



HAL
open science

Dysplasie broncho-pulmonaire chez les grands prématurés à Mayotte : incidence, sévérité et facteurs associés

Léa Faydi

► **To cite this version:**

Léa Faydi. Dysplasie broncho-pulmonaire chez les grands prématurés à Mayotte : incidence, sévérité et facteurs associés. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01534593

HAL Id: dumas-01534593

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01534593v1>

Submitted on 7 Jun 2017

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

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

Université de Bordeaux – Collège des Sciences de la Santé

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

Année 2017

N° 3038

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 19 mai 2017

Par Léa FAYDI

Née le 7 avril 1987 à Nantes

Interne des Hôpitaux de Bordeaux et de l'île de la Réunion

DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE
CHEZ LES GRANDS PRÉMATURÉS À MAYOTTE :
INCIDENCE, SÉVÉRITÉ ET FACTEURS ASSOCIÉS

Sous la direction de

Monsieur le Docteur Duksha RAMFUL

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Bernard GOUYON	Président du jury
Monsieur le Professeur Michael FAYON	Juge
Monsieur le Professeur Peter VON THEOBALD	Juge
Monsieur le Docteur Soumeth ABASSE	Juge
Monsieur le Docteur Duksha RAMFUL	Juge

Rapporteur :

Monsieur le Professeur Pierre-Henri JARREAU

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Au président du jury, Monsieur le Professeur Jean-Bernard GOUYON,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Directeur du Centre d'Etudes Périnatales de l'Océan Indien (CEPOI),
CHU de la Réunion

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, veuillez recevoir mes plus sincères remerciements.

Au rapporteur, Monsieur le Professeur Pierre-Henri JARREAU,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Chef de service de Médecine et Réanimation Néonatales de Port Royal, Hôpital Cochin,
Hôpitaux universitaires Paris Centre, AP-HP

Je vous remercie infiniment d'avoir accepté de lire et de juger ce travail malgré le délai très court. Sans votre aide, je n'aurais pu soutenir ma thèse ce jour. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde considération.

A Monsieur le Professeur Michael FAYON,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Service de pédiatrie, Hôpital des enfants,
CHU de Bordeaux

Je vous remercie très sincèrement de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur Peter VON THEOBALD,

Professeur des Universités, Praticien Hospitalier,
Chef de service de Gynécologie et d'Obstétrique, Hôpital Félix Guyon,
Centre d'Études Périnatales de l'Océan Indien (CEPOI),
Président du Réseau de périnatalité de la Réunion,
CHU de la Réunion

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Soumeth ABASSE,

Praticien Hospitalier,
Chef de service de Néonatalogie,
Centre Hospitalier de Mayotte

Soumeth, je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse malgré la distance. Merci pour les nombreux renseignements que tu m'as fournis sur le fonctionnement du service. Merci de m'avoir donné l'opportunité de prendre de l'autonomie pendant ce semestre mahorais riche en émotions.

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Duksha RAMFUL,

Praticien Hospitalier,
Service de Néonatalogie, Hôpital Félix Guyon,
CHU de la Réunion

Merci d'avoir accepté de m'encadrer pour ce travail et de m'avoir si bien guidée dans la réalisation de cette thèse. Ton aide et tes nombreux conseils m'ont été précieux. Je t'en remercie très sincèrement.

Ainsi qu'au Dr Léa BRUNEAU, pour avoir réalisé les statistiques de ma thèse.

Merci Léa pour ta grande patience et ta disponibilité. Tes nombreuses explications m'ont éclairée sur cette discipline jusqu'alors mystérieuse.

A ma famille,

A mes parents, à votre amour inconditionnel sans lequel je ne serais pas ici aujourd'hui. Merci de m'avoir inculqué toutes ces belles valeurs, de m'avoir donné goût au voyage et à la découverte, de m'avoir appris à me donner les moyens de réaliser mes rêves. Merci pour ces années de silence pendant mes révisions, et vraiment désolée d'avoir été un petit dictateur ! Merci pour votre soutien sans faille qui m'a portée. Je vous aime.

A Clément, mon *bro* adoré. Merci d'avoir été le petit frère parfait, de m'avoir autorisée à jouer à la petite maman avec toi toutes ces années (et d'avoir été si discret pendant mes études !). Malgré la distance qui nous sépare, je sais que nous serons toujours là l'un pour l'autre. Je suis fière de l'homme que tu es devenu. *Love*.

A mes grands-parents. Merci de m'avoir appris à apprécier les petits bonheurs simples de la vie. Merci d'avoir toujours cru en moi. Mamie Colette, tu nous as quittés bien trop vite. Merci de m'avoir donné ta force et le courage d'entreprendre ces longues études. Papi Francis, papi Raymond, je sais que vous me portez un regard bienveillant de là-haut. Mamie Marie, je lis la fierté dans tes yeux. Nos échanges téléphoniques, tes petites lettres et autres attentions me vont toujours droit au cœur. Je t'aime si fort.

A mes nombreux cousins, avec qui je garde les meilleurs souvenirs d'enfance. A mes oncles et tantes. Merci pour tous ces bons moments passés en famille.

A Tristan. Merci pour ces moments magiques passés à tes côtés. Je souhaite qu'ils soient le début d'un grand bonheur. « *Plus qu'hier, moins que demain* »...

A mes plus chères amies,

A Caroline, « ma Caro », mon amie d'enfance, mon amie pour la vie. A nos films, aux Simbous, aux galères de la P1, à la transformation miraculeuse des « Pitoyables » en « Magnifiques » ! Nos moments partagés, bien que devenus trop rares, sont toujours un grand bonheur. Malgré la distance, je sais que rien ne changera.

A Charline, mon acolyte de l'externat. A nos moments révisions... qui n'en étaient finalement pas ! On ne s'entraînait pas toujours vers le haut toutes les deux mais on passait de sacrés bons moments. J'ai l'impression d'avoir trouvé mon double en te rencontrant et je suis très heureuse d'être devenue si proche de toi, d'être ton amie. Je ne te remercierai jamais assez pour tes relectures de ma thèse, tes conseils et ton soutien si bénéfiques.

A mes co-internes de la Réunion, Mayotte et Bordeaux, avec qui j'ai partagé un semestre (ou plus) de galère et de rigolade ! Mention spéciale à :

Anne, mon « petit Gourdo », la plus résistante des co-internes : trois semestres passés ensemble, pour le meilleur et pour le pire (on s'en souviendra de nos moments de solitude en réa et à Mayotte) ! Merci d'avoir été plus qu'une collègue pendant ces quatre années d'internat : une amie, une confidente et une super copine de soirée. A bientôt à Bayonne, les fêtes ne se passeront pas sans nous !

Inès, mon petit rayon de soleil bordelais. Merci de m'avoir remonté le moral à mon arrivée sous la grisaille (même si le choix des films serait à revoir !). Merci pour ces soirées de tout genre toujours très agréables, et pour ces vacances inoubliables au Népal. Je compte bien venir randonner avec toi à Pau !

Marion, ce fut un plaisir de travailler à tes côtés pendant ce premier semestre bordelais. Ta bonne humeur est contagieuse !

Alexandra, débarquée de nulle part au milieu du semestre mahorais (c'est tellement toi ça !). Quel bonheur de travailler avec toi, envers et contre tout ! Au souvenir de nos soirées « BU » à Mayotte et à Paris : c'est fini ! On ferait de sacrées co-chefs ma petite Alex, *think about it* !

Mes co-internes de ce dernier semestre studieux.

Gérald, « Gégé le sage », petit padawan qui a déjà tout d'un grand. Merci pour ton soutien et tes blagues qui m'ont redonné le sourire.

Manon, j'ai enfin trouvé pire râleuse que moi ! Merci de m'avoir aidée à choisir « la » tenue et d'avoir été plus qu'arrangeante pour le planning.

Camille, la pipelette du groupe, tes anecdotes et petites blagues m'ont bien divertie !

Aux internes avec qui j'ai partagé 6 mois de vie mahoraise, merci pour ces magnifiques rencontres et cette belle convivialité. Pensée particulière à :

Juliette, bordelaise découverte à Mayotte. Tous les moments passés à tes côtés ont été un vrai bonheur. Merci « poulette » pour ces beaux souvenirs.

Marine. Merci pour nos superbes voyages au Kenya et en Thaïlande, et pour ton soutien pendant cette période difficile. On se revoit vite, ici ou ailleurs, je sais que l'on se retrouvera.

A toutes les personnes rencontrées au fil de mes années d'internat,
Particulièrement à :

Kévin et Marianne. Mes débuts à la Réunion n'auraient pas été les mêmes sans vous. Je ne vous remercierai jamais assez de votre accueil à Tahiti, vous m'avez fait passer des vacances de rêve. Vous êtes de véritables amis et je sais que nous garderons contact, même en vivant à l'opposé du globe.

Margaux, *best coloc ever* ! Mes 18 mois bordelais n'auraient pas été les mêmes sans toi. J'étais « *tellement* » contente de t'avoir à mes côtés. Merci pour nos soirées « *si moelleuses* » ou complètement déjantées. Avec toi, on ne s'ennuie jamais !

Aux pédiatres qui m'ont fait aimer la néonatalogie et la réanimation, spécialités tant redoutées dont vous m'avez donné une vision humaine. Merci de m'avoir fait bénéficier de vos compétences et de m'avoir tant appris. Merci à l'équipe de réanimation néonatale de St Pierre pour cette entrée en douceur dans le monde des touts petits. Merci à l'équipe de réanimation de St Denis d'avoir confirmé cette vocation au cours de deux semestres. Merci Sylvain de m'offrir l'opportunité de continuer à travailler à vos côtés, je t'en suis extrêmement reconnaissante.

Enfin, merci Lise de m'avoir sauvé la vie en me prêtant « ton vieux mac » quand le mien m'a lâché au moment du rendu de thèse !

TABLE DES MATIÈRES

ABRÉVIATIONS	9
INTRODUCTION	11
1. MAYOTTE, L'EXCEPTION FRANÇAISE	11
1.1. <i>L'île de Mayotte</i>	11
1.2. <i>Contexte socio-économique</i>	12
1.3. <i>Etat sanitaire sur l'île de Mayotte</i>	13
1.3.1. L'offre de soins	13
1.3.2. La périnatalité mahoraise	14
2. LA GRANDE PRÉMATURITÉ	16
2.1. <i>Définition</i>	16
2.2. <i>Etiopathogénie</i>	16
2.2.1. Causes de prématurité	16
2.2.2. Disparités ethniques	17
2.3. <i>Incidence de la prématurité</i>	18
2.3.1. Dans le monde	18
2.3.2. En Europe	19
2.3.3. En France	19
2.3.4. Dans les DOM de l'Océan Indien	19
2.4. <i>Morbimortalité liée à la prématurité</i>	20
2.4.1. Mortalité	20
2.4.2. Morbidités	21
3. LA DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE	23
3.1. <i>Définition</i>	23
3.2. <i>Epidémiologie</i>	25
3.3. <i>Physiopathologie</i>	25
3.3.1. Développement pulmonaire normal	25
3.3.2. Physiopathologie de la nouvelle DBP	26
3.4. <i>Conséquences à moyen et à long terme</i>	30
3.5. <i>Prise en charge</i>	32
3.5.1. Préventive	32
3.5.2. Curative	35
4. JUSTIFICATION DU TRAVAIL	36
MATÉRIEL et MÉTHODES	37
1. Type d'étude	37
2. Protocole de prise en charge néonatale à Mayotte	37
3. Population	39
3.1. <i>Critères d'inclusion</i>	39
3.2. <i>Critères d'exclusion</i>	39
4. Recueil des données	40

5. Définition des variables	41
5.1. <i>Définition de la dysplasie broncho-pulmonaire</i>	41
5.2. <i>Définition des facteurs associés à la DBP</i>	42
5.2.1. Facteurs intrinsèques	42
5.2.2. Facteurs environnementaux	42
5.3. <i>Autres données exploitées</i>	44
5.3.1. Données maternelles	44
5.3.2. Données néonatales	44
6. Analyses statistiques	44
7. Ethique, consentement, anonymat	45
RÉSULTATS	46
1. Caractéristiques de la population étudiée	46
1.1. <i>Population éligible à l'étude</i>	46
1.2. <i>Caractéristiques de la population globale</i>	47
2. Etat des lieux de la dysplasie broncho-pulmonaire à Mayotte	51
2.1. <i>Parmi les survivants à 36 SA d'âge corrigé</i>	51
2.2. <i>Critère composite : décès ou DBP significative</i>	54
3. Facteurs associés à la dysplasie broncho-pulmonaire à Mayotte	56
DISCUSSION	60
1. Apports de l'étude	60
1.1. <i>Incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire</i>	60
1.2. <i>Facteurs de risque de dysplasie broncho-pulmonaire</i>	67
2. Forces et limites de l'étude	73
CONCLUSION	75
BIBLIOGRAPHIE	76
ANNEXES	82
<i>Annexe 1 : Fiche obstétricale de recueil de l'OGPOI</i>	82
<i>Annexe 2 : Fiche néonatale de recueil de l'OGPOI</i>	84
<i>Annexe 3 : Caractéristiques néonatales de la population analysée en fonction de l'âge gestationnel</i>	86
<i>Annexe 4 : Serment d'Hippocrate</i>	87
RÉSUMÉ	88
ABSTRACT	89

ABRÉVIATIONS

AC	Age Corrigé
AG	Age Gestationnel
AME	Aide Médicale d'Etat
AFSSAPS	Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AUDIPOG	Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CIC-EC	Centre d'Investigation Clinique – Epidémiologie Clinique
CHM	Centre Hospitalier de Mayotte
CLIN	Comité de Lutte contre les Infections Nosocomiales
CMU	Couverture Maladie Universelle
CMV	Cytomégalovirus
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRN	Commission Régionale des Naissances
CSSM	Caisse de Sécurité Sociale de Mayotte
DBP	Dysplasie Broncho-Pulmonaire
DOM	Département d'Outre-Mer
ECUN	Entérocolite Ulcéro-Nécrosante
ELBW	Extremely Low Birth Weight
EPIPAGE	Etude Epidémiologique des Petits Ages Gestationnels
EVASAN	Evacuation Sanitaire
FiO2	Fraction inspirée en Oxygène
HIV	Hémorragie Intra-Ventriculaire
HTA	Hypertension Artérielle
HTAP	Hypertension Artérielle Pulmonaire
IMC	Indice de Masse Corporelle
IMF	Infection Materno-Fœtale
IN	Infection Nosocomiale
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSURE	Intubation, Surfactant and Rapid Extubation
IRC	Insuffisance Respiratoire Chronique
LPV	Leucomalacie Péri-Ventriculaire
MAP	Menace d'Accouchement Prématuro

MIN	Mort Inattendue du Nourrisson
MMH	Maladie des Membranes Hyalines
MOSAIC	Model of Organizing Access to Intensive Care for very preterm births
NICHD	National Institute of Child Health & Human Development
OGPOI	Observatoire des Grands Prématurés de l'Océan Indien
OHF	Oscillations à Haute Fréquence
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PaCO ₂	Pression partielle en dioxyde de carbone dans le sang artériel
PAG	Petit poids pour l'Age Gestationnel
PCA	Persistence du Canal Artériel
PEP	Pression Expiratoire Positive
PIP	Pression Inspiratoire Positive
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PN	Poids de Naissance
RCEU	Retard de Croissance Extra-Utérin
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
ROP	Rétinopathie du Prématuré
RPM	Rupture Prématurée des Membranes
SA	Semaines d'Aménorrhée
SFN	Société Française de Néonatalogie
SpO ₂	Saturation Pulsée en Oxygène
REPEMA	Réseau Périnatal à Mayotte
RPM	Rupture Prématurée des Membranes
VACI	Ventilation Assistée Contrôlée Intermittente
VLBW	Very Low Birth Weight
VM	Ventilation Mécanique
VRS	Virus Respiratoire Syncytial

INTRODUCTION

1. MAYOTTE, L'EXCEPTION FRANÇAISE

1.1. L'île de Mayotte



Située dans l'hémisphère sud à 8000 kilomètres de la France, à mi-chemin entre Madagascar et l'Afrique, l'île de Mayotte est un petit archipel volcanique de 374 km² formant la partie orientale de l'archipel des Comores. Mayotte comprend deux îles, Grande-Terre et Petite Terre, et une trentaine de petits îlots parsemés dans l'un des plus vastes lagons coralliens du monde (Figure 1).

