chez les enfants nés à partir de 26 SA (91,1%) par rapport aux enfants nés avant 26 SA (61,1%). C'est ce que l'on

retrouve globalement dans la littérature, notamment à l'échelle nationale dans l'étude Epipage 2, où 65% des enfants nés entre 22 et 26 SA et 84% des enfants nés entre 27 et 31 SA avaient bénéficié d'une corticothérapie anténatale (6).

Le taux global de corticothérapie anténatale était stable au cours des années. Les cures de corticoïdes complètes (2 doses) augmentaient par contre significativement, ce qui montre l'évolution des pratiques avec une mobilisation des équipes pour anticiper ces naissances prématurées quand c'est possible. De la même façon, elle augmentait significativement chez les enfants nés avant 26 SA et après 30 SA, reflétant l'augmentation de la prise en charge des enfants nés avant 26 SA.

La corticothérapie anténatale permettait de baisser significativement le taux de MMH, y compris en cas de cure incomplète, en accord avec la littérature. L'efficacité des corticoïdes administrés à la mère en anténatal est effectivement maintenant bien démontrée avec une diminution de la morbidité et de la mortalité des enfants prématurés (8,38). Dans notre étude, le taux de MMH était stable au cours des années comme le taux de corticothérapie anténatale. Cependant, d'autres facteurs interviennent comme la prise en charge de plus en plus précoce des enfants prématurissimes plus à risque de développer une MMH.

Pour les enfants ayant reçu une cure incomplète de corticoïdes, la littérature retrouve un bénéfice du traitement variable. Elimian et coll. en 2003 a comparé les effets d'une dose unique de 12 mg de bétaméthasone à l'absence de corticothérapie anténatale chez une cohorte d'enfants prématurés de moins de 34 SA et ont trouvé une diminution du taux d'hémorragie intraventriculaire et de mortalité en cas de corticothérapie sans différence significative entre les deux groupes concernant la morbidité respiratoire (recours à l'instillation endotrachéale de surfactant exogène, apparition d'une MMH ou d'une DBP) (39). Une autre étude réalisée en 2005 par Costa et coll. ne retrouvait pas de différence significative entre les enfants nés entre 25 et 34 SA ayant reçu une cure incomplète de corticoïdes et les enfants non traités en terme de survie, de morbidité néonatale (respiratoire, infectieuse et neurologique), de recours à la ventilation mécanique ou d'oxygénothérapie. Cependant, lorsqu'il analysait les données par sous-groupe de terme de naissance, une seule injection de corticoïdes était bénéfique pour les très grands prématurés nés avant 28 SA avec une diminution significative du nombre d'intubation en salle de naissance, de traitement par surfactant, de durée de ventilation et d'oxygénothérapie (40).

Notre étude retrouvait un taux de mortalité de 7,4% parmi les grands prématurés. Ce taux était stable dans le temps. En effet, le bénéfice de l'amélioration des techniques de réanimation est limité par le recul des termes des enfants pris en charge.

Le taux de survie dépendait de l'âge gestationnel : 55,6% avant 26 SA, 78,8% à 26 et 27 SA, 95,2% entre 28 et 30 SA et 98,3% entre 31 et 33 SA. Nos taux sont comparables à ceux retrouvés à l'échelle nationale. En France en 2011, l'étude Epipage 2 observait un taux de survie de 17% pour les extrêmes prématurés entre 22 et 24 SA, 69% à 25-26 SA, 86% à 27-28 SA, 96% à 29-31 SA et 98% à 32-34SA. Si on compare ces chiffres à ceux de l'étude Epipage 1 réalisée en 1997, les taux étaient similaires pour les enfants nés avant 25 SA et ceux nés à 32-34 SA (15% et 98% respectivement) mais augmentaient d'environ 10 % pour ceux nés entre 25 et 31 SA : 53% de survie en 1997 à 25-26 SA, 75% à 27-28 SA et 93% à 29-31 SA (6).

La survie diffère en fonction des pays : les études Express en Suède (41) et Epicure en Angleterre (42) montrent des taux de survie de 10% et 2% respectivement à 22 SA, 52% et 19% à 23SA, 67% et 40% à 24 SA, 81% et 66% à 25 SA et 85% et 77% à 26 SA (6). Ces taux sont donc sensiblement plus élevés que ceux observés en France avec l'étude Epipage 2 et notamment dans notre étude, illustrant les différences de pratiques de prise en charge aux âges extrêmes.

En effet, la probabilité de survie sans incapacité importante diminue avec l'âge gestationnel. Actuellement en France, la « zone grise » (période de la gestation correspondant, en cas de naissance, à une incertitude majeure sur le pronostic) correspond aux naissances à 24 ou 25 SA (43). Les décisions sont prises au nom du meilleur intérêt de l'enfant, en partenariat avec les futurs parents, en fonction de l'âge gestationnel et des autres facteurs pronostiques (trophicité, sexe, corticothérapie anténatale, naissance en centre de niveau 3). Au-delà de 25 SA, les soins de réanimation doivent être entrepris en règle générale pour que l'enfant vive. En deçà de 24 SA, les soins de confort pour accompagner l'enfant sont la seule option envisagée en France (43,44). Au CHU de Rouen, les mêmes recommandations sont suivies et les enfants ne sont réanimés qu'à partir de 25 SA. Les enfants de plus petit âge gestationnel sont réanimés après évaluation des risques, du terrain sous-jacent et du milieu familial. Les pratiques ont évolué dans notre centre entre 2008 et 2014 avec un recul du terme limite de prise en charge.

Dans notre étude, 93,7% des enfants nés grands prématurés avaient une détresse respiratoire immédiate c'est-à-dire dans les 48 premières heures de vie. Cinquante et un virgule six pour cent des patients étaient intubés (soit 55,1% des enfants ayant fait une détresse respiratoire) et 37% nécessitaient de la ventilation non invasive par CPAP. Certains patients auraient donc eu une détresse respiratoire sans nécessité de ventilation invasive ou non invasive. La détresse respiratoire a probablement été très transitoire, ne nécessitant qu'un peu de ventilation manuelle par Néopuff® en salle de naissance ou une intubation très brève avec extubation très rapide en salle de naissance.