Figure 1 : Géographie de l'île de Mayotte. Site gouvernemental Outre Mer.

Le peuple mahorais est une population majoritairement issue d'Afrique Noire, d'origine bantoue. Sa culture swahilie, et la religion musulmane pratiquée par 95% de la population, ont été apportées par les invasions arabes. En 1946, l'archipel des Comores a obtenu le statut de Territoire d'Outre-mer, et ses habitants la nationalité française. Suite au référendum de 1975, alors que les trois autres îles sont devenues indépendantes constituant l'état des Comores, Mayotte a été dotée d'un statut provisoire de Collectivité Territoriale de la République française. Le 29 mars 2009, les Mahorais se sont exprimés à 96% en faveur de la départementalisation. L'île de Mayotte est devenue ainsi le 101^e département français et le 5^e département d'outre-mer le 31 mars 2011, puis la 9^e région ultra périphérique de l'Union Européenne en 2014. Cependant, son intégration dans le droit commun, national et européen, va être très progressive, avec un alignement sur la métropole en termes de santé, de droits sociaux et de développement économique qui s'étalera sur plus de vingt ans (1,2).

1.2. Contexte socio-économique

Lors du dernier recensement de l'INSEE en 2012, Mayotte comptait 212 645 habitants, avec une croissance de 2,7% par an due intégralement à l'excédent de naissances sur les décès (3). La densité y était la plus élevée d'Outre-Mer, avec 569 habitants par km² (4).

Plus de la moitié des mahorais avaient moins de 17 ans et demi, ce qui conférait à Mayotte le statut de plus jeune département français (3).

En 2014, l'espérance de vie à la naissance de la population mahoraise était la plus basse de France : 74,7 ans pour les hommes et 77,9 ans pour les femmes, contre respectivement 79,3 ans et 85,4 ans en métropole (5).

En 2012, un habitant de plus de 15 ans sur trois n'avait jamais été scolarisé, dont 59% nés à l'étranger (contre moins de 2% en France métropolitaine). Le niveau scolaire des jeunes était très faible puisque 56% des 15 – 29 ans ayant achevé leur scolarité n'avaient obtenu aucun diplôme qualifiant (contre 19% en métropole). Seulement 29% des mahorais en âge de travailler avaient un emploi. Le taux de chômage, s'élevant à 37% de la population active, était le plus élevé des départements d'outre-mer (3).

En 2012, le taux d'immigration était stable, aux alentours de 40%, avec 84600 étrangers résidant à Mayotte, dont 95% de nationalité comorienne, entrant sur le territoire de façon régulière ou clandestine (3). Mayotte demeurait le département français où la part d'étrangers dans la population était la plus importante de France. En 2012, 17041 personnes y auraient été expulsées, dont 3827 mineurs. Le prochain recensement de l'INSEE à Mayotte aura lieu en 2017, avec des données publiées et exploitables en 2019. Pendant la période 2012 – 2017, les tendances auront pu changer du fait de l'augmentation constante de l'immigration comorienne ces dernières années.

Deux résidences principales sur trois étaient encore dépourvues du confort de base. Cependant, les conditions de logement s'amélioraient puisque 70% des habitations disposaient d'un accès à l'eau, soit deux fois plus qu'en 2007. Les installations sanitaires (douche, toilettes) faisaient toutefois souvent défaut, notamment dans les maisons en tôle appelées *bangas* (3).

1.3. Etat sanitaire sur l'île de Mayotte

1.3.1. L'offre de soins

Avant 2005, l'ensemble de la population bénéficiait d'un accès aux soins gratuit dans les structures publiques de santé. Avec la création de la caisse de Sécurité Sociale de Mayotte (CSSM) en avril 2004, un régime spécifique de Sécurité Sociale sans couverture maladie universelle (CMU) ni aide médicale d'état (AME) avait été mis en place. Actuellement, la gratuité des soins dans le service public est maintenue pour les affiliés à la Sécurité Sociale, correspondant à l'ensemble des français et étrangers en situation régulière. Les étrangers en situation irrégulière sont maintenant soumis au paiement d'une consignation de l'ordre de 10 euros pour consultation initiale, traitement et suivi. L'ordonnance du 31 mai 2012, prévoyant la gratuité des soins aux mineurs et aux femmes enceintes à Mayotte, y est appliquée depuis décembre 2015. (6).

L'offre de soins s'articule autour du centre hospitalier de Mayotte (CHM) créé en 1997 (Figure 2).

Il comprend :

Le centre hospitalier de Mamoudzou, doté du plateau technique.

Quatre centres de santé disposant d'une maternité (Dzoumogné au nord, Kahani au centre, M'Ramadoudou au sud et Dzaoudzi sur Petite Terre), assurant une permanence médicale (dispensation de médicaments, urgences, accouchements physiologiques).

Un réseau de 13 centres de consultation (dispensaires) et de 22 centres de protection maternelle et infantile (PMI) répartis sur le territoire (4).

Un service d'évacuation sanitaire (EVASAN) permet le transport, vers la Réunion ou la métropole, des patients présentant des pathologies ne pouvant être prises en charge à Mayotte (6).

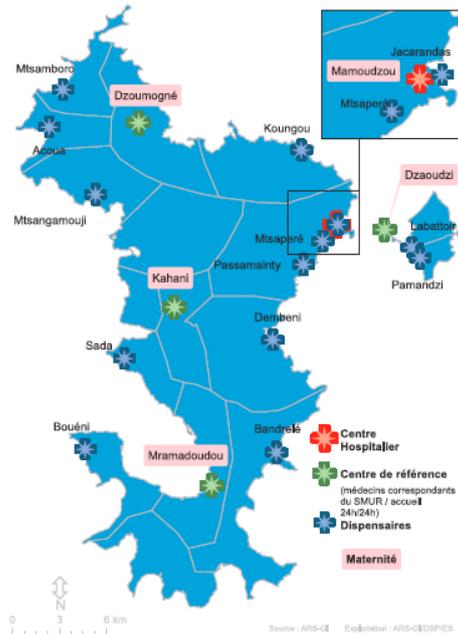


Figure 2 : Etablissements sanitaires à Mayotte au 1^{er} janvier 2015.

STATISS 2014, ARS Océan Indien.

L'île était dotée au 1^{er} janvier 2015 de 123 médecins généralistes, réalisant une densité médicale faible de 58 pour 100000 habitants (contre 141 à la Réunion). La densité en pédiatres était de 16 pour 100000 enfants de moins de 15 ans (contre 63 à la Réunion). La densité en gynécologues-obstétriciens et en sages-femmes y étaient de 21 et 197 pour 100000 femmes (contre 29 et 177 respectivement à la Réunion) (7).

1.3.2. La périnatalité mahoraise

En 2014, 7374 naissances domiciliées, dont 7262 naissances vivantes, ont été recensées à Mayotte (7). Le taux brut de natalité était de 32,7 pour 1000 habitants, soit deux fois supérieur à celui de France métropolitaine (12,2‰) et de la Réunion (16,8‰). L'indice conjoncturel de fécondité était de 4,22 enfants par femme en 2014 (contre 1,98 en France métropolitaine). Bien que le nombre de naissances semblait diminuer depuis 2007, Mayotte a connu une nouvelle ascension des naissances à partir de 2014 (+11%) puis une « explosion » en 2015 (+ 21%) (Figure 3). En 2010, 61% des grossesses étaient issues de mères de nationalité comorienne (8). Cette ré-ascension des naissances pourrait être expliquée en partie par l'augmentation de l'immigration comorienne clandestine.

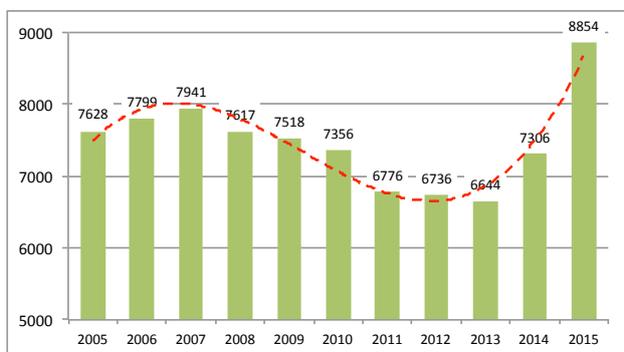


Figure 3 : Evolution du nombre de naissances à Mayotte entre 2005 et 2015.

D'après Indicateurs "autour de la grossesse" à Mayotte en 2015 (ORS la Réunion) et rapport d'activité du Centre Hospitalier de Mayotte 2013.

Malgré un système de santé calqué sur la France métropolitaine, les grossesses semblent moins suivies à Mayotte. En 2013, 43% des grossesses ont été suivies uniquement en PMI, essentiellement par des sages-femmes. Le suivi échographique était en amélioration puisque chaque femme enceinte avait bénéficié de trois échographies en moyenne (contre 52% en 2010) (8). L'immigration de femmes enceintes comoriennes représente une autre difficulté pour le suivi de grossesse, notamment pour celles qui arrivent à un stade avancé de la grossesse. Les femmes enceintes étaient pour la plupart en situation de précarité. En 2012, seulement 20% d'entre elles déclaraient travailler, 45% disposaient de moins de 500 euros par mois tous revenus compris, et 10% ne déclaraient aucun revenu. Plus de la moitié n'avaient pas de couverture sociale (8,9).

A Mayotte, les taux de mortalité maternelle et infantile sont supérieurs aux taux nationaux et réunionnais. Sur la période 2006 – 2010, la mortalité maternelle était estimée à 50/100000 naissances à Mayotte, contre une moyenne française de 7,8/100000, et un taux réunionnais de 17,9/100000. La principale cause de décès maternel était l'hémorragie obstétricale. En 2007, la mortalité infantile était encore très élevée à Mayotte (13,5‰), comparativement à La Réunion (7,1‰) et à la France métropolitaine (3,4‰) (10). En 2012 à Mayotte, le taux de mortalité était de 15‰, et celui de mortalité périnatale de 16,9‰ (11). Sur la période 2005 – 2015, ils étaient respectivement de 9,1‰ et de 12,4‰ à la Réunion ; de 8,6‰ et de 10,1‰ en métropole (12). Créé en 2009, le réseau REPEMA (Réseau Périnatal à Mayotte) a pour mission de participer à la diminution du taux de morbidité maternelle et infantile (11).

Le service de néonatalogie du CHM, identifié comme un niveau IIB, comprenait 6 lits dédiés à la réanimation néonatale, 8 lits de soins intensifs néonataux et 16 lits de médecine néonatale. En 2015, 629 entrées y ont eu lieu, réalisant un taux global d'occupation de 98.7%. Les enfants nés grands prématurés étaient au nombre de 140, représentant 22% des admissions dans le service de néonatalogie (13).

2. LA GRANDE PRÉMATURITÉ

2.1. Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la prématurité est définie par un âge gestationnel (AG) à la naissance inférieur à 37 semaines d'aménorrhée (SA) complètes (14). La limite de viabilité fœtale correspond à un âge gestationnel de 22 SA ou à un poids de naissance de 500 grammes (15).

Le terme de prématurité recouvre une vaste étendue d'âges gestationnels, correspondant à des situations médicales, des prises en charge et des pronostics très différents. De ce fait, trois sous-groupes sont distingués : l'extrême prématurité, survenant avant 28 SA ; la grande prématurité, de 28 SA à moins de 32 SA ; et la prématurité modérée, de 32 SA à moins de 37 SA (16). L'extrême prématurité et la grande prématurité sont souvent regroupées sous l'appellation commune de « grande prématurité ».

2.2. Etiopathogénie

2.2.1. Causes de prématurité

Deux types de prématurité sont définis selon la cause de l'accouchement (17) :

- La prématurité spontanée, où le travail débute naturellement avant terme, représente environ deux tiers des naissances prématurées. Elle peut résulter d'une mise en travail spontanée à membranes intactes (45%) ou faisant suite à une rupture prématurée des membranes (RPM) (25%) (15,18).
- La prématurité induite, pour sauvetage maternel et/ou fœtal, représente le tiers restant.

De nombreux facteurs de risque maternels de prématurité sont reconnus, tels qu'un antécédent d'accouchement prématuré (risque relatif multiplié par 3 à 7), l'ethnie noire, les âges extrêmes (moins de 18 et plus de 35 ans), le poids maternel extrême (faible indice de masse corporelle (IMC) et obésité), les addictions, une famille monoparentale, un faible niveau éducatif ou socio-économique, un travail stressant ou fatigant (15).

Certaines situations obstétricales sont également connues pour augmenter le risque de prématurité. L'infection, et l'inflammation qui en découle, sont la principale cause de naissance prématurée. On estime que les infections intra-utérines, notamment à *Ureaplasma urealyticum*, sont responsables de 50% des accouchements avant 28 SA. Les atteintes vasculaires placentaires, responsables d'une ischémie utéro-placentaire, sont associées à une prématurité dans environ 35% des cas. La surdistension utérine, résultant d'une macrosomie fœtale, d'un hydramnios ou d'une grossesse multiple, peut également être incriminée. Les malformations utérines, l'insuffisance cervicale, le diabète et l'exposition à des toxiques (pesticides, pollution, tabac) peuvent également jouer un rôle dans le processus de mise en travail avant terme (15,18).

2.2.2. Disparités ethniques

Selon de nombreuses études américaines, la population noire est plus à risque de prématurité que la population blanche, indépendamment des conditions socio-économiques (19,20). Sa prévalence atteint 12,7% des naissances dans la population américaine noire, contre 8% chez les caucasiens (21). Chez les femmes d'origine africaine, l'incidence de la grande prématurité spontanée est deux fois supérieure à celle des femmes blanches (22), et l'incidence de l'extrême prématurité trois fois plus importante (19). La principale cause de prématurité chez la femme blanche est la mise en travail spontanée, alors qu'il s'agit de la rupture prématurée des membranes chez la femme noire (18).

Cependant, la mortalité périnatale et la morbidité des prématurés noirs sont inférieures à celles des nouveau-nés blancs de terme identique. Ceci peut en partie être expliqué par leur maturation plus précoce (22). En effet, il est suspecté que la durée moyenne de gestation diffère selon l'origine ethnique. Elle est estimée à 39 SA chez les femmes africaines et asiatiques, contre 40 SA chez les femmes caucasiennes (23). Il semblerait donc que les nouveau-nés noirs achèvent leur maturation plus précocement que les nouveau-nés blancs, notamment au niveau pulmonaire. De ce fait, l'incidence de la maladie des membranes hyalines (MMH) est moins élevée dans cette population, à tout terme de naissance, avec un risque très faible après 32 SA, contre 34 SA chez les nouveau-nés caucasiens (23,24).

2.3. Incidence de la prématurité

2.3.1. Dans le monde

La dernière étude mondiale concernant la prématurité, menée par *Blencowe & al*, a été réalisée en 2010 (14). Le taux mondial de prématurité y était estimé à 11,1% des naissances vivantes, réalisant un total de 14,9 millions de naissances avant 37 SA dans le monde. Les grands prématurés représentaient seulement 16% des naissances avant terme, soit 1,8% de l'ensemble des naissances vivantes (14,16).

Les pays en voie de développement connaissent le plus fort taux de prématurité (en moyenne 11,3%, contre 9,3% dans les pays à revenus élevés). Plus de 60% des naissances prématurées survenaient en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud. Le taux le plus bas était de 5% en Europe du Nord et le plus élevé atteignait 18% au Malawi. Faisant figure d'exception dans les pays à revenus élevés, les Etats-Unis déplorait un taux de prématurité élevé d'environ 12%, réalisant 42% des naissances prématurées des pays développés. L'archipel des Comores, voisin de Mayotte, était l'un des onze pays dans le monde présentant un taux de prématurité supérieur à 15% (14,16) (Figure 4).

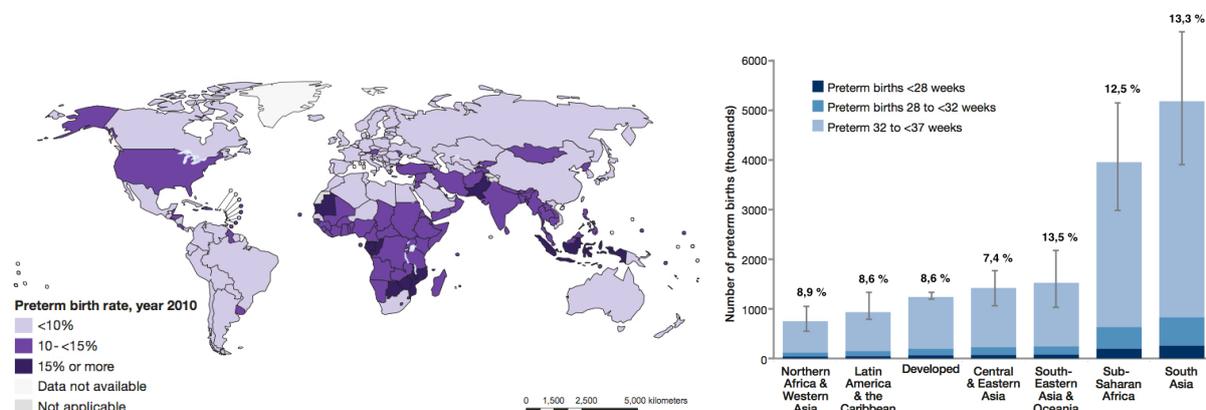


Figure 4 : Taux de prématurité dans le monde en 2010.

A gauche : Taux global de prématurité dans les différents pays du monde.

A droite : Taux et degré de prématurité dans le monde en fonction des régions.

WHO. *Born to soon. The global action report on preterm birth 2012.*

Entre 1999 et 2010, le taux de prématurité avait eu tendance à augmenter dans la plupart des pays. Ceci était partiellement dû à une augmentation du taux d'enregistrement d'extrêmes prématurés à la naissance (14).

2.3.2. En Europe

Les données *EuroPeristat* (25) de 2010 rapportaient un taux européen de prématurité compris entre 5 et 10% de l'ensemble des naissances vivantes, stable par rapport aux données européennes de 2004. Les taux les plus bas (< 6,5%) étaient observés en Finlande, Suède, Norvège, Danemark, Islande, Irlande et dans certains pays de l'Est (Lituanie, Estonie, Lettonie). Les taux les plus élevés (> 8,5%) étaient retrouvés à Chypre et en Hongrie.

La grande prématurité représentait environ 1% des naissances vivantes en Europe (25). L'étude *MOSAIC*, menée en 2003 dans 9 pays européens, rapportait un taux de grande prématurité de 13,2 pour 1000 naissances vivantes (26)

2.3.3. En France

L'étude *EuroPeristat* (2010) rapportait un taux de prématurité français de 6,6% des naissances vivantes, plaçant la France au 10^e rang européen par ordre croissant. Le taux de grande prématurité y était de 0,8% des naissances vivantes (25).

L'étude française *EPIPAGE 2*, menée en 2011 dans 25 régions françaises, rapportait un taux de grande prématurité d'environ 1% des naissances vivantes. Le taux de prématurité avant 27 SA était de 2,1 pour 1000 naissances vivantes, et de 7,5 à 8,4 pour 1000 naissances vivantes entre 27 et 31 SA (27).

2.3.4. Dans les DOM de l'Océan Indien

L'*Observatoire des Grands Prématurés de l'Océan Indien (OGPOI)* a été mis en place à l'initiative de la Commission Régionale des Naissances (CRN) en 2008 à la Réunion et en 2011 à Mayotte, dans l'objectif d'apporter une meilleure connaissance de la morbidité néonatale et infantile des grands prématurés réunionnais et mahorais (28).

Entre 2008 et 2012, le taux de prématurité à la Réunion était stable, de l'ordre de 12% de l'ensemble des naissances, et celui de la grande prématurité (< 33 SA selon la définition française) de 2% des naissances vivantes (29). A Mayotte en 2013, ces taux étaient de 9,4% et 1,6% respectivement (30).

Ces données étaient superposables à celle du réseau *AUDIPOG* (2005), qui rapportait un taux de prématurité plus élevé dans les départements d'outre-mer (DOM) qu'en France métropolitaine, avec un taux global de l'ordre de 12,1% et un taux de grande prématurité (< 33 SA selon la définition française) de 2% de l'ensemble des naissances (31).

2.4. Morbimortalité liée à la prématurité

2.4.1. Mortalité

La prématurité est responsable d'un million de décès par an dans le monde, soit environ 35% des décès néonataux survenant dans les 28 premiers jours de vie (16). La mortalité néonatale précoce, survenant dans les 7 premiers jours de vie, est due à la prématurité dans 28% des cas (32). La prématurité augmente également le risque de décès par autre cause, notamment infectieuse (18). Elle représente la deuxième cause de décès avant l'âge de 5 ans dans le monde, après la pneumonie (14).

La mortalité néonatale liée à la prématurité connaît de très grandes disparités géographiques. Les décès surviennent dans 99% des cas dans les pays à moyens et faibles revenus (18). La mortalité augmente proportionnellement à la diminution de l'âge gestationnel et du poids de naissance. L'extrême et la grande prématurité sont responsables de la majorité des décès. La survie des extrêmes prématurés dans les pays les plus riches est supérieure à 90% alors qu'elle est inférieure à 10% dans les pays les plus pauvres, où leur prise en charge est impossible (14).

En France, l'étude *EPIPAGE 2* (2011) rapportait un taux de survie augmentant avec l'âge gestationnel, de 31,2% au terme de 24 SA à 98,9% à 34 SA. De façon générale, la survie des grands prématurés avait augmenté par rapport aux résultats de l'étude *EPIPAGE 1* menée en 2007 (27).

Dans l'Océan Indien, le taux de mortalité globale des grands prématurés réunionnais nés vivants entre 2008 et 2011 était de 11,2%, et celui des grands prématurés mahorais en 2011 et 2012 de 10,5% (29).

2.4.2. Morbidités

Les grands prématurés sont sujets à de nombreuses complications au long de leur parcours hospitalier.

Au niveau pulmonaire, le syndrome de détresse respiratoire ou maladie des membranes hyalines (MMH) peut s'installer dans les premières heures de vie. Il s'agit d'une insuffisance respiratoire aiguë secondaire à un déficit quantitatif et qualitatif en surfactant endogène, substance phospholipidique permettant d'éviter le collapsus expiratoire à l'état physiologique. A distance de cet épisode initial, du fait d'une immaturité pulmonaire et vasculaire, l'enfant prématuré peut développer une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), qui représente à l'heure actuelle l'un des principaux défis de la médecine néonatale (*cf. paragraphe dédié « Dysplasie broncho-pulmonaire »*). Enfin, l'immaturité neurologique de la commande respiratoire peut être responsable de syndromes apnéiques (33,34).

La persistance du canal artériel (PCA) est l'une des principales complications hémodynamiques de l'enfant prématuré. S'il persiste après la naissance, ce shunt gauche-droit est responsable d'un vol vasculaire depuis la circulation systémique, notamment cérébrale, vers la circulation pulmonaire (33).

La principale complication digestive grave du prématuré est l'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) définie selon la classification de *Bell* (35) et survenant généralement entre deux et trois semaines de vie. Elle est liée à l'immaturité du système digestif et de sa perfusion, associée à des phénomènes infectieux. Elle entraîne une mortalité significative et des séquelles fonctionnelles intestinales en cas de résection étendue. (33,34)

Le risque septique (infection materno-fœtale (IMF) ou nosocomiale (IN)) est également accru chez les enfants nés prématurément. Les nouveau-nés prématurés présentent de nombreux facteurs favorisant l'infection : une immaturité des barrières cutanéomuqueuses, un système immunitaire immature (défaut d'immunoglobulines maternelles, immaturité des fonctions du complément et d'opsonisation) et une exposition plus importante aux procédures invasives (cathéters veineux centraux, sondes d'intubation). (33)

Les deux principales complications neurologiques de la prématurité sont particulièrement redoutées du fait de moyens thérapeutiques très limités une fois qu'elles sont installées. Les hémorragies intra-ventriculaires (HIV), définies selon la classification de *Papile* (36), débutent précocement dans la zone germinative sous-épendymaire des ventricules latéraux (grade 1), pouvant inonder les ventricules et s'associer à une dilatation ventriculaire (grades 2 et 3) ou enfin envahir le parenchyme adjacent (grade 4). La leucomalacie péri-ventriculaire (LPV), d'installation plus tardive après deux semaines de vie, correspond à une nécrose de

la substance blanche avec apparition de cavités porencéphaliques, et est très souvent responsable de séquelles neuro-motrices (34). La prématurité est responsable de près de 60% des handicaps moteurs sévères (37). Le risque de séquelles neurologiques à long terme, affectant les fonctions motrices, cognitives ou sensorielles à des degrés variables, reste l'un des principaux enjeux de la médecine périnatale.

Au niveau neurosensoriel, la rétinopathie du prématuré (ROP) est une complication majeure dans les pays en voie de développement. Elle est liée à l'hyperoxie et aux variations de l'oxygénation systémique, responsables de troubles du développement de la vascularisation rétinienne, pouvant entraîner une cécité. Les enfants prématurés sont également plus à risque de séquelles auditives (33,34).

Enfin, la prématurité s'accompagne d'une immaturité des fonctions métaboliques, responsable notamment de troubles de la régulation glycémique. L'immaturité rénale peut entraîner des troubles acido-basiques et hydro-électrolytiques (34). Au niveau hématologique, la principale complication est l'anémie du prématuré, liée à une insuffisance médullaire (34).

Sont considérées comme séquelles majeures à court terme de la prématurité : les HIV de haut grade (grades 3 et 4 selon la classification de *Papile*), la LPV, la DBP sévère, l'ECUN (selon la classification de *Bell* modifié), la ROP de haut grade.

Selon l'étude de *Faranoff* (2007) concernant l'extrême prématurité, seulement 36% des enfants nés au terme de 24 SA survivent sans séquelle majeure (38). Dans les pays riches, 90% des grands prématurés survivants (28 – 32 SA) ne présentent pas de séquelle majeure (14). En France, dans la cohorte *EPIPAGE 2*, le taux de survie sans séquelle majeure augmentait avec l'âge gestationnel : 59,2% entre 24 et 27 SA, 87,6% de 27 à 32 SA et 97,8% à partir de 32 SA. En comparaison avec les données d'*EPIPAGE 1*, la survie sans séquelle majeure a augmenté depuis 2007 pour les prématurés nés à partir de 25 SA (27).

Bien que la survie globale augmente, la prématurité est responsable de plus de la moitié des morbidités à long terme chez les survivants, notamment chez les plus immatures. Le risque d'anomalies du développement neurologique, de complications respiratoires, digestives ou sensorielles, et de réhospitalisations est plus élevé au sein de cette population (38).

3. LA DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE

3.1. Définition

La DBP a été initialement décrite en 1967 par *Northway* comme une maladie respiratoire chronique se développant chez les nouveau-nés prématurés dans les suites d'une MMH sévère (39). Ces enfants présentaient une détresse respiratoire majeure persistante, avec une hypoxémie et une obstruction des voies aériennes, pouvant se compliquer d'une hypertension pulmonaire et d'un cœur pulmonaire (40). L'atteinte affectait à la fois les voies aériennes et le parenchyme pulmonaire (41). Elle était caractérisée radiologiquement par un aspect pulmonaire « spongieux » avec présence de bulles et densité pulmonaire irrégulière ; et histologiquement par un aspect emphysémateux des alvéoles alternant avec des zones d'atélectasie, des lésions épithéliales sévères (hyperplasie, métaplasie), un infiltrat inflammatoire, une fibrose péri-muqueuse importante et des lésions vasculaires précoces (42). L'effet toxique d'une oxygénothérapie prolongée à haute concentration sur les tissus alvéolaires, muqueux et vasculaires, ainsi que l'effet barotraumatique d'une pression inspiratoire positive (PIP) élevée, étaient incriminés (43,44).