L'analyse des données au cours des années montrait un taux stable de détresse respiratoire immédiate chez les grands prématurés.

En ce qui concerne les causes des détresses respiratoires immédiates, 46,3% étaient dues à un trouble de résorption et 50,6% à une MMH. La MMH était l'étiologie la plus fréquente de détresse respiratoire survenant chez les enfants nés avant 30 SA.

Dans la littérature, les taux de MMH sont variables. Lopez et coll. décrivent plus de 80% de MMH chez les enfants de moins de 28 SA et 10,5% chez ceux nés à 34 SA (45). Dans une autre étude réalisée par Espagne et coll. en 2002, 52,7% des enfants nés entre 24 SA et 35 SA développaient une MMH (29), tandis que dans celle de Saianda et coll. en 2010, 40% des prématurés nés entre 27 SA et 30 SA avaient eu une MMH (46). Les taux retrouvés dans notre étude semblent donc être cohérents avec ceux de la littérature.

Le taux de MMH était stable dans le temps mais le pourcentage de MMH probable augmentait aux dépens des MMH certaines. Cela est probablement un reflet des modifications des pratiques depuis quelques années avec la diminution de l'administration du surfactant en systématique chez les enfants nés prématurissimes.

Dans notre population, du surfactant exogène avait été administré chez 43,8% des patients ayant eu une détresse respiratoire, soit 80% des patients intubés, ce taux étant nettement plus élevé chez les enfants nés avant 28 SA (93,1%). Nos taux d'administration du surfactant sont légèrement inférieurs à ceux retrouvés dans la littérature, probablement en rapport avec la tendance actuelle visant à diminuer son administration en systématique. Ainsi dans la cohorte Epipage 2, plus de 95% des enfants nés entre 24 SA et 26 SA, 59% des enfants nés entre 27 SA et 31 SA et 13% des enfants nés entre 32 SA et 34 SA en avaient bénéficié (6). Le taux d'intubation en salle de naissance ou avant 48 heures de vie était également significativement

plus élevé chez les enfants ayant eu une MMH, ce qui est cohérent puisque les formes les plus sévères de MMH nécessitent l'administration endo-trachéale de surfactant.

Dans la littérature, les études cliniques sur la prise en charge thérapeutique de la MMH ne sont pas uniformes. Une étude multicentrique américaine réalisée sur 1340 patients entre 2002 et 2004, près de 90% des enfants nés avant 28 SA étaient ventilés mécaniquement une journée et recevaient du surfactant (47). Une étude scandinave en 1999 avaient montré que seuls 42% des enfants nés avant 30 SA recevaient du surfactant, que 94% des enfants étaient initialement ventilés par CPAP et que seuls 30% avaient nécessité une ventilation mécanique dans les 7 jours (48). Dans une autre étude réalisée à l'université de Columbia en 2005, la ventilation non invasive initiale par CPAP en salle de naissance était utilisée avec succès (sans nécessité ultérieure de surfactant exogène ni de ventilation mécanique jusqu'à 3 jours de vie) pour 76% des enfants nés à 26-28 SA (49). Enfin, Dunn et coll. rapportent dans une étude multicentrique réalisée sur 648 enfants nés entre 26 et 29 SA en 2015, que seuls 15% des patients ventilés par CPAP seule ont nécessité un rattrapage par surfactant (50). Plusieurs études récentes concluent à un bénéfice de l'utilisation précoce d'une ventilation en pression positive par CPAP en alternative à l'intubation avec instillation de surfactant en systématique chez les extrêmes prématurés. Une intubation secondaire avec instillation de surfactant dit « en rescue » est envisagée en fonction de l'évolution. Cela permet d'éviter une intubation qui est associée à la ventilation mécanique à risque de lésions pulmonaires traumatiques, alors qu'une ventilation par CPAP aurait pu suffire (29,30,51).

Ces études montrent que beaucoup d'enfants nés grands prématurés n'ont pas une MMH suffisamment sévère pour nécessiter une ventilation mécanique et du surfactant s'ils sont ventilés rapidement par CPAP à la naissance.

Les effets positifs de la CPAP seraient liés à une diminution du collapsus alvéolaire en prévenant le dérecrutement et l'inhomogénéité de la ventilation, à une amélioration de l'ouverture des voies aériennes supérieures, à une aide inspiratoire et à une diminution du travail ventilatoire (29).

En revanche plusieurs études n'ont pas montré de différence significative concernant le devenir respiratoire chronique (DBP) ou le risque de décès chez les enfants uniquement ventilés par CPAP par rapport à ceux qui étaient intubés et avaient reçu du surfactant exogène (28,50).

Nous avons étudié dans notre population les facteurs favorisant la MMH.

L'incidence de la MMH était inversement proportionnelle à l'âge gestationnel de l'enfant et elle était augmentée en cas de macrosomie. Elle était ainsi retrouvée chez 96,2% des enfants nés avant 28 SA et 58,7% des patients macrosomes. Cela est concordant avec la littérature (52). Nos taux sont cependant plus élevés avant 28 SA que ceux rapportés par Rigourd et coll. Dans cette étude, 78% des prématurés de moins de 28 SA avaient présenté une MMH (52). Dans notre étude, aucune MMH n'avait été décrite chez les enfants nés avant 26 SA ce qui est peu probable devant l'immatunité pulmonaire à ce terme. Cela est vraisemblablement lié au fait qu'une décision de non intubation et de limitation des soins avait été prise chez des enfants nés à 23 SA et 24 SA. D'autre part, on peut se poser la question de l'exhaustivité des données car la définition de la MMH est peu précise. Nous avons décidé de classer tous les enfants ayant reçu du surfactant dans le groupe MMH certaine puisque la définition physiopathologique implique le manque de surfactant dû à la prématurité. Néanmoins cela est contestable car les pratiques ont évolué en néonatalogie au cours des années et certains enfants prématurissimes recevaient du surfactant en prophylaxie de la MMH de façon systématique quel que soit leur adaptation à la vie extra utérine et leur détresse respiratoire. L'utilisation du surfactant en prophylactique n'est plus systématique actuellement et il est instillé en fonction de l'adaptation de l'enfant, de l'intensité de la détresse respiratoire et du niveau d'oxygénodépendance.