Avec l'introduction de la corticothérapie anténatale, du surfactant exogène et l'utilisation de moyens de ventilation moins agressifs, cette présentation classique de DBP est devenue plus rare à partir des années 1990 (40).

La nouvelle DBP a été décrite par *Jobe* en 1999 comme une interruption de la maturation du poumon distal chez les enfants pesant moins de 1000 g à la naissance (ELBW), pouvant survenir en l'absence de besoins ventilatoires initiaux importants. Actuellement, environ deux tiers des enfants qui développent une DBP présentent une détresse respiratoire seulement modérée à la naissance (45,46).

La définition diagnostique actuellement utilisée a été établie en 2001 par le *NICHD*. Elle repose sur les critères de *Jobe* et *Bancalari* et est évaluée en deux temps (47) (Figure 5).

A 28 jours de vie, l'enfant est considéré comme dysplasique s'il a nécessité une supplémentation en oxygène jusqu'à cette date.

Chez ces enfants répondant au premier critère, une réévaluation est réalisée dans l'objectif de définir la sévérité de la DBP et de prédire le devenir respiratoire à long terme. Elle a lieu à 36 SA d'âge corrigé (AC) chez les moins de 32 SA, au 56^e jour de vie chez les plus de 32 SA, ou à la sortie d'hospitalisation si celle-ci est plus précoce.

La dysplasie est légère si l'enfant est en air ambiant.

La dysplasie est modérée si le soutien ventilatoire n'est ni une ventilation nasale à pression positive continue (nCPAP), ni une ventilation mécanique (VM) ; avec une fraction inspirée en oxygène (FiO2) inférieure à 0,30.

La dysplasie est sévère si l'enfant nécessite une nCPAP ou une ventilation mécanique quelle que soit la FiO2 ; ou si la FiO2 est supérieure ou égale à 0,30 quel que soit le mode de soutien respiratoire.

<i>Age gestationnel</i>	< 32 SA	≥ 32 SA
<i>Période d'évaluation finale</i>	36 SA d'âge corrigé ou retour à domicile si < 36 SA	56 ^e jour de vie ou retour à domicile si < 56 j
Supplémentation en oxygène > 21% pendant au moins 28 jours + Association à l'évaluation finale à une :		
<i>DBP légère</i>	Respiration spontanée en air ambiant	
<i>DBP modérée</i>	Supplémentation en O2 avec FiO2 < 0,30	
<i>DBP sévère</i>	Supplémentation en O2 avec FiO2 ≥ 0,30 et/ou ventilation en pression positive	

Figure 5 : Définition du degré de dysplasie broncho-pulmonaire.

SA : semaines d'aménorrhée, DBP : dysplasie broncho-pulmonaire, O2 : oxygène, FiO2 : Fraction inspirée en O2
D'après Jobe & Bancalari, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2001.

Du fait de l'absence d'uniformisation des objectifs de saturation chez le grand prématuré, il persiste une grande inhomogénéité concernant la durée du besoin en oxygène, responsable d'une variabilité importante dans le diagnostic de DBP selon les équipes.

Une définition physiologique pourrait permettre de standardiser son diagnostic. Dans cette optique, *Walsh* a proposé un test de réduction en oxygène entre 35 et 37 SA d'âge corrigé. Il n'est pas nécessaire chez les enfants nécessitant une nCPAP, une ventilation mécanique ou une FiO2 supérieure à 0,30, qui sont d'emblée considérés comme dysplasiques ; ni chez ceux qui sont en air ambiant depuis au moins 7 jours, considérés d'emblée comme non dysplasiques. Il s'applique chez les enfants nécessitant un soutien ventilatoire autre qu'une nCPAP ou qu'une ventilation mécanique, avec une FiO2 comprise entre 0,22 et 0,29 dans les 7 jours précédant l'évaluation. Il consiste en une diminution de la FiO2 par paliers de cinq minutes jusqu'à atteindre l'air ambiant (FiO2 0,21).

Après test de réduction, l'enfant est considéré comme non dysplasique s'il présente une saturation pulsée en oxygène (SpO2) en air ambiant ≥ 96% pendant 15 minutes ou ≥ 88% pendant une heure. Au contraire, il est considéré comme dysplasique si la SpO2 reste entre 80 et 87% pendant au moins cinq minutes ou devient inférieure à 80% pendant au moins une minute (48,49) .

3.2. Epidémiologie

La DBP représente la principale cause acquise d'anomalies du développement pulmonaire. Avant l'avènement des nouvelles thérapeutiques, l'ancienne forme de DBP touchait 50% des enfants ventilés exposés à de fortes concentrations en oxygène. Dans la série de *Northway* (1967), les nouveau-nés atteints de DBP, en moyenne âgés de 34 SA et pesant 2200 grammes, présentaient une mortalité de 67%. Les survivants avaient tous une détresse respiratoire avec des anomalies radiographiques à quatre semaines de vie (43).

Bien que la forme classique soit devenue rarissime, les progrès en néonatalogie ont permis la survie d'enfants prématurés de plus en plus jeunes et petits, susceptibles de développer une DBP. Ceci contribue à maintenir un taux relativement élevé de DBP (39,50).

L'estimation de l'incidence de la DBP est difficile, du fait de nombreuses variations quant à la définition utilisée, au moment de l'évaluation, et à la population étudiée. Les résultats sont donc très hétérogènes entre les études.

En Amérique du Nord, l'incidence de la DBP modérée à sévère, basée sur des études multicentriques, était estimée à 25 – 35% chez les enfants prématurés pesant moins de 1500 grammes à la naissance (VLBW) et à 12 – 37% chez les enfants nés avant 32 SA, touchant ainsi 10000 à 15000 nouveau-nés par an aux USA (50–52).

En Europe, dans la cohorte *MOSAIC* (2003), le taux de DBP modérée à sévère était de 15,8% chez les nouveau-nés de moins de 32 SA, avec des variations entre pays allant de 10,5% à 21,8% (53,54).

L'étude française *EPIPAGE 2*, menée en 2011, retrouvait une incidence de DBP sévère de 25,6% chez les prématurés survivants nés entre 23 et 26 SA révolues et de 4,6% entre 27 et 31 SA révolues (27).

A la Réunion, le taux global de DBP chez les moins de 33 SA en 2008 – 2009 était de 30,7% et le taux de DBP modérée à sévère chez les survivants de 13,1% (55).

3.3. Physiopathologie

3.3.1. Développement pulmonaire normal

Le développement pulmonaire débute durant la vie fœtale et se poursuit jusqu'à l'âge de 18 ans. La maturation pulmonaire se divise en 6 stades, correspondant à l'enchaînement d'évènements complexes strictement régulés (56) (Figure 6).

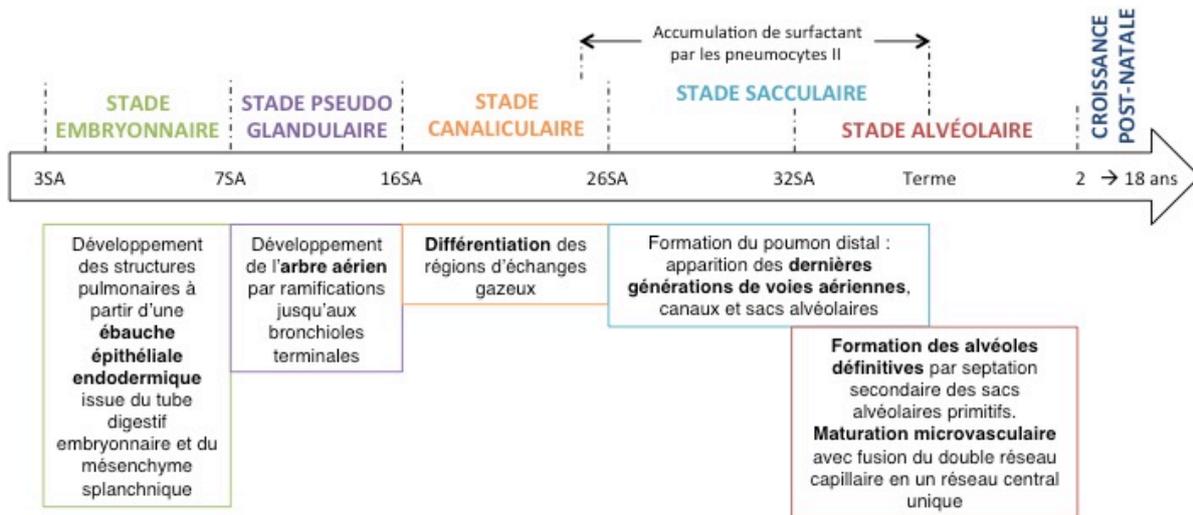


Figure 6 : Six stades de la maturation pulmonaire.

D'après Bourbon, Rev Fr Allergol Immunol Clin 2005.

3.3.2. Physiopathologie de la nouvelle DBP

Les grands prématurés viennent au monde avant le début de l'alvéolisation, avec un poumon en phase sacculaire, voire canaliculaire pour les plus jeunes d'entre eux, extrêmement immature et par conséquent particulièrement vulnérable (56).

En comparaison à l'ancienne forme, la nouvelle DBP est caractérisée par une diminution de l'atteinte des voies aériennes et par une augmentation de l'altération de la croissance alvéolaire et vasculaire.

D'un point de vue histologique, on observe une diminution de la septation et une hypoplasie alvéolaire menant à la formation d'alvéoles moins nombreuses et plus larges, diminuant la surface d'échanges gazeux. La micro-vascularisation pulmonaire est également interrompue, avec une distribution anormale, une réduction du nombre de capillaires, dystrophiques, ainsi qu'une diminution de la paroi musculaire des artérioles menant à une augmentation des résistances vasculaires. Contrairement à l'ancienne DBP, les lésions épithéliales et la fibroprolifération sont rares (42,45,46,56).

La physiopathologie de la nouvelle DBP n'est pas totalement élucidée à ce jour. Néanmoins, elle est multifactorielle et semble résulter de la conjonction de facteurs prédisposants associés à l'effet d'agressions extérieures sur un poumon immature (56) (Figure 7).

Les facteurs de risque intrinsèques établis sont :

- L'immaturation de l'hôte.

L'incidence de la DBP augmente très significativement avec le degré de prématurité. Elle survient principalement entre 23 et 28 SA (39,45,53). De nos jours, la DBP touche rarement les enfants âgés de plus de 32 SA et/ou pesant plus de 1200 grammes à la naissance (47).

- Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), indépendamment du terme et de la cause.

Trois-quarts des nouveau-nés atteints de DBP pèsent moins de 1000 grammes à la naissance (ELBW) (46). Elle peut atteindre jusqu'à 70% d'entre eux (57). Les enfants présentant un PAG ont un risque de DBP multiplié par un facteur 3 à 6 selon les études. Le RCIU d'origine vasculaire est reconnu comme facteur de risque spécifique de DBP, par mise en jeu de facteurs anti-angiogéniques ayant une action bloquante sur la croissance pulmonaire (58,59).

- Le sexe masculin (39,53,60).

Il est rapporté dans la littérature une meilleure adaptation et un meilleur devenir des fœtus féminins. Des modèles animaux suggèrent une influence du genre sexuel sur le développement pulmonaire, ayant un impact à la fois sur l'incidence et la sévérité des maladies pulmonaires. Les hormones sexuelles contribuent à la physiopathologie de ces maladies. La dihydrotestostérone produite par le fœtus mâle altère la production de surfactant, tandis que la progestérone et l'oestradiol renforcent la régulation par les glucocorticoïdes de la réabsorption du liquide alvéolaire chez le fœtus féminin (61).

- La prédisposition génétique, avec mise en jeu des gènes intervenant dans la synthèse du surfactant, le développement vasculaire et la régulation de l'inflammation.

Des gènes candidats potentiels sont en cours d'étude. SPOCK2, intervenant dans la régulation de l'alvéolisation, pourrait être un gène de susceptibilité (51,62).

Les facteurs environnementaux responsables d'agression sont :

- L'oxygénothérapie.

De nombreuses études ont démontré l'effet délétère de l'hyperoxie sur un poumon en développement, induisant une nette diminution de l'alvéolisation par défaut de septation (45,56,63). L'exposition à l'oxygène augmente la production de radicaux libres cytotoxiques, causant une réaction inflammatoire et des lésions pulmonaires d'autant plus importantes que les enfants prématurés présentent un déficit en enzymes anti-oxydantes à la naissance (46). Plus l'immaturité est grande et plus l'atteinte pulmonaire survient à des taux faibles de supplémentation en oxygène. Les enfants prématurés exposés dans les premiers jours de vie à de fortes concentrations en oxygène, mêmes brèves, sont plus à risque de développer une DBP à 36 SA d'âge corrigé (57,63). Il est également reconnu que l'exposition à de fortes concentrations en oxygène, et la production de radicaux libres qui en découle, contribuent à la formation de lésions vasculaires pulmonaires. L'hyperoxie lèse les vaisseaux pulmonaires existants et réduit la croissance de la microcirculation en développement. Dans les modèles animaux, il existe en situation d'hyperoxie une réduction dose-dépendante du nombre de capillaires et la présence d'artérioles pulmonaires plus petites que celles des témoins (64).

- La ventilation mécanique, responsable de volo et barotraumatismes.

De nos jours, les enfants ventilés sont souvent âgés de moins de 28 SA (44). La ventilation mécanique conduit à une inflammation chronique, responsable d'une inactivation du surfactant, et contribuant au développement d'une atteinte pulmonaire chronique (57). Une ventilation mécanique en air ambiant pendant 24h chez le nouveau-né souris induit une apoptose, interrompt la septation alvéolaire et inhibe l'angiogenèse (63). La pression positive générée par la ventilation mécanique affecte la pression et les forces mécaniques intravasculaires pulmonaires, altérant directement le tonus et la réactivité vasculaire (64).

- L'inflammation.