De façon concordante avec la littérature, notre étude retrouvait également la mauvaise adaptation à la vie extra-utérine comme facteur de risque de la MMH (13). En revanche, on ne retrouvait pas de différence significative en fonction du sexe dans notre étude tandis que dans la littérature, le sexe féminin semble être un facteur protecteur (10,13).

Dans notre population, 43,4% des patients avaient eu un trouble de résorption. Dans la littérature, les taux de trouble de résorption sont variables. Lopez et coll. décrivent un taux de trouble de résorption de 6,4% chez des patients à 34 SA (45). Dans une autre étude réalisée par Espagne et coll. en 2002, 36,6% des enfants un trouble de résorption entre 25 et 34 SA (29). Il est donc difficile de comparer notre taux avec celui retrouvé dans ces études car les termes décrits ne sont pas les mêmes.

Le taux de trouble de résorption retrouvé était stable au cours des années.

Nous n'avons pas retrouvé de lien significatif entre le mode d'accouchement et l'apparition d'un trouble de résorption. L'ordre de naissance n'avait pas non plus d'influence sur ce

risque. Cela est discordant avec les données de la littérature, puisqu'il est habituellement décrit que le fait de naître par césarienne avant le début du travail favoriserait le taux de trouble de résorption. De même, en cas de grossesse multiple, la naissance en 2^e ou 3^e position augmente le risque de trouble de résorption (10,13,52). Cependant, ces études sont menées chez des nouveau-nés à terme ou faiblement prématurés. Or, il est difficile d'évaluer l'incidence du trouble de résorption chez le grand prématuré car la symptomatologie de la MMH, souvent au premier plan, peut masquer un éventuel trouble de résorption associé (qui va également être traité par la ventilation). Notre taux de trouble de résorption est donc peut-être sous-évalué dans notre population de grands prématurés ce qui expliquerait que nous n'ayons pas trouvé le lien entre la naissance par césarienne ou le rang de naissance et le risque augmenté de trouble de résorption.

Le taux de trouble de résorption était diminué lorsque l'enfant était macrosome ce qui est contraire à la littérature mais dont la raison semble être la même que ci-dessus.

Chez les enfants extrêmes prématurés, la dysplasie broncho pulmonaire est une complication respiratoire chronique fréquente (2). Les taux de dysplasie modérée ou sévère (à 36 SA d'AC) étaient dans les cohortes EPICure 2, Express et le réseau américain NICHD (41,42,53), de 75 à 85% à 23 SA, de 70 à 80% à 24 SA, de 55 à 75% à 25 SA et de 45 à 60% à 26 SA. Les données dans la littérature après 28 SA sont plus rares. La cohorte Epipage 2 retrouvait en France en 2011, 8% de dysplasie broncho-pulmonaire sévère à 36 SA d'âge corrigé chez les 28 SA, 3% chez les 29 SA et moins de 2% chez les 30-31 SA. Aucun cas de dysplasie broncho-pulmonaire n'était décrit chez les enfants nés à 32-34 SA (2).

Dans notre population, les taux de dysplasie broncho-pulmonaire sont loin d'être aussi faibles. L'évolution respiratoire de nos patients était marquée par le développement d'une dysplasie broncho-pulmonaire légère (à 28 jours de vie) pour 27,3% d'entre eux et sévère (à 36 SA d'âge corrigé) pour 15,8% des patients ; avec respectivement 50 % de dysplasie broncho-pulmonaire à 36 SA d'âge corrigé chez les enfants nés à 23-25 SA, 56,7% chez ceux nés à 26-27 SA, 20% à 28-30 SA et 2% à 31-33 SA. Ces variations peuvent en partie s'expliquer par une application hétérogène de la définition en fonction des centres mais également à des protocoles de prise en charge différents. Le taux de dysplasie broncho-pulmonaire à 36 SA en Europe est en revanche plus cohérent avec nos résultats puisqu'il était à 15,8% chez les prématurés de moins de 32 SA avec des variations de 10,5 à 21,8% selon les pays. Le taux moyen de dysplasie broncho-pulmonaire en Ile de France était à 13,8% en 2003 (26,54).

Le risque d'évolution vers une dysplasie broncho-pulmonaire était significativement plus élevé en cas de très petit terme de naissance (moins de 28 SA), d'hypotrophie ou de macrosomie, lorsque le patient avait eu une MMH et lorsqu'il avait été intubé en salle de naissance ou avant 48 heures de vie, ce qui est habituellement reconnu dans la littérature (10,13,55).

La dysplasie broncho-pulmonaire à 36 SA d'âge corrigé est intéressante car elle est mieux corrélée au devenir respiratoire à moyen et long terme de l'enfant. A moyen terme, les enfants les plus sévèrement atteints sont exposés à de nombreuses réhospitalisations pendant les deux premières années de vie. Les causes de réhospitalisation sont souvent en lien avec la morbidité respiratoire (25,27). A long terme, la fonction respiratoire des patients broncho-dysplasiques peut être altérée.

Longtemps considérée comme la conséquence de la prise en charge thérapeutique (notamment la ventilation invasive) des détresses respiratoires néonatales, les progrès réalisés en néonatalogie n'ont pas apporté de diminution spectaculaire de sa fréquence. Cela est probablement lié à l'augmentation du taux de survie des enfants prématurissimes.

Comme nous l'avons vu précédemment pour la prise en charge de la MMH, les pratiques thérapeutiques ont bien évolué au cours des années que ce soit dans la littérature ou dans notre population. En effet, on constate une diminution globale du taux de la ventilation mécanique au profit d'une ventilation non invasive. Cela va avec la volonté de limiter la ventilation mécanique qui favorise l'inflammation pulmonaire et donc la dysplasie broncho-pulmonaire, les lésions glottiques ou trachéales et les épanchements gazeux intrathoraciques (29,56). Cela est particulièrement vrai chez les enfants nés après 30 SA pour lesquels la diminution du taux d'intubation est significative au profit d'une augmentation de la ventilation par CPAP. C'est en effet chez ces enfants qu'il est le plus aisé de diminuer l'intubation avec instillation de surfactant systématique au profit d'une ventilation non invasive. A l'avenir, il pourrait être intéressant d'observer si ces mêmes changements auront pu être réalisés chez les enfants nés à des termes plus précoces.

Plusieurs méthodes dites mini-invasives ont été décrites et utilisées dans cet objectif : la technique « Insure » (séquence rapide d'intubation, instillation de surfactant et extubation avec mise sous pression positive continue, cf annexe 3) a été une des premières méthodes décrites. Néanmoins, l'étude sur l'Insure est contestable et comportait des biais car certains enfants restaient intubés plus longtemps que prévu (18,51,57-59). Plusieurs autres méthodes

ont été décrites pour limiter ce biais en instillant le surfactant sans utiliser de sonde d'intubation. Le concept « Lisa » (Less Invasive Surfactant Administration) utilise une sonde nasogastrique pour administrer le surfactant. Cette méthode semble diminuer le taux de ventilation mécanique et de dysplasie broncho-pulmonaire selon certaines études (57,60). Cependant, il faudrait confirmer ces résultats par des études complémentaires. Les résultats des dernières études cliniques sur ces pratiques ont fait l'objet de nouveaux protocoles au sein du service en 2015 (annexe 4).

Notre étude a donc permis de faire un état des lieux sur les détresses respiratoires immédiates des enfants nés grands prématurés au CHU de Rouen et sur l'évolution des prises en charge précoces. On note déjà une diminution du nombre d'intubation précoce au profit d'une ventilation non invasive de ces enfants, bien que les méthodes dites mini-invasives d'instillation de surfactant ne soient réellement utilisées dans le service de pédiatrie néonatale et de réanimation seulement depuis 2015, après la fin de notre étude.

Devant les nombreux changements et la rapidité d'évolution des pratiques thérapeutiques, la poursuite du suivi des enfants prématurés présentant une détresse respiratoire serait intéressante dans les années à venir. Pour limiter les biais il faudrait structurer l'étude et organiser un recueil prospectif des données. Une étude avant/après pourrait être intéressante devant le développement dans notre service des techniques mini invasives d'instillation du surfactant, notamment sur l'impact de la morbidité respiratoire chronique avec la diminution ou non du taux de dysplasie broncho-pulmonaire.

D'autres efforts sont également à poursuivre dans différents domaines : sensibiliser les équipes et les maternités de la région concernant les transferts in utéro en centre de niveau 3 des femmes enceintes à risque d'accoucher avant 26 SA ou parfaire la prise en charge par corticothérapie anténatale avant 26 SA.

CONCLUSION

Cette étude rétrospective sur 7 ans nous a permis d'analyser la prévalence, l'évolution et la prise en charge des détresses respiratoires immédiates chez 1392 enfants nés grands prématurés au CHU de Rouen.

Les détresses respiratoires sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité en période néonatale. La prise en charge des détresses respiratoires de l'enfant prématuré a beaucoup évolué sur les dernières années avec l'émergence de la ventilation non invasive, y compris pour les enfants prématurissimes, et de nouvelles techniques d'instillation du surfactant.

Dans notre centre, les taux de détresses respiratoires, de maladie des membranes hyalines et de dysplasie broncho-pulmonaire sont restés stables sur les dernières années. Les techniques de prise en charge ventilatoire ont évolué avec une diminution du taux d'intubation précoce au profit d'une ventilation non invasive.

L'émergence des nouvelles méthodes d'instillation de surfactant dites mini-invasives devrait encore faire évoluer les pratiques et pourrait modifier la morbidité respiratoire des enfants prématurés. Il serait donc intéressant de refaire une étude prospective ou avant/après à plus grande échelle afin de conforter nos résultats. Ces études épidémiologiques sont en effet primordiales afin de connaître les pratiques pour améliorer la prise en charge des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Laugier J, Rozé J.C, Siméoni U. Soins aux nouveau-nés. 2e édition. Masson; 2006. 880 p.
2. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. Épidémiologie de la prématurité : prévalence, évolution, devenir des enfants. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* oct 2015;44(8):723-31.
3. Morin M, Arnaud C, Germany L, Vayssiere C. Grande prématurité : évolution de 1994 à 2006. *Gynécologie Obstétrique Fertil.* déc 2012;40(12):746-52.
4. Waszak P, Thébaud B. Développement pulmonaire et cellules souches mésenchymateuses. *Arch Pédiatrie.* juill 2011;18, Supplement 2:S86-91.
5. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* juin 2012;41(4):e1-15.
6. Ancel P.Y., Martin-Marchand L., Groupe EPIPAGE 2. Prématurité : survie, morbidité et évolution entre 1997 et 2011. 43e journées nationales de la société française de médecine périnatale. In Springer; 2013. p. 3-11.
7. Bourbon J. Le développement pulmonaire. In : Dehan M, Micheli JL, editors. *Le poumon du prématuré.* Doin. Paris; 2000. p. 1-13 p.
8. Lacaze-Masmonteil T. Corticothérapie anténatale et accélération de la maturation fœtale. I. Données expérimentales et pharmacologiques. *Arch Pédiatrie.* nov 1996;3(11):1111-7.
9. Bellanger C. Malformations pulmonaires : de l'embryologie à la pathologie. *DESC néonatalogie*;2015.
10. Jarreau PH. Principales détresses respiratoires médicales. In: Gold F, Aujard Y, Dehan M, et al. *Soins intensifs et réanimation du nouveau-né.* 2e édition. Paris: Masson; 2006.13-17 p.
11. Maladie des membranes hyalines [Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.mypacs.net/cases/52980697.html>