Elle augmente le risque de développer une DBP et son degré de sévérité (58). Elle peut être secondaire à un sepsis anténatal, notamment à *Ureaplasma urealyticum*. Cependant, l'association chorioamniotite – DBP est actuellement controversée (51). L'inflammation peut également être secondaire à un sepsis bactérien postnatal, notamment à *Staphylocoque coagulase négative* ou à bacille gram négatif. Elle peut enfin résulter de stimuli non infectieux tels que la ventilation mécanique et le stress oxydatif lié à

l'oxygénothérapie. La présence d'un taux élevé de cytokines inflammatoires tels que TNF, IL-6, IL-8 et IL-1 dans la trachée et le sang est corrélée à un risque augmenté de DBP (51). Il existe également une toxicité directe de médiateurs inflammatoires sur les cellules endothéliales des artères pulmonaires. De plus, certains d'entre eux, tels que l'endothéline et les leucotriènes, contribuent à la genèse d'une hypertension artérielle pulmonaire du fait de leur pouvoir vasoconstricteur (64).

- Un canal artériel hémodynamiquement retentissant et la perfusion de volumes importants de fluides dans les premiers jours de vie.

Ils favorisent le développement d'un œdème pulmonaire par majoration du flux sanguin pulmonaire, augmentant la nécessité du recours à une ventilation mécanique et conduisant à des lésions endothéliales. Ceci prédispose au développement tardif d'une DBP (41,57).

- Les déficits nutritionnels et le mode d'allaitement.

Plusieurs études ont établi un lien de causalité entre une malnutrition postnatale précoce, et le retard de croissance extra-utérin (RCEU) qui en découle, avec le développement d'une DBP et de séquelles neurologiques (65). La restriction nutritionnelle anténatale et postnatale réduit le développement alvéolaire dans les modèles animaux (57). Un défaut d'apport protéino-énergétique chez le jeune rat entraîne des lésions emphysémateuses et altère la fraction lipidique du surfactant. Une carence en certains nutriments tels que les acides aminés essentiels, les facteurs de croissance vitamino-dépendants ou les acides gras essentiels peut avoir des conséquences délétères sur la différenciation tissulaire et l'acquisition des fonctions normales du poumon. De plus, la nutrition module les facteurs inflammatoires, et intervient indirectement par ce biais dans la pathogénèse de la DBP (65). Des études récentes ont montré un effet bénéfique de l'allaitement maternel sur la DBP, malgré une moins bonne croissance qu'avec un allaitement artificiel (66,67).

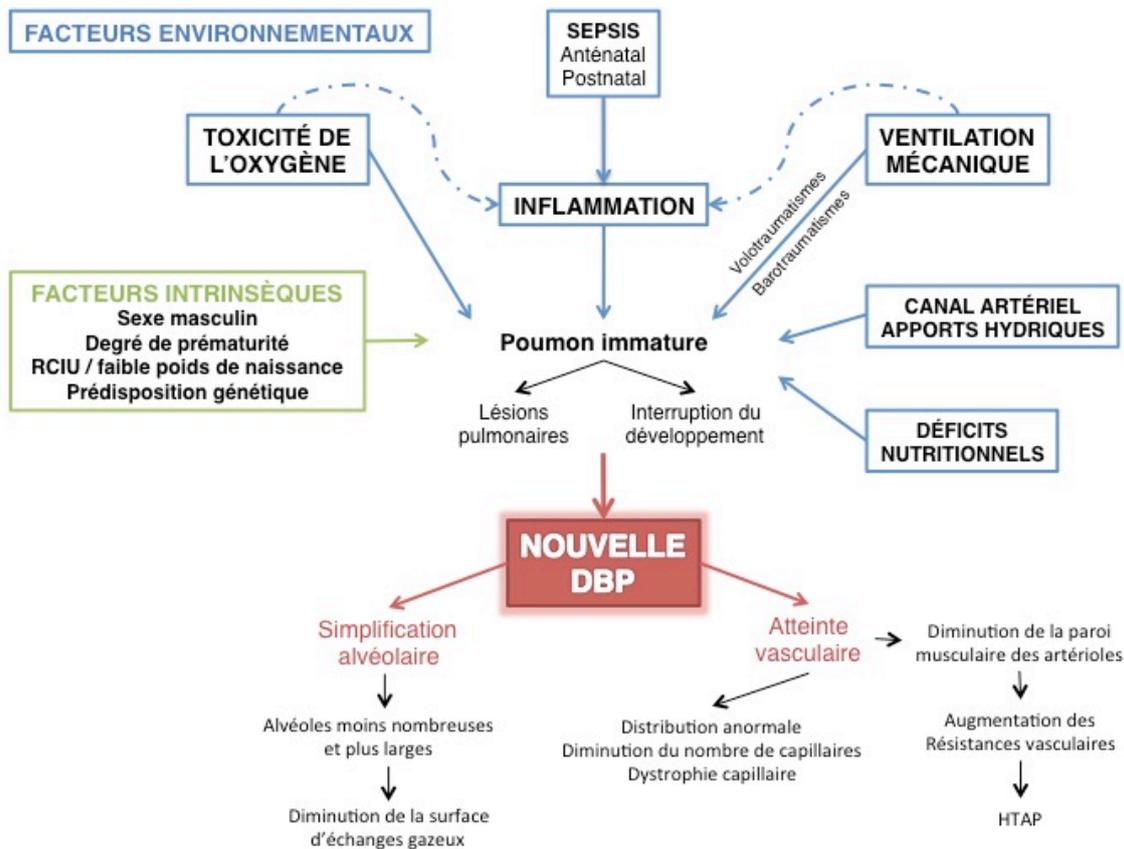


Figure 7 : Physiopathologie de la nouvelle dysplasie broncho-pulmonaire.

L'association de facteurs intrinsèques et d'agressions environnementales sur le poumon prématuré immature provoque l'interruption du développement alvéolaire et vasculaire pulmonaire, conduisant à la nouvelle forme de dysplasie broncho-pulmonaire.

D'après Chess, Seminars in Perinatology 2006 et Parker, Seminars in Neonatology 2003.

3.4. Conséquences à moyen et à long terme

La DBP est l'une des causes majeures de mortalité et de morbidité chez les VLBW. Elle est la principale séquelle respiratoire de la prématurité. Elle représente la principale cause d'insuffisance respiratoire chronique (IRC) chez le nourrisson.

Elle est la seule cause d'IRC qui s'améliore avec l'âge et où le bénéfice de l'oxygénothérapie de longue durée a été clairement établi (68). La fonction pulmonaire et la mécanique ventilatoire s'améliorent progressivement avec la croissance et le remodelage pulmonaire, pour atteindre des valeurs normales basses vers l'âge de trois ans.

Peu de patients présentent une oxygénodépendance persistante après l'âge de deux ans (46). Toutefois, les enfants atteints de DBP sévère nécessitant une oxygénothérapie à domicile ont un taux de survie diminué, de l'ordre de 71 à 81% (51).

Les manifestations respiratoires au-delà des deux premières années de vie sont plus importantes chez les anciens prématurés aux antécédents de DBP, notamment modérée à sévère. Ces enfants peuvent présenter une hyperréactivité bronchique persistante. Les mesures spirométriques des anciens dysplasiques légers sont subnormales avant la puberté alors que les enfants ayant présenté une DBP modérée à sévère gardent des altérations fonctionnelles légères à modérées à l'âge de dix ans (69). Ils sont également plus sujets aux infections respiratoires. Environ la moitié des dysplasiques modérés à sévères sont réhospitalisés dans la première année de vie pour détresse respiratoire, principalement due au virus respiratoire syncytial (VRS) (46). Les anciens prématurés atteints d'une dysplasie légère présentent le même taux de réhospitalisation que les prématurés non dysplasiques (69).

Environ 30% des dysplasiques développent une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), notamment les plus petits (en âge et en poids) et les plus malades d'entre eux (ventilation et oxygénothérapie prolongées). Les troubles vasculaires placentaires augmentent le risque d'HTAP. Ces enfants présentent un risque accru de poussée d'HTAP et de décès précoce. Toutefois, la maladie s'améliore avec la croissance pulmonaire chez les survivants (51).

Les enfants dysplasiques sont davantage susceptibles de présenter ultérieurement un retard de croissance, des anomalies neurologiques tels qu'une paralysie cérébrale, un développement psychomoteur altéré et des difficultés d'apprentissage. La DBP est reconnue comme étant un facteur de risque indépendant de difficultés cognitives, d'importance corrélée à son degré de sévérité (39,41). Enfin, l'incidence de mort inattendue du nourrisson (MIN) est sept fois plus importante dans cette population (51).

3.5. Prise en charge

3.5.1. Préventive

La corticothérapie anténatale, à visée de maturation pulmonaire, est réalisée entre 24 et 34 SA dans les situations à risque d'accouchement prématuré. Elle a démontré son efficacité dans la prévention de la MMH. Cependant, son effet sur la DBP reste controversé (39,41).

Dans les années 1980, l'administration de surfactant exogène a révolutionné la prise en charge respiratoire des grands prématurés, permettant notamment la transition de l'ancienne DBP, se développant après une MMH sévère, à sa nouvelle forme. Dans la même période, l'introduction d'une ventilation nasale non invasive à pression positive continue (nCPAP) a diminué la mortalité liée à la MMH de façon spectaculaire, ainsi que l'incidence de la DBP. L'utilisation conjointe de surfactant exogène et du recours précoce à une ventilation par nCPAP selon la méthode *INSURE* a démontré un effet synergique dans le traitement de la MMH, et semblerait diminuer l'incidence de la DBP. Dans les modèles animaux, l'utilisation précoce d'une CPAP diminue le risque de lésions pulmonaires et le taux de DBP. Cependant, aucune étude randomisée suffisamment puissante chez l'humain n'a encore démontré le pouvoir protecteur de la CPAP dans la genèse de la DBP, comparée à une ventilation mécanique non agressive (70,71).

En cas de recours nécessaire à une ventilation mécanique, l'hypercapnie permissive est actuellement recommandée (objectifs de PaCO₂ entre 45 et 55 mm Hg avec un pH > 7,20), dans le but d'éviter les vols et barotraumatismes liés à de volumes courants élevés et à une distension pulmonaire (41). Les recommandations actuelles concernant la ventilation du nouveau-né en salle de naissance préconisent de limiter les pressions d'insufflation à moins de 20 cm H₂O et de réaliser des insufflations longues en début de réanimation (39). Les résultats concernant l'intérêt de la ventilation par oscillations à haute fréquence (OHF) dans la prévention de la DBP sont contradictoires (46).

La FiO₂ doit également être étroitement contrôlée, afin d'éviter les variations de saturation. Une saturation trop haute est responsable d'un taux accru de ROP et de DBP, alors qu'il a été noté une augmentation de la mortalité hospitalière en cas de valeurs trop basses. Les objectifs de saturation dans les premières semaines de vie doivent être adaptés à l'âge gestationnel (72) et préférentiellement compris entre 89 et 95% selon les dernières recommandations de la Société Française de Néonatalogie (SFN) (73).

La réaction inflammatoire du poumon étant probablement l'un des principaux facteurs d'évolution vers la DBP, il était logique d'évaluer l'intérêt des anti-inflammatoires dans le traitement de cette pathologie. L'utilisation de la dexaméthasone en postnatal a fait l'objet de nombreuses études cliniques randomisées qui concluent à un rapport bénéfice/risque défavorable en raison de ses nombreux effets indésirables à long terme, notamment neurocognitifs et sensoriels (lésions de la substance blanche, infirmité motrice d'origine cérébrale, rétinopathie sévère). La bétaméthasone a été très peu étudiée dans la période postnatale. Les quelques données disponibles suggèrent une efficacité comparable à celle de la dexaméthasone avec un profil de risque inconnu à long terme. En France, selon le dernier rapport de l'AFSSAPS en 2010, la corticothérapie postnatale ne peut être envisagée qu'en traitement de secours, après les trois premières semaines de vie, chez les très grands prématurés dépendants d'une ventilation mécanique, dans le but d'aider à l'extubation ou d'éviter une réintubation secondaire liée à la sévérité de la DBP. Elle ne doit en aucun cas être réalisée dans les quatre premiers jours de vie en prévention des troubles respiratoires durables, et n'a d'indication ni dans les trois premières semaines de vie pour le traitement de la DBP, ni chez les enfants extubés. Au vu des données actuelles, en cas de nécessité après les trois premières semaines de vie, il est recommandé d'utiliser la bétaméthasone à dose minimale de 0.125 mg/kg/j en cure courte de 3 jours avant l'extubation (74,75). Les corticoïdes inhalés n'ont pas fait preuve de leur efficacité.

L'étude française *PREMILOC*, menée chez les extrêmes prématurés, a récemment démontré l'effet bénéfique d'une faible dose d'hydrocortisone administrée pendant les dix premiers jours de vie sur le taux de survie sans DBP à 36 SA d'AC ; ainsi qu'un taux d'extubation précoce plus élevé et une diminution de fermeture chirurgicale du canal artériel. Il n'a pas été noté de risque accru de perforation digestive ou d'anomalies à l'IRM cérébrale, mais un taux de sepsis tardif plus élevé chez les prématurissimes ayant reçu ce traitement. Le suivi neurologique à moyen terme est en cours de publication (76).

L'utilisation de macrolides, notamment de l'azithromycine, permettrait de diminuer l'inflammation. Une étude randomisée a démontré son efficacité dans la DBP uniquement en cas de colonisation par *Ureaplasma urealyticum* (41). Le niveau de preuve étant bas, son utilisation prophylactique n'est actuellement pas recommandée (77). Enfin, une politique de prévention des infections nosocomiales doit être appliquée.

La vitamine A joue un rôle dans le maintien de l'intégrité épithéliale du tractus respiratoire et dans la régulation de la croissance pulmonaire. Une supplémentation intramusculaire diminuerait le risque de DBP chez les ELBW mais est encore peu réalisée en pratique courante (41,77).

Le traitement par caféine, utilisé dans la prévention des apnées centrales du prématuré, permettrait une réduction significative des durées de ventilation, d'oxygénothérapie et du taux de DBP à 36 SA d'AC (39,44). Une large étude randomisée multicentrique a montré son bénéfice sur la réduction du taux de DBP chez les 500 – 1250 g, notamment s'il est introduit précocement, avant le troisième jour de vie (77).

Le monoxyde d'azote (NO) aurait une action sur les troubles de l'alvéolisation, notamment par diminution de l'inflammation. Cependant, de nombreux essais cliniques randomisés sont contradictoires sur son effet préventif et son utilisation n'est pas recommandée à l'heure actuelle (39).

Bien que l'efficacité du traitement du canal artériel sur l'incidence de la DBP soit controversée, certaines études rapportent une meilleure efficacité du traitement médicamenteux s'il est conduit précocement (57). D'après certaines méta-analyses, sa fermeture prophylactique n'a pas montré d'intérêt dans la prévention de la DBP. De plus, le risque de développer une DBP est augmenté en cas de traitement chirurgical du canal artériel (50).

Les apports hydriques doivent être contrôlés dans les dix premiers jours de vie, la surcharge hydrique précoce étant associée à un risque augmenté de DBP (41).

L'allaitement maternel exclusif diminuerait le risque de développer une DBP (66). Le lait maternel est en effet la source de vitamines et d'enzymes protégeant contre le stress oxydatif, l'un des mécanismes responsables de la DBP (78).

3.5.2. Curative

Une fois la DBP constituée, le traitement est essentiellement symptomatique et se décline sous différents axes. L'oxygénothérapie de longue durée à domicile est parfois nécessaire. Afin d'éviter les épisodes d'hypoxémie, prévenir ou lever l'HTAP et empêcher sa fixation, il convient d'administrer le débit minimal d'oxygène permettant le maintien d'une SpO₂ entre 92 et 95% (ou de passer moins de 5 % du temps en dessous de 90 %) (73).

Les bronchodilatateurs et corticoïdes inhalés ne sont indiqués qu'en cas d'hyperréactivité bronchique et ne doivent être maintenus que s'ils sont bénéfiques.

Les infections respiratoires secondaires doivent être traitées précocement et prévenues, notamment par vaccination anti-grippale et par palivizumab (Synagis®) contre le VRS.

La prise en charge nutritionnelle est primordiale. Les apports caloriques doivent être majorés de 20 à 40% par rapport à un enfant non dysplasique, soit aux alentours de 130 à 150 kcal/kg/j. Compte tenu d'un risque élevé de rétention hydro-sodée, un traitement par diurétique (classiquement par spironolactone) peut être nécessaire afin de diminuer l'œdème alvéolaire et interstitiel pulmonaire (39,41).

4. JUSTIFICATION DU TRAVAIL

La nouvelle dysplasie broncho-pulmonaire représente un enjeu majeur de la médecine néonatale, du fait de sa morbidité potentielle et du coût médico-socio-économique qu'elle engendre (50).

L'île de Mayotte présente des indicateurs en périnatalité précaires. D'un point de vue obstétrical, les grossesses y sont généralement moins bien suivies. La faible densité médicale, le niveau socio-économique précaire des familles et l'immigration clandestine viennent renforcer ces difficultés de suivi et d'optimisation de la prise en charge anténatale. La mortalité maternelle et infantile est nettement plus élevée dans ce département d'outre-mer qu'ailleurs en France (10,11). A ce jour, il n'existe que très peu de données épidémiologiques concernant la prise en charge de la grande prématurité à Mayotte. L'augmentation récente du nombre de naissances, avec comme unique recours un seul centre de néonatalogie déjà saturé, incite à une meilleure évaluation locale de la morbidité liée à la grande prématurité. Malgré ces difficultés, nous avons toutefois l'impression clinique que les prématurés mahorais et comoriens présentent une morbidité respiratoire relativement faible. Cette hypothèse serait renforcée par les données de la littérature, démontrant une maturation plus précoce chez les enfants d'ascendance africaine, notamment dans sa composante respiratoire.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'incidence et le degré de sévérité de la DBP dans la population des grands prématurés nés à Mayotte entre 2011 et 2015 par le biais d'un recueil épidémiologique (Observatoire de la Grande Prématurité de l'Océan Indien).

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer les ressources ventilatoires et de mettre en évidence les facteurs associés à une DBP cliniquement significative (forme modérée à sévère).

Ces résultats permettraient de fournir des données épidémiologiques inédites concernant la prise en charge de la DBP à Mayotte et pourraient cibler les problématiques locales inhérentes afin de mieux définir des stratégies de prise en charge pour améliorer les pratiques dans ce domaine.

MATÉRIEL et MÉTHODES

1. Type d'étude

Le travail présenté est l'analyse d'une cohorte observationnelle, monocentrique, réalisée en population sur l'île de Mayotte, concernant les enfants nés grands prématurés sur une période de 5 ans entre 2011 et 2015.

2. Protocole de prise en charge néonatale à Mayotte

La maternité du CHM est assimilée à un niveau IIB, mais ne possède aucun agrément officiel. Dans les faits, en raison notamment de l'insularité, elle effectue une activité de niveau III et elle dispose d'une unité de réanimation néonatale (79). Pendant la période 2011 – 2015, le service de néonatalogie du CHM comprenait 6 lits dédiés à la réanimation néonatale, 8 lits de soins intensifs néonataux et 16 lits de néonatalogie. Le service était doté de 9 respirateurs (Dräger Babylog 8000 ou Dräger VN500) et de 9 nCPAP (Infant Flow® SiPAP™ Viasys Healthcare Inc., Palm Springs, CA, USA). Neuf postes de pédiatres y étaient ouverts, dont un poste dédié aux maternités (Centre Hospitalier de Mamoudzou et maternités périphériques).

En cas de surcharge d'activité, il était parfois envisagé un transfert *in utero* par voie aérienne vers la Réunion pour les femmes présentant une menace d'accouchement prématuré (MAP) stable.

En cas de risque d'accouchement prématuré, une corticothérapie anténatale par une injection de 12 mg de bétaméthasone, renouvelée 24h plus tard, était réalisée à partir de 25 SA et jusqu'au terme de 34 SA. A partir de 2015, une injection de Sulfate de Magnésium à visée neuroprotectrice était réalisée selon les mêmes critères de terme.

En salle de naissance, une prise en charge active des extrêmes prématurés à 24 SA n'était pratiquement jamais réalisée. Un accompagnement en soins palliatifs était proposé dans la plupart des cas. Concernant les enfants nés à 25 SA, la prise en charge initiale était active uniquement en cas de signes de vie à la naissance.

Les extrêmes prématurés de moins de 27 SA recevaient une instillation intra-trachéale de surfactant Poractant alfa (200 mg/kg de Curosurf[®] (Chiesi Farmaceutici, Parma, Italie)) de manière prophylactique en salle de naissance. Une pression expiratoire positive (PEP) était appliquée par Neopuff (Fisher & Paykel Healthcare, Auckland, Nouvelle Zélande) dès la salle de naissance en cas de signes cliniques de détresse respiratoire. L'administration de PEP à 5 – 6 cm H₂O était poursuivie, si nécessaire, préférentiellement par Infant Flow system[®] dès l'admission dans le service. Les prématurés nécessitant une instillation de surfactant à visée curative (FiO₂ > 0.3 sous PEP à 5 – 6 cm H₂O) étaient secondairement intubés pour une instillation intra-trachéale de surfactant. Une extubation était envisagée le plus tôt possible, mais cependant rarement avant H36 – H48 chez les extrêmes prématurés. La méthode *INSURE* était rarement utilisée. Une seconde dose de surfactant (Curosurf[®] à la dose de 100 mg/kg) était instillée à 12 heures de vie en cas de persistance d'une FiO₂ > 0.3. Afin d'optimiser la ventilation mécanique, le mode « volume garanti » était plus fréquemment utilisé que le mode ventilation assistée contrôlée intermittente (VACI) depuis septembre 2014. De même, la ventilation par oscillations à haute fréquence (OHF) a connu une utilisation accrue depuis 2015 chez les enfants présentant des besoins persistants en FiO₂ > 0.4. Après l'extubation, le relais par nCPAP se faisait préférentiellement par Infant Flow system[®]. En cas d'indisponibilité d'un Infant Flow system[®], une canule nasale (Ram Cannula[®], Neotech, Valencia, Californie, USA) était utilisée en ventilation nasale (Dräger Babylog 8000 ou Dräger VN500), en évitant toutefois son utilisation avant 27 SA. Un passage en lunettes à air « standard », ou éventuellement en sonde nasale d'oxygénothérapie, était réalisé lors du sevrage de la nCPAP ou de la ventilation nasale par Ram Cannula[®], avant le passage en air ambiant. Les apnées centrales du prématuré étaient prévenues par citrate de caféine (dose de charge de 20 mg/kg puis dose d'entretien journalière à 5 mg/kg) jusqu'à 34 SA d'AC. Les valeurs cibles de SpO₂ étaient comprises entre 88 et 96% (oxymètre de pouls Nellcor, scope Dräger). Le recours à une corticothérapie postnatale pour la DBP par bétaméthasone par voie intraveineuse à la dose de 0,25 à 0,5 mg/kg/j pendant trois jours était envisagé au cas par cas lors de difficultés de sevrage ventilatoire après 21 jours de vie.

Un screening du canal artériel était systématiquement réalisé à partir de la 48^e heure de vie chez les extrêmes prématurés (< 28 SA). Après 28 SA, un canal artériel était recherché en cas de troubles hémodynamiques, de sepsis, d'ECUN ou de souffle cardiaque. En cas de canal artériel hémodynamique retentissant, un traitement par ibuprofène était réalisé pendant trois jours à la dose de 10 mg/kg à J1 puis de 5 mg/kg à J2 et J3.

Le traitement prophylactique du canal artériel n'était pas réalisé pendant la durée de l'étude et le CH de Mamoudzou ne disposait pas de chirurgie néonatale de la PCA *in situ*.

La rétinopathie du prématuré (ROP) était théoriquement recherchée, par fond d'œil réalisé par les ophtalmologues, chez les extrêmes prématurés (< 28 SA) et les enfants dysplasiques. Un projet RETCAM est actuellement à l'étude.

Les nouveau-nés prématurés étaient alimentés par don dirigé de lait de mère cru, avec possibilité depuis 2012 d'un complément par lait de femme pasteurisé et lyophilisé (lait de Marmande). Le lait pour prématuré était introduit progressivement à partir d'un poids de 1500 grammes, en cas d'allaitement maternel non exclusif.

Les enfants ayant acquis une autonomie alimentaire et respiratoire totale étaient autorisés à quitter le service à partir d'un poids de 2 kg. Le recours à une oxygénothérapie à domicile était exceptionnellement réalisé.

3. Population

3.1. Critères d'inclusion

Tous les prématurés nés entre 24 SA et 31 SA révolues à Mayotte et admis vivants dans le service de néonatalogie du CH de Mamoudzou entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2015 ont été inclus.

3.2. Critères d'exclusion

Ont été exclus de l'étude :

- Les grossesses ayant donné lieu à des morts fœtales *in utero* (MFIU).
- Les interruptions médicales de grossesse (IMG).
- Les mort-nés ou les nouveau-nés nés vivants et décédés en salle de naissance.
- Les enfants nés avant 24 SA et après 32 SA inclus.

- Les nouveau-nés atteints de malformations congénitales sévères avec retentissement respiratoire potentiel telles que les malformations congénitales du poumon et de l'appareil respiratoire, les cardiopathies congénitales complexes.
- Les enfants présentant une dyscaryotypie.
- Les nouveau-nés mahorais pris en charge dès la naissance sur le sol réunionnais (transfert *in utero* vers la Réunion).
- Les nouveau-nés dont les dossiers étaient non retrouvés.
- Les nouveau-nés dont l'évaluation neurologique clinique (≥ 32 SA) était non conforme au terme estimé.

4. Recueil des données

L'Observatoire des Grands Prématurés de l'Océan Indien (*OGPOI*) relève de manière prospective les données obstétricales des prématurés nés entre 22 et 32 SA révolues ; et recueille les données néonatales des prématurés nés entre 24 et 32 SA révolues et admis vivants dans un service de médecine néonatale dans toutes les maternités de l'île de la Réunion (depuis 2008) et de Mayotte (depuis 2011). Deux fiches standardisées sont utilisées par les professionnels de périnatalité (gynécologue, sage-femme ou pédiatre) pour le recueil, la première concernant les données maternelles et obstétricales et, la deuxième, les données pendant l'hospitalisation néonatale (Annexes 1 et 2). Les informations sont regroupées, anonymisées et saisies au niveau du secrétariat de recherche de l'*OGPOI*, assuré depuis 2009 par le Centre d'Investigation Clinique-Epidémiologie Clinique (CIC-EC) de la Réunion.

Le recueil des données mahoraises de l'*OGPOI* a été effectué à partir de différents supports : dossiers obstétricaux, dossiers néonataux et compte rendus d'hospitalisation dans les différentes unités du service de néonatalogie du CHM. Depuis début 2015, une sage-femme collectrice est dédiée au recueil. L'exhaustivité du recueil a été vérifiée en croisant les fiches reçues par le secrétariat de l'*OGPOI* avec les cahiers d'accouchement des cinq maternités de l'île et les cahiers d'admission en réanimation néonatale, soins intensifs néonataux et néonatalogie à Mamoudzou. Nous avons ainsi complété le recueil de manière rétrospective pour de nombreux enfants nés en 2013 et 2014, période pendant laquelle l'équipe médicale était en sous-effectif. Les données obstétrico-néonatales du groupe des enfants nés avant 32 SA ont été extraites pour l'étude.

5. Définition des variables

5.1. Définition de la dysplasie broncho-pulmonaire

Les critères de *Jobe* modifiés (2001) ont été utilisés pour définir la DBP et sa sévérité (Figure 5), en raison des données de recueil disponibles et de concordance avec d'autres études.

L'évaluation respiratoire des enfants sortis vivants d'hospitalisation avant 36 SA d'AC a été réalisée le jour de la sortie.

Nous avons classé les grands prématurés en 5 groupes selon la sévérité de la DBP :

- Groupe 0 : nouveau-nés décédés avant 36 SA d'AC, pour lesquels il était impossible de définir un degré de DBP selon cette définition.
- Groupe 1 : nouveau-nés indemnes de DBP.
- Groupe 2 : nouveau-nés présentant une DBP légère.
- Groupe 3 : nouveau-nés présentant une DBP modérée.
- Groupe 4 : nouveau-nés présentant une DBP sévère.

Le groupe 0 correspondait aux décès avant 36 SA.

Le groupe 1 (absence de DBP), comprenait les enfants survivants à 36 SA n'ayant aucun soutien ventilatoire au 28^e jour de vie.

Le groupe 2 (DBP légère), regroupait les enfants survivants à 36 SA qui bénéficiaient d'un soutien respiratoire au 28^e jour de vie (quelle que soit la FiO₂) mais qui ont été sevrés de tout soutien respiratoire avant 36 SA.

Le groupe 3 (DBP modérée) regroupait les enfants survivants à 36 SA qui bénéficiaient d'un soutien respiratoire au 28^e jour de vie avec un soutien respiratoire persistant à 36 SA, autre qu'une CPAP ou une ventilation mécanique, et avec une FiO₂ < 0.3.

Le groupe 4 (DBP sévère) regroupait les enfants survivants à 36 SA qui bénéficiaient d'un soutien respiratoire au 28^e jour de vie avec un soutien respiratoire persistant à 36 SA par ventilation mécanique ou nCPAP, ou avec une FiO₂ ≥ 0.3 quelque soit le mode de soutien respiratoire.