12. Maladie des membranes hyalines [Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.atlas-imagerie.fr/cas/maladie-membranes-hyalines.html>
13. Lorotte-Namouni S, Clamadieu C, Jarreau P-H. Détresses respiratoires du nouveau-né (en dehors des malformations et des maladies génétiques ou constitutionnelles). EMC - Pédiatrie. mai 2004;1(2):152-70.
14. Bahadue FL, Soll R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD001456. DOI: 10.1002/14651858.CD001456.pub2.
15. Jobe AH. What is RDS in 2012? Early Hum Dev. mai 2012;88, Supplement 2:S42-4.
16. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. Semin Neonatol. oct 2002;7(5):353-60.
17. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. Pediatrics. janv 2014;133(1):156-63.
18. Chen C-M. Nasal CPAP or INSURE for RDS. Pediatr Neonatol. avr 2015;56(2):75-6.
19. Présentation « Détresses respiratoires et cardiaques du nouveau- né Dr Audrey Dupont Service de réanimation pédiatrique CHU-Lenval 1. » [Internet]. [cité 23 sept 2015]. Disponible sur: <http://slideplayer.fr/slide/1302815>
20. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 1 juin 2001;163(7):1723-9.
21. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. An Update on the Impact of Postnatal Systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm Infants: Effect Modification by Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. J Pediatr. déc 2014;165(6):1258-60.
22. Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CWNL. A Multicenter, Randomized Open Study of Early Corticosteroid Treatment (OSECT) in Preterm Infants With Respiratory Illness: Comparison of Early and Late Treatment and of Dexamethasone and Inhaled Budesonide. Pediatrics. 2 janv 2001;107(2):232-40.

23. Halliday HL. Clinical Trials of Postnatal Corticosteroids: Inhaled and Systemic. *Biol Neonate*. 1999;76(Suppl. 1):29-40.
24. Halliday HL. Postnatal steroids and chronic lung disease in the newborn. *Paediatr Respir Rev*. janv 2004;5, Supplement 1:S245-8.
25. Jarreau P-H, Zana-Taïeb E, Maillard A. La nouvelle dysplasie broncho-pulmonaire: physiopathologie, traitement, prévention. *Arch Pédiatrie*. mai 2015;22(5, Supplement 1):103-4.
26. Hadchouel A, Delacourt C. Dysplasie bronchopulmonaire du nouveau-né prématuré : d'hier à aujourd'hui. *Rev Pneumol Clin*. août 2013;69(4):207-16.
27. Gasior N, David M, Millet V, Reynaud-Gaubert M, Dubus J-C. Devenir respiratoire à l'âge adulte de la prématurité et de la dysplasie bronchopulmonaire. *Rev Mal Respir*. déc 2011;28(10):1329-39.
28. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet J-M, Carlin JB, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 14 févr 2008;358(7):700-8.
29. Espagne S, Hascoët J-M. Ventilation non invasive du prématuré. *Arch Pédiatrie*. oct 2002;9(10):1100-3.
30. Kugelman A. Non invasive ventilation strategy in newborns. *Paediatr Respir Rev*. juill 2013;14, Supplement 2:S20-2.
31. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 1996;25(1):61-70.
32. Apgar V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. *Curr Res Anesth Analg*. août 1953;32(4):260-7.
33. Iliodromiti S, Mackay DF, Smith GCS, Pell JP, Nelson SM. Apgar score and the risk of cause-specific infant mortality: a population-based cohort study. *The Lancet*. 21 nov 2014;384(9956):1749-55.

34. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot A-M, Pinquier D, Marret S. Évolution de la mortalité, de la morbidité et de la prise en charge des grands prématurés dans un centre de niveau III : comparaison des années 2000, 2005 et 2010. *Arch Pédiatrie*. févr 2013;20(2):156-63.
35. Lapeyre D, Klosowski S, Liska A, Zaoui C, Gremillet C, Truffert P. Grands prématurés (< 32 semaines) vs nouveau-nés de très faible poids de naissance (< 1500 grammes) : comparaison de deux cohortes. *Arch Pédiatrie*. mai 2004;11(5):412-6.
36. Fresson J, Martin-Marchand L, le groupe EPIPAGE 2, et al. Lieu de naissance des enfants grands prématurés. 43e journées nationales de la société française de médecine périnatale. In Springer; 2015. p. 28-35.
37. Saizou C, Sachs P, Benhayoun M, Beaufile F. Corticothérapie anténatale : bénéfices et risques. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. févr 2005;34(1, Supplement 1):111-7.
38. Lacaze-Masmonteil T. Corticothérapie anténatale et accélération de la maturation fœtale. II. Résultats des applications cliniques. *Arch Pédiatrie*. nov 1996;3(11):1119-28.
39. Elimian A, Figueroa R, Spitzer AR, Ogburn PL, Wiencek V, Quirk JG. Antenatal corticosteroids: are incomplete courses beneficial? *Obstet Gynecol*. août 2003;102(2):352-5.
40. Costa S, Zecca E, De Luca D, De Carolis MP, Romagnoli C. Efficacy of a single dose of antenatal corticosteroids on morbidity and mortality of preterm infants. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. avr 2007;131(2):154-7.
41. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 3 juin 2009;301(21):2225-33.
42. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012;345:e7976.

43. Moriette G, Rameix S, Azria E, Fournié A, Andrini P, Caeymaex L, et al. Very premature births: Dilemmas and management. Part 1. Outcome of infants born before 28 weeks of postmenstrual age, and definition of a gray zone. *Arch Pédiatrie*. mai 2010;17(5):518-26.
44. Moriette G, Rameix S, Azria E, Fournié A, Andrini P, Caeymaex L, et al. Very premature births: Dilemmas and management. Second part: Ethical aspects and recommendations. *Arch Pédiatrie*. mai 2010;17(5):527-39.
45. Lopez E. Pathologies pulmonaires du nouveau-né prématuré tardif: physiopathologie, prise en charge et prévention. *Arch Pédiatrie*. mai 2015;22(5, Supplement 1):99-100.
46. Saianda A, Fernandes RM, Saldanha J. Early nasal continuous positive airway pressure versus INSURE in VLBW neonates. *Rev Port Pneumol Engl Ed*. sept 2010;16(5):779-95.
47. Laughon M, Allred EN, Bose C, O'Shea TM, Van Marter LJ, Ehrenkranz RA, et al. Patterns of respiratory disease during the first 2 postnatal weeks in extremely premature infants. *Pediatrics*. avr 2009;123(4):1124-31.
48. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. févr 1999;103(2):E24.
49. Ammari A, Suri M, Milisavljevic V, Sahni R, Bateman D, Sanocka U, et al. Variables associated with the early failure of nasal CPAP in very low birth weight infants. *J Pediatr*. sept 2005;147(3):341-7.
50. Dunn MS, Kaempf J, de Klerk A, de Klerk R, Reilly M, Howard D, et al. Randomized trial comparing 3 approaches to the initial respiratory management of preterm neonates. *Pediatrics*. nov 2011;128(5):e1069-76.
51. Speer CP, Sweet DG, Halliday HL. Surfactant therapy: past, present and future. *Early Hum Dev*. juin 2013;89, Supplement 1:S22-4.
52. Rigourd V. Le nouveau-né de moins de 1000g (prematurissime et/ou hypotrophissime). In : Gold F, Aujard Y, Dehan M, et al. *Soins intensifs et réanimation du nouveau-né*. 2e édition. Paris: Masson; 2006. p 233-236.

53. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. sept 2010;126(3):443-56.
54. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. avr 2008;121(4):e936-44.
55. Richard M, Ramful D, Robillard P-Y, Mussard C, Loumouamou Y, Ogier M, et al. Prévalence, gravité et facteurs prédictifs de la dysplasie bronchopulmonaire dans une cohorte ultramarine de grands prématurés. *Arch Pédiatrie*. sept 2013;20(9):928-37.
56. Aguar M, Nuñez A, Cubells E, Cernada M, Dargaville PA, Vento M. Administration of surfactant using less invasive techniques as a part of a non-aggressive paradigm towards preterm infants. *Early Hum Dev*. sept 2014;90, Supplement 2:S57-9.
57. Pladys P, Berneau P, Beuchée A. Modalités non invasives d'instillation du surfactant exogène. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. mai 2015;22(5 Suppl 1):101-2.
58. Nakhshab M, Tajbakhsh M, Khani S, Farhadi R. Comparison of the Effect of Surfactant Administration During Nasal Continuous Positive Airway Pressure with that of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Alone on Complications of Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Study. *Pediatr Neonatol*. avr 2015;56(2):88-94.
59. Dani C, Corsini I, Poggi C. Risk factors for intubation–surfactant–extubation (INSURE) failure and multiple INSURE strategy in preterm infants. *Early Hum Dev*. mars 2012;88, Supplement 1:S3-4.
60. Herting E. Less Invasive Surfactant Administration (LISA) — Ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Hum Dev*. nov 2013;89(11):875-80.

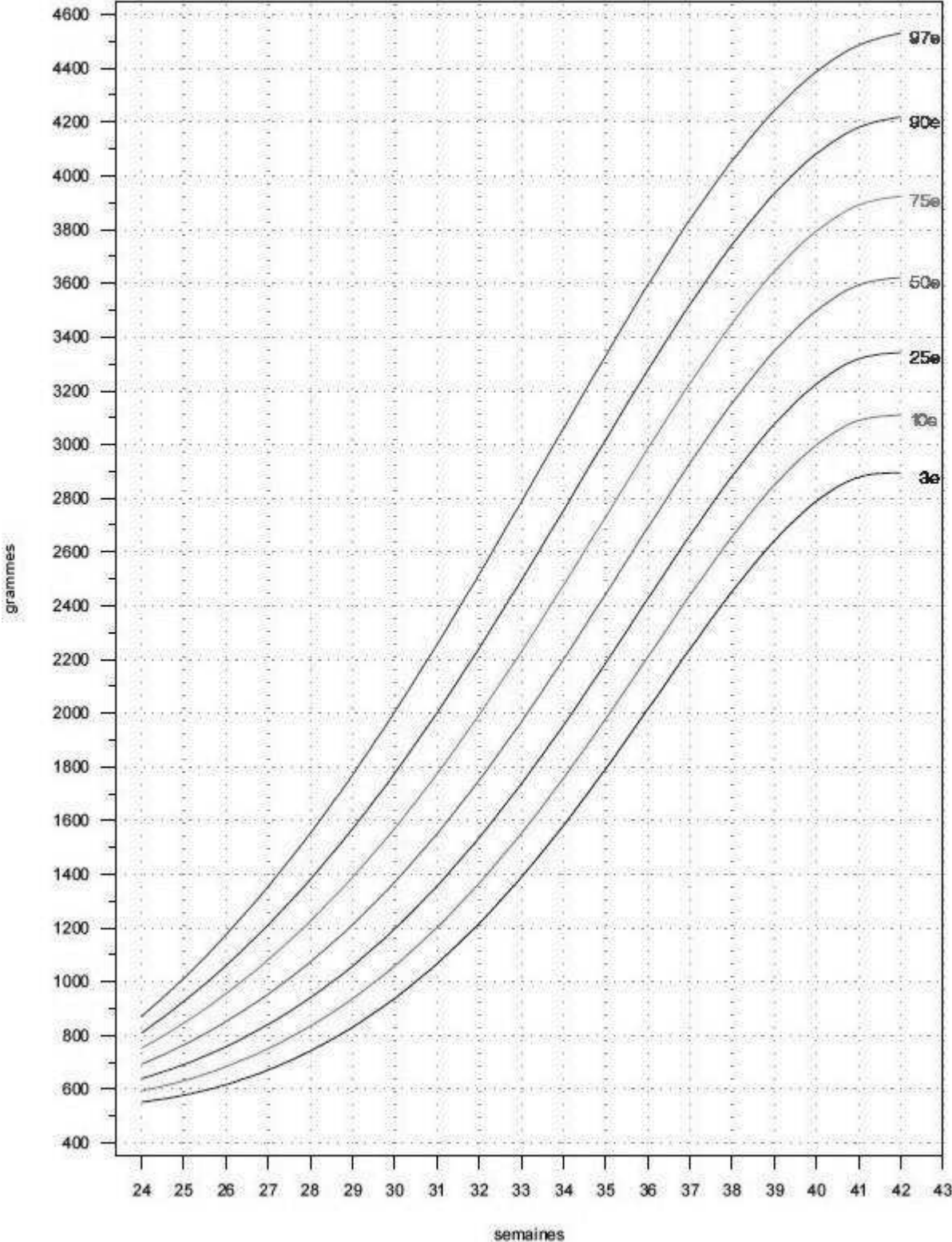
ANNEXES

Annexe 1: Score d'Apgar (32)

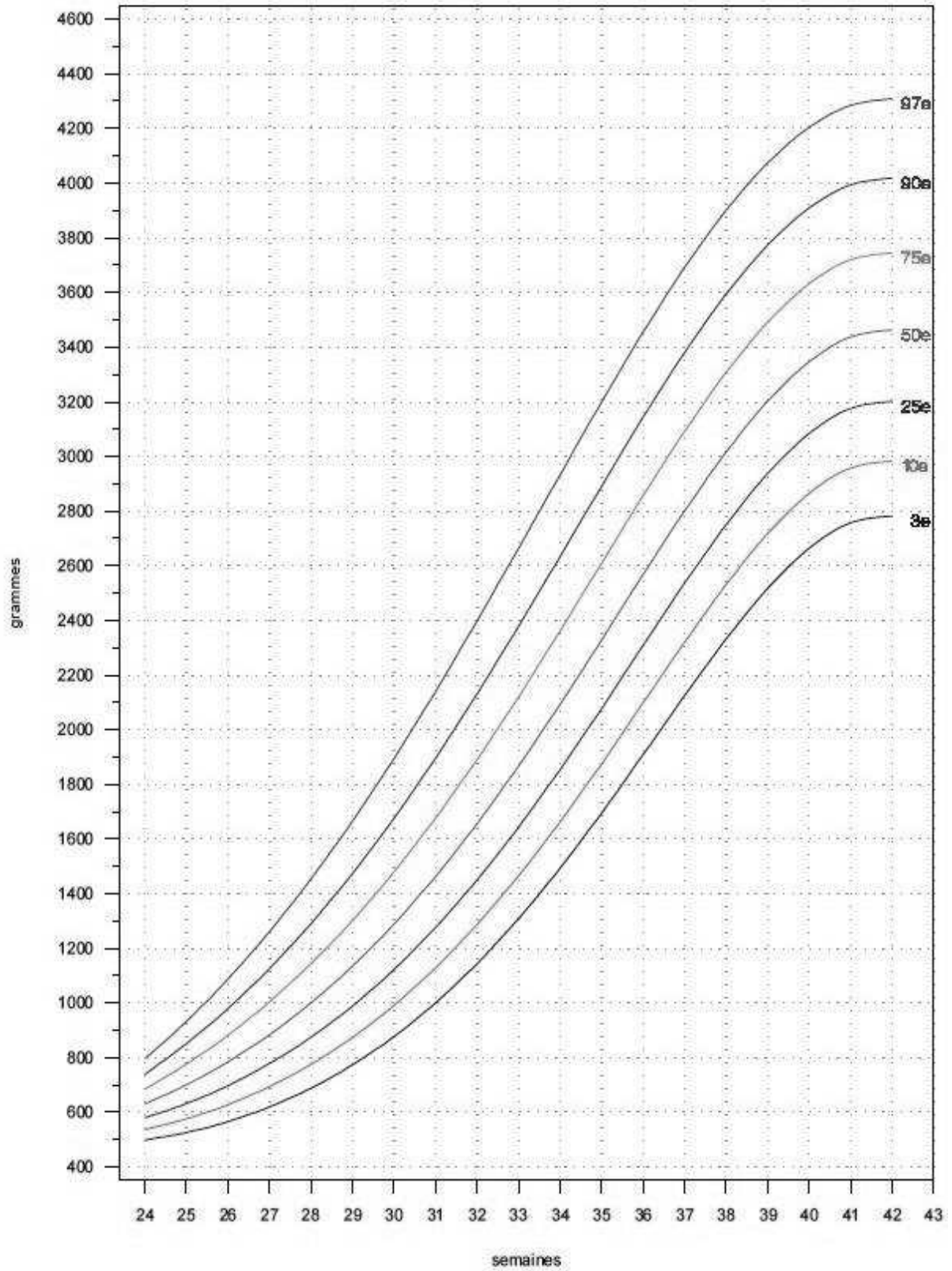
Cotation (ou test) d'APGAR	0	1	2
Coloration de la peau (A)	Cyanose ou pâleur	Corps rose et extrémités cyanosées	Corps complètement rose
Fréquence cardiaque (P)	Inférieure à 80 par min	Entre 80 et 100 par min	Au-dessus de 100 par min
Réactivité (G)	Pas de réponse	Grimaces	Pleurs ou cris
Tonus musculaire (A)	Faible	Flexion d'un ou de deux membres	Membres bien fléchis
Mouvements respiratoires (R)	Absents	Cri faible et respiration irrégulière	Cri vigoureux respiration régulière