Pour l'analyse des facteurs associés à une DBP cliniquement significative, nous avons secondairement réparti les enfants survivants à 36 SA d'AC en deux groupes. Une « absence de DBP ou DBP non significative » a été définie comme l'absence de DBP ou une DBP légère (groupes 1 et 2) chez les enfants survivants à 36 SA. Une « DBP significative » a été définie comme une oxygénodépendance ou toute forme de soutien ventilatoire à 36 SA, correspondant à une DBP modérée ou sévère chez les enfants survivants à 36 SA (groupes 3 et 4). Ainsi, du fait d'un pronostic respiratoire peu différent de celui des grands prématurés non dysplasiques, les enfants présentant une DBP légère (groupe 2) ont été sélectionnés comme contrôles, afin de maximiser la puissance de comparaison dans notre échantillon. Le critère composite « décès ou DBP significative » comprenait les groupes 0, 3 et 4.

5.2. Définition des facteurs associés à la DBP

5.2.1. Facteurs intrinsèques

Les facteurs intrinsèques de DBP suivants ont été définis et analysés :

- L'immatunité selon l'âge gestationnel (fiche néonatale). L'AG relevé était celui inscrit dans les cahiers de maternité, déterminé selon la date des dernières règles ou par estimation échographique par l'équipe soignante à l'accouchement. Si l'âge gestationnel était inconnu, une estimation du terme par un score clinique de maturation a été utilisée (score de Farr, score de Ballard).
- Le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), correspondait à un poids de naissance (PN) < 10^e percentile pour le terme défini selon les courbes AUDIPOG (80).
- Le sexe.

5.2.2. Facteurs environnementaux

Les facteurs extrinsèques de DBP relevés ont été :

- Une suspicion clinique de chorioamniotite, définie par une fièvre maternelle > 37.7°C ou une rupture de la poche des eaux supérieure à 18h.

- Les pathologies hypertensives maternelles, qui comprenaient l'hypertension artérielle (HTA) chronique prégestationnelle, l'HTA gravidique (définie comme une tension artérielle $\geq 140/90$ mm Hg survenant à partir de 20 SA), la pré-éclampsie (associant HTA gravidique et protéinurie $\geq 0,3$ g par 24h), le HELLP syndrome et l'éclampsie (pré-éclampsie associée à des convulsions maternelles).
- La corticothérapie anténatale à visée de maturation pulmonaire, définie par au moins une injection intramusculaire de 12 mg de bétaméthasone avant l'accouchement.
- Un mode d'accouchement par césarienne.
- La naissance outborn, survenant en dehors du CH de Mamoudzou, seul centre de néonatalogie de l'île.
- La mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, définie par un score d'Apgar inférieur à 7 à cinq minutes de vie.
- La nécessité d'une instillation intra-trachéale de surfactant.
- La nécessité d'une ventilation mécanique et de nCPAP avec leurs durées respectives notifiées en nombre de jours dans les fiches de recueil. Nous avons défini un critère de sévérité correspondant à une ventilation mécanique supérieure ou égale à 7 jours souvent citée dans la littérature ; et un critère favorable correspondant à une ventilation mécanique absente ou ≤ 2 jours.
- L'administration d'une corticothérapie postnatale systémique.
- Une persistance du canal artériel avec retentissement hémodynamique, confirmée par l'échographie cardiaque, et traitée médicalement par ibuprofène et/ou chirurgicalement.
- La nécessité d'un soutien hémodynamique par amines vasopressives.
- La nécessité de recours au monoxyde d'azote inhalé.
- L'infection néonatale, regroupant les IMF certaines, définies par les épisodes survenant avant H48 de vie associant signes cliniques et isolement d'un agent pathogène sur un prélèvement central (hémoculture ou LCR) ; et les infections nosocomiales certaines, définies par les épisodes survenant après H48 associant signes cliniques et isolement d'un agent infectieux central (hémoculture ou LCR) ou localisé (bronchique, urinaire, abcès, etc.).
- Un allaitement maternel exclusif à la sortie.

5.3. Autres données exploitées

5.3.1. Données maternelles

Les données sociodémographiques, le niveau socio-économique (niveau d'étude, profession), la consommation de tabac et d'alcool, la nature unique ou multiple de la grossesse, les causes de la prématurité (rupture prématurée de la poche des eaux, travail spontané, cause infectieuse, béance du col, distension utérine, pathologie hypertensive, pathologies hémorragiques, souffrance fœtale), la présence d'un diabète gestationnel ou préexistant à la grossesse et le mode d'accouchement ont également été relevés.

5.3.2. Données néonatales

Ont également été recueillies, la durée d'utilisation d'une voie veineuse centrale, la présence de comorbidités telles qu'une HIV de haut grade (stade III ou IV selon la classification de *Papile* (36)), une leucomalacie péri-ventriculaire, une ECUN \geq du stade IIA de *Bell* modifié (35). Les rétinopathies de haut grade n'ont pas pu être recueillies de manière exhaustive du fait de la difficulté d'un suivi ophtalmologique régulier à Mayotte.

Le retard de croissance extra-utérin (RCEU) a été défini comme un poids de sortie inférieur au 10^e percentile selon l'AC. Les courbes AUDIPOG (80) ont été utilisées jusqu'à 42 SA, puis les courbes de Fenton (81) de 42 à 50 SA. Au-delà de 50 SA, l'enfant était a fortiori considéré comme présentant un RCEU si son poids de sortie était inférieur au 10^e percentile du terme de 50 SA.

6. Analyses statistiques

La saisie des données, confiées au CIC-EC de la Réunion, a été réalisée sur le logiciel Epidata® 3.1. L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SAS 9.4.

Une analyse descriptive des données a été menée. Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquence et pourcentage. Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart-type.

L'analyse bivariée de comparaison de deux pourcentages a été effectuée par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher selon les conditions d'application. L'analyse comparative des données quantitatives a été effectuée par le test de Student ou de Mann et Whitney selon les conditions d'application.

La mesure de l'association entre le critère de jugement principal (variable qualitative binaire : « DBP significative » vs « absence de DBP ou DBP légère ») et les facteurs associés a été estimée par des odds ratio (bruts et ajustés) et leurs intervalles de confiance à 95% (IC95%), via un modèle de régression logistique sur l'ensemble de la population des survivants à 36 SA d'AC. Les variables significatives à un seuil de 20% lors de l'analyse univariée et comportant moins de 15% de données manquantes ont été retenues pour l'analyse multivariée. Une analyse sur les patients présentant des données complètes a ensuite été réalisée. Les interactions entre les variables ont été testées, permettant un ajustement sur les facteurs de la littérature. Le modèle initial a été défini en évitant d'introduire des variables explicatives susceptibles d'être liées linéairement entre elles.

Le modèle final multivarié a été construit par procédure manuelle pas à pas descendante. Un test de Hosmer et Lemeshow a été appliqué pour vérifier l'adéquation du modèle final. L'aire sous la courbe ROC (AUC) a été mesurée afin d'évaluer le pouvoir discriminant du modèle.

Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des tests était 0,05.

7. Ethique, consentement, anonymat

L'*OGPOI* a fait l'objet d'un agrément par la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL). L'agrément d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) n'était pas nécessaire puisque le suivi des prématurés s'inscrit dans le cadre de la procédure habituelle de soins et répond aux objectifs du plan périnatal 2005 – 2007. Néanmoins, un formulaire d'information a été délivré aux parents, conformément aux dispositions réglementaires (art. 88-II, loi 2004–806, JO, 08/11/2004; art. 31-I, loi 2006–450, JO, 04/19/2006) dès la sortie de l'hospitalisation néonatale.

RÉSULTATS

1. Caractéristiques de la population étudiée

1.1. Population éligible à l'étude

Entre le 1^{er} janvier 2011 et le 31 décembre 2015, 506 enfants nés entre 24 et 32 SA révolues admis vivants dans le service de médecine néonatale du CHM ont été inclus dans la base mahoraise de l'OGPOI. Les enfants décédés en salle de naissance n'ont pas été pris en compte (n = 59).

Nous avons exclu 134 enfants : 131 enfants âgés de 32 SA et plus, deux enfants présentant des malformations cardiaques avec un potentiel retentissement pulmonaire (tétralogie de Fallot et ventricule unique) et un enfant avec une dyscaryotypie (trisomie 18). Parmi les 372 enfants éligibles, un patient a été exclu secondairement pour données manquantes (dossier néonatal non retrouvé aux archives).

Au total, 371 enfants prématurés mahorais ont finalement été analysés (Figure 8).

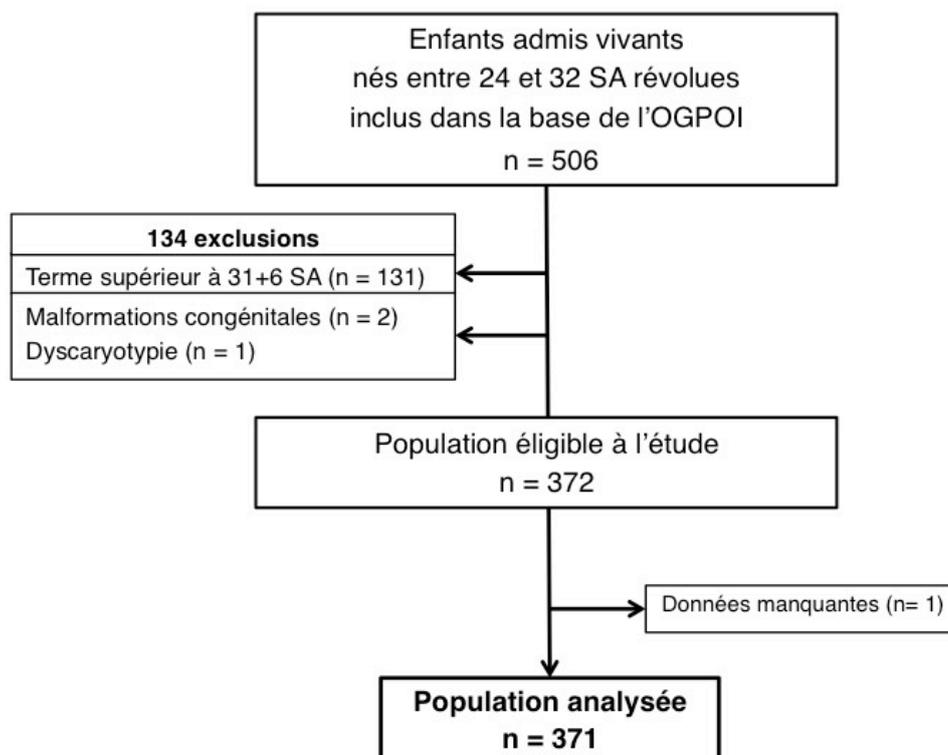


Figure 8 : Diagramme de flux.

1.2. Caractéristiques de la population globale

Les caractéristiques maternelles et néonatales de notre cohorte sont décrites dans le Tableau 1. Elles sont rapportées dans la population globale puis par groupe d'âge gestationnel, différenciant les extrêmes prématurés (nés entre 24 et 27 SA révolues) des grands prématurés (nés entre 28 et 31 SA révolues).

Au total, 323 mères avaient donné naissance à 371 enfants (271 grossesses singletons, 50 grossesses gémellaires). Elles étaient âgées en moyenne de 28 ± 7 ans.

Presque la moitié des grossesses (44%) étaient marquées par une pathologie hypertensive maternelle (HTA chronique, HTA gravidique, pré-éclampsie, HELLP syndrome, éclampsie), et 6 % par un diabète, gestationnel ou préexistant à la grossesse.

De nombreuses données étaient manquantes concernant les déterminants socio-économiques. Aucune ne rapportait une consommation alcoolique et seulement deux mères avaient déclaré une consommation tabagique.

Les deux causes principales de prématurité étaient les pathologies vasculaires placentaires (31%) et la mise en travail spontanée (28%), suivies de la rupture prématurée des membranes (17%), de la souffrance fœtale (12%) et des causes hémorragiques (7%).

Seulement 4 accouchements (1%) avaient eu lieu en dehors de la maternité principale du CHM (soit 6 naissances outborn, dont deux grossesses gémellaires). Une césarienne était réalisée 7 fois sur 10 (70%).

A partir de 2013, le nombre d'entrées de grands prématurés était en augmentation, passant de 51 admissions en 2012 à 95 en 2015. Plus d'un quart des enfants (27%) étaient issus de grossesses multiples et un quart des enfants étaient nés extrêmes prématurés (25%).

L'âge gestationnel moyen était de $29,1 \pm 1,9$ SA et le poids de naissance moyen de 1180 ± 333 grammes. Notre cohorte se composait de 127 garçons (47%) et de 196 filles (53%). Le sex ratio s'inversait chez les extrêmes prématurés avec plus de la moitié de sujets masculins (54%). Un PAG était présent chez 45 nouveau-nés (12%).

Concernant le taux de corticothérapie anténatale, trois-quarts (75%) des mères avaient reçu au moins une dose de bétaméthasone avant l'accouchement. Ce taux était respectivement de 69% chez les extrêmes prématurés et de 76% chez les grands prématurés.

Un quart des enfants (24%) présentaient une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, définie par un score d'Appgar inférieur à 7 à cinq minutes de vie.

Tableau 1 : Caractéristiques maternelles et néonatales de la population analysée.

Variables	Population globale		Extrêmes prématurés 24 - 27 SA		Grands prématurés 28 - 31 SA	
	<i>m ± écart-type</i>	(extrêmes)	<i>m ± écart-type</i>	(extrêmes)	<i>m ± écart-type</i>	(extrêmes)
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
<i>Population maternelle</i>	N = 323		N = 77 (23,8%)		N = 246 (76,2%)	
Age maternel (années)	28,0 ± 7,1	(14 - 42)	28,0 ± 7,2	(15 - 40)	28,1 ± 7,2	(14 - 42)
Corticothérapie anténatale	223/299	74,6%	48/70	68,6%	175/229	76,4%
Pathologies hypertensives maternelles	115/261	44,1%	18/60	30,0%	97/201	48,3%
Diabète gestationnel ou préexistant à la grossesse	16/268	6,0%	2/55	3,6%	15/213	7,0%
Chorioamniotite	50/323	15,5%	13/77	16,9%	37/246	15,0%
Grossesse multiple	50/323	15,5%	13/77	16,9%	37/246	15,0%
Césarienne	224/321	69,8%	48/77	62,3%	176/244	72,1%
Naissance outborn	4/323	1,2%	0/77	0,0%	4/246	1,6%
<i>Population néonatale</i>	N = 371		N = 91 (24,5%)		N = 280 (75,5%)	
Age gestationnel (SA)	29.1 ± 1.9	(24,2 - 31,6)	26,5 ± 0,9	(24,2 - 27,6)	30,0 ± 1,2	(28,0 - 31,6)
Poids de naissance (grammes)	1180 ± 333	(450 - 2140)	865 ± 198	(450 - 1390)	1283 ± 302	(500 - 2140)
Petit poids pour l'âge gestationnel	45/367	12,3%	12/90	13,3%	33/277	11,9%
Sexe masculin	172/368	46,7%	49/90	54,4%	123/278	44,2%
Apgar à 5 minutes < 7	72/307	23,5%	27/69	39,1%	45/238	18,9%

m : moyenne, SA : semaines d'aménorrhée

La corticothérapie anténatale était considérée quand la mère avait reçu au moins une dose de bétaméthasone.