Annexe 2 : Courbes de croissance AUDIPOG

POIDS DES GARÇONS



POIDS DES FILLES



Annexe 3 : Exemple de protocole INSURE

1. Enfant conditionné, dans le service de réanimation néonatale (salle de naissance exclue), avec dispositif de VNI adapté (Infant Flow, VS-PEP sur BABYLOG 8000), avec une interface adaptée et une PEP>5cmH2O
2. Désobstruction des voies aériennes supérieures
3. Pose d'une voie d'abord veineuse fiable : VVP, épicroténienne ou KTVO
4. Préparation du matériel : SIT n°2 VYGON avec canal latéral pour instillation du surfactant, lame de laryngoscope adaptée, pince de Magyll, EMMA (EtCO2) déjà installé sur l'ambu, ambu ou NEOTEE ou NEOPUFF, aspiration disponible
 1. SIT n°2 pour éviter les traumatismes trachéaux
 2. Capnographe (EtCO2) pour contrôle du bon positionnement de l'intubation
 3. Ventilation par NEOTEE chez les moins de 28 SA pour meilleur contrôle des pressions
5. Prémédication/induction systématique : associant atropine, kétamine et midazolam à faibles doses afin de permettre la ventilation spontanée rapide soit:
 1. Atropine 10µg/kg IVD renouvelable 1 fois si besoin,
 2. Puis Ketamine 0.5mg/kg IVL 1min et rincer IVL 1min
 3. Puis (systématique) midazolam 25µg/kg IVD renouvelable 1 fois si besoin et si AG>30SA
6. Enfant laissé en CPAP (ou retrait selon la décision de l'opérateur), intubation OROtrachéale (évitant les lésions choanales précoces pour le relais VNI précoce) avec SIT n°2 avec contrôle laryngoscopique (partie noire de la SIT en position trachéale), du repère de sonde (6+poids à la lèvre), auscultation systématique et par EtCO2 (systématique)
 1. puis ventilation sur tube par ambu
 2. puis instillation lente du CUROSURF 200mg/kg avec 1 à 2ml d'air à la fin, en poursuivant la ventilation
 3. puis poursuite de la ventilation sur SIT pour une durée minimale de 5 min
7. Extubation précoce (à considérer à partir de 5 min selon la stabilité respiratoire de l'enfant (SaO2>90%) et le niveau de vigilance avec ventilation spontanée régulière
8. Poursuite ou reprise de la VNI en contrôlant le niveau de PEP>5cmH2O et en baissant rapidement la FiO2 pour maintenir les objectifs de SaO2 (88 ou 90% selon le terme)

Annexe 4 : protocole surfactant au CHU de Rouen

Indications du surfactant dans les 48 premières heures de vie

Prématurés $\leq 27+6$ SA et absence de corticothérapie anténatale : Surfactant systématique en SDN

Prématurés $\leq 27+6$ SA avec corticothérapie anténatale :

- CPAP en salle de naissance
- Surfactant en rescue (dès la salle de naissance ou en réa si **FiO₂ > 30%** (pour une SpO₂ entre 90 et 95%) ou nécessité d'une intubation pour stabilisation ou absence de ventilation efficace en CPAP ou hypercapnie (Ph <7.25 et/ou PCO₂ ≥ 60))

Prématurés ≥ 28 SA :

- CPAP en salle de naissance
- Surfactant en rescue (dès la SDN ou en unité d'hospitalisation si **FiO₂ > 40%** ou nécessité d'une intubation pour stabilisation ou absence de ventilation efficace en CPAP ou hypercapnie (Ph <7.25 et/ou PCO₂ ≥ 60))

Mode d'administration du curosurf :

Privilégier la méthode InSurE ou LISA (choix laissé libre au médecin entre ces 2 méthodes)

Certaines situations peuvent amener à ne pas envisager d'extubation au décours de l'administration du surfactant : pathologie respiratoire d'emblée très sévère, rupture très prématurée des membranes, absence de ventilation spontanée...

Méthode InSurE :

- Intubation, surfactant, extubation immédiate
- Taille de la SIT : SIT N° 2 (impose l'extubation immédiate) ou SIT normale si doute sur la possibilité d'extubation immédiate

Méthode Lisa

- Matériel : Sonde naso-gastrique (6French –50 cm)
- Voie orale (repère de la sonde à poids +6) **ou**
- Voie nasale (repère de la sonde à poids +7)
- Ne pas arrêter la CPAP jusqu'au geste d'exposition pour ne pas compromettre le recrutement
- La CPAP peut être suspendue pendant la mise en place de la sonde dans la trachée

- L'administration de surfactant se fait dès que l'enfant est stabilisé, lentement (sur 1mn). Si l'enfant tousse ou désature, suspendre transitoirement l'administration, retirer la sonde dès la fin de l'administration.
- CPAP systématique lors de l'injection de curosurf (Neopuff +6).
- Prévoir matériel d'intubation éventuellement si difficultés de réalisation technique

Indications d'une 2eme dose de curosurf si malade sous CPAP :

- Mêmes indications que la première dose de surfactant
- H12 après la première dose
- En réa
- Le choix de la méthode InSurE, Lisa ou ventilation après surfactant est laissé au libre arbitre du médecin

RESUME

Les détresses respiratoires sont l'une des principales causes de morbidité et de mortalité néonatale. Elles sont plus fréquentes chez l'enfant prématuré du fait de leur immaturité pulmonaire. Malgré les progrès en réanimation néonatale, leur prévalence reste élevée. Les dernières années ont été marquées par une modification des pratiques avec l'utilisation privilégiée de la ventilation non invasive.

Afin d'évaluer l'impact de ces modifications de pratiques, nous avons réalisé une étude épidémiologique, monocentrique et rétrospective analysant la prévalence, l'évolution et la prise en charge des détresses respiratoires immédiates chez 1392 enfants nés avant 33 SA au CHU de Rouen entre 2008 et 2014.

Le taux de naissance prématurée avant 33 SA est resté stable entre 2008 et 2014. En revanche, le taux d'enfants nés avant 26 SA a augmenté significativement. Quatre-vingt-treize virgule sept pour cent des enfants grands prématurés ont présenté une détresse respiratoire à la naissance. Parmi les causes de détresse respiratoire, 46,3% étaient dues à un trouble de résorption et 50,6% à une MMH. Cinquante-cinq pour cent des enfants ont été intubés avant 48 heures de vie et 39,5% ont été ventilés par CPAP. Quarante-trois virgule huit pour cent des enfants ont eu du surfactant exogène. L'évolution était marquée par le développement d'une dysplasie broncho-pulmonaire pour 15,8% des patients à 36 SA d'âge corrigé. Au cours des années le taux de MMH est resté stable. Le taux d'intubation précoce a diminué au cours du temps au profit d'une ventilation non invasive. Le taux d'évolution vers une dysplasie broncho-pulmonaire est resté stable tout comme la mortalité.

Notre étude a permis de mettre en évidence les modifications de prise en charge respiratoire des grands prématurés dans notre service. Cependant la morbidité respiratoire reste élevée. De nouvelles techniques d'instillation du surfactant dites mini-invasives ont été mises en place sur les derniers mois. Il serait intéressant de compléter cette étude afin d'évaluer le bénéfice de ces méthodes.

Mots-Clés : grande prématurité, épidémiologie, détresses respiratoires immédiates, ventilation, méthodes mini-invasives