Le terme « pathologies hypertensives maternelles » regroupait l'HTA chronique, l'HTA gravidique, la pré-éclampsie, le HELLP syndrome et l'éclampsie.

Le terme « diabète » regroupait les diabètes préexistants à la grossesse et les diabètes gravidiques.

Une chorioamniotite était définie par une hyperthermie maternelle (> 37,7°C) ou une rupture prolongée des membranes (> 18h).

Une naissance outborn était définie par un accouchement en dehors de la maternité principale de Mamoudzou.

Un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) était défini par un poids de naissance inférieur au 10^e percentile selon les courbes AUDIPOG.

Une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine était définie par un score d'Apgar inférieur à 7 à cinq minutes de vie.

La prise en charge et les caractéristiques de la morbidité néonatale de la population globale sont décrites dans le Tableau 2.

Durant l'hospitalisation, le taux de mortalité globale était de 14% (52 enfants). Il était quatre fois plus important chez les extrêmes (32%) que chez les grands prématurés (8%). Aucun des enfants nés à 24 SA n'avait survécu.

Concernant la prise en charge respiratoire, 52 enfants (14%) n'avaient jamais été ventilés pendant leur séjour hospitalier, ni de façon invasive, ni par nCPAP. La prise en charge prophylactique ou curative de la MMH par instillation intra-trachéale d'une ou plusieurs doses de surfactant avait été réalisée chez 45% des enfants, avec un taux de 86% chez les extrêmes prématurés et de 32% chez les grands prématurés. Plus de la moitié des enfants (56%) avaient été ventilés mécaniquement, avec une durée moyenne de ventilation invasive de 4 ± 8 jours pendant leur séjour en réanimation. Près de quatre enfants sur cinq (79%) avaient bénéficié d'une ventilation non invasive par nCPAP, dès la naissance ou en relais de la ventilation mécanique après l'extubation. La durée moyenne de ventilation non invasive était de 12 ± 14 jours.

Sept enfants (2%) de notre cohorte présentaient une oxygénodépendance avec une FiO₂ supérieure à 0.3 à 36 SA d'âge corrigé, et 16 enfants (4%) avaient reçu une corticothérapie postnatale systémique.

Parmi les survivants à la sortie d'hospitalisation, presque 9 enfants sur 10 (88%) n'avaient pas présenté de séquelle majeure (DBP sévère et/ou ECUN et/ou HIV de haut grade et/ou LPV). Par tranche d'âge, la survie sans séquelle des grands prématurés était une fois et demie supérieure à celle des extrêmes prématurés (93% contre 63% respectivement).

A la sortie, le poids moyen des survivants était de 2216 ± 402 g, avec un taux de RCEU de 53%. Un tiers des enfants (32%) bénéficiaient d'un allaitement maternel exclusif.

Les caractéristiques principales de morbidité par semaine d'âge gestationnel sont reportées dans l'Annexe 3.

Tableau 2 : Prise en charge et morbidité des grands prématurés mahorais.

Variables	Population globale		Extrêmes prématurés		Grands prématurés	
	N = 371		24 - 27 SA N = 91 (24,5%)		28 - 31 SA N = 280 (75,5%)	
	<i>m ± écart-type</i>	(extrêmes)	<i>m ± écart-type</i>	(extrêmes)	<i>m ± écart-type</i>	(extrêmes)
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Surfactant	167/369	45,3%	77/90	85,6%	90/279	32,3%
1 instillation	134/369	36,3%	57/90	63,3%	77/279	27,6%
≥ 2 instillations	33/369	8,9%	20/90	22,2%	13/279	4,7%
Ventilation mécanique	206/371	55,5%	84/91	92,3%	122/280	43,6%
Durée de ventilation sur tube (jours)	3,9 ± 7,6	(0 - 53)	9,1 ± 10,2	(0 - 48)	2,2 ± 5,6	(0 - 53)
nCPAP	293/370	79,2%	76/91	83,5%	217/279	77,8%
Durée de nCPAP (jours)	12,0 ± 13,6	(0 - 66)	20,6 ± 17,4	(0 - 66)	9,2 ± 10,7	(0 - 55)
FiO2 ≥ 0,30 à 36 SA	7/331	2,1%	5/69	7,3%	2/262	0,8%
Corticothérapie postnatale	16/369	4,3%	11/91	12,1%	5/278	1,8%
NO inhalé	40/368	10,9%	22/90	24,4%	18/278	6,5%
Amines vasopressives	69/368	18,8%	38/90	42,2%	31/278	11,2%
Nombre de jours de KTC	17,5 ± 18,0	(0 - 178)	24,0 ± 21,6	(1 - 178)	15,2 ± 16,1	(0 - 141)
DBP significative (modérée à sévère)	44/371	11,9%	21/91	23,1%	23/280	8,2%
DBP significative et décès	94/371	25,3%	49/91	53,9%	45/280	16,1%
Survie sans DBP significative	276/370	74,6%	42/91	46,2%	234/279	83,9%
Canal artériel retentissant	27/371	7,3%	14/91	15,4%	13/280	4,6%
ECUN	25/368	6,8%	10/89	11,2%	15/279	5,4%
HIV de grade III ou IV	21/345	6,1%	16/87	18,4%	5/258	1,9%
Leucomalacie péri-ventriculaire	6/339	1,8%	1/85	1,2%	5/254	2,0%
Infection néonatale ou secondaire certaine	122/368	33,2%	45/90	50,0%	77/278	27,7%
Mortalité lors de l'hospitalisation	52/370	14,1%	29/91	31,9%	23/279	8,2%
Survie sans séquelle majeure	261/298	87,6%	39/62	62,9%	222/239	92,9%
Poids de sortie des survivants (grammes)	2216 ± 402	(1590 - 4960)	2348 ± 516	(1800 - 4960)	2183 ± 363	(1590 - 4170)
RCEU	164/309	53,1%	35/61	57,4%	129/248	52,0%
Allaitement maternel exclusif à la sortie	99/313	31,6%	15/63	23,8%	84/250	33,6%

m : moyenne, nCPAP : CPAP nasale, FiO2 : fraction inspirée en oxygène, SA : semaines d'aménorrhée, NO : monoxyde d'azote, KTC : cathéter veineux central, DBP : dysplasie broncho-pulmonaire, ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante, HIV : hémorragie intra-ventriculaire, RCEU : retard de croissance extra-utérin.

La DBP était considérée comme significative si elle était modérée ou sévère.

Un canal artériel était considéré retentissant s'il avait été traité médicalement ou chirurgicalement.

Une ECUN était considérée lorsqu'elle était au moins au stade IIa de Bell modifié.

Les HIV étaient classées de grade III ou IV selon Papile.

Étaient considérées comme séquelle majeure : une DBP sévère et/ou une ECUN et/ou une HIV de haut grade et/ou une leucomalacie péri-ventriculaire.

Un RCEU était défini comme un poids de sortie d'hospitalisation rapporté au terme de sortie inférieur au 10^e percentile selon les courbes AUDIPOG ou de FENTON.

2. Etat des lieux de la dysplasie broncho-pulmonaire à Mayotte

2.1. Parmi les survivants à 36 SA d'âge corrigé

Les caractéristiques néonatales, la prise en charge respiratoire et les morbidités pendant l'hospitalisation des 321 enfants survivants à 36 SA d'AC sont décrites dans le Tableau 3.

L'âge gestationnel moyen des survivants était de $29,4 \pm 1,7$ SA et le poids de naissance moyen de 1224 ± 316 grammes, avec 10% des enfants présentant un PAG. Il y avait 144 garçons (45%) et 175 filles (55%). Les extrêmes prématurés représentaient 1/5^e (20%) de la cohorte de survivants. Plus de trois quarts des enfants (77%) avaient bénéficié d'une corticothérapie anténatale avant l'accouchement.

La répartition des survivants à 36 SA d'AC selon la sévérité de la DBP est schématisée sur la Figure 9.

Des 321 survivants, 118 enfants présentaient une DBP, toute sévérité confondue, réalisant un taux global de DBP de 36,8%. Parmi les enfants dysplasiques, 74 présentaient une DBP légère (23,1%), 27 une forme modérée (8,4%) et 17 une forme sévère (5,3%). Au total, 44 enfants étaient atteints d'une DBP modérée à sévère, réalisant un taux de DBP significative de 13,7%. Il n'y avait pas de différence significative entre les taux de DBP sur les différentes années de la période d'étude (résultats statistiques non montrés).

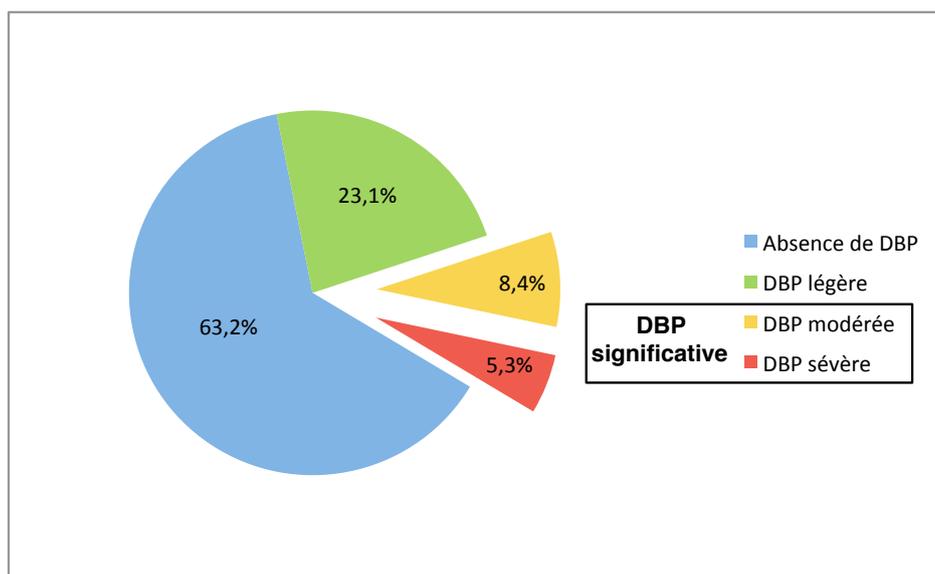


Figure 9 : Répartition en fonction de la sévérité de la DBP chez les survivants à 36 SA.

Parmi les 63 extrêmes prématurés survivants à 36 SA d'AC, presque 9 enfants sur 10 (88,9%) étaient atteints d'une DBP tout stade confondu. Trente-cinq présentaient une DBP légère (55,6%), 12 une DBP modérée (19,0%) et 9 une DBP sévère (14,3%). Un enfant sur 3 (33,3%) présentait une DBP significative dans cette population.

Parmi les 258 grands prématurés survivants à 36 SA d'AC, presque un quart des enfants (24,0%) étaient atteints d'une DBP tout stade confondu. Trente-neuf présentaient une DBP légère (15,1%), 15 une DBP modérée (5,8%) et 8 une DBP sévère (3,1%). Moins d'un enfant sur dix (8,9%) présentait une DBP significative dans cette population.

Concernant les ressources respiratoires, presque la moitié des survivants (49%) avaient été ventilés mécaniquement, avec une durée moyenne de ventilation sur tube de 4 ± 8 jours. La prise en charge prophylactique ou curative de la MMH par instillation intra-trachéale d'une dose ou plus de surfactant avait été réalisée chez 40% des enfants. La majorité des enfants (83%) avait bénéficié d'une ventilation non invasive par nCPAP, dès la naissance ou en relais de la ventilation mécanique après l'extubation. La durée moyenne de ventilation non invasive était de 13 ± 14 jours. Sept enfants (2%) présentaient une oxygénodépendance avec une $FiO_2 \geq 0.3$ à 36 SA d'âge corrigé, et 15 enfants (5%) avaient reçu une corticothérapie postnatale systémique.

Tableau 3 : Caractéristiques des grands prématurés survivants à 36 SA en fonction du degré de sévérité de la dysplasie broncho-pulmonaire.

Variables	Population globale des survivants N = 321		Absence de DBP (Groupe 1) N = 203 (63,2%)		DBP légère (Groupe 2) N = 74 (23,1%)		DBP modérée (Groupe 3) N = 27 (8,4%)		DBP sévère (Groupe 4) N = 17 (5,3%)	
	m ± écart-type n/N	(extrêmes) %	m ± écart-type n/N	(extrêmes) %	m ± écart-type n/N	(extrêmes) %	m ± écart-type n/N	(extrêmes) %	m ± écart-type n/N	(extrêmes) %
Age gestationnel (SA)	29,4 ± 1,7	(25,3 - 31,6)	30,2 ± 1,2	(26,5 - 31,6)	27,9 ± 1,3	(25,3 - 30,6)	28,1 ± 1,6	(25,5 - 31,0)	28,2 ± 1,7	(26,2 - 31,5)
Poids de naissance (grammes)	1224 ± 316	(450 - 2140)	1358 ± 272	(560 - 2140)	1017 ± 22	(595 - 1460)	952 ± 244	(560 - 1480)	968 ± 348	(450 - 1810)
Petit poids pour l'âge gestationnel	33/318	10,4%	16/200	8,0%	6/74	8,1%	6/27	22,2%	5/17	29,4%
Sexe masculin	144/319	45,1%	90/201	44,8%	30/74	40,5%	16/27	59,3%	8/17	47,1%
Apgar à 5 minutes	8,0 ± 2,1	(1 - 10)	8,5 ± 1,8	(2 - 10)	7,4 ± 2,4	(1 - 10)	7,1 ± 2,3	(1 - 10)	6,5 ± 2,6	(1 - 10)
Corticothérapie anténatale	215/279	77,1%	140/181	77,4%	46/61	75,4%	17/20	85,0%	12/17	70,6%
Extrême prématurité (24 - 27 SA)	63/321	19,6%	7/203	3,4%	35/74	47,3%	12/27	44,4%	9/17	52,9%
Grande prématurité (28 - 31 SA)	258/321	80,4%	196/203	96,6%	39/74	52,7%	15/27	55,6%	8/17	47,1%
Surfactant	126/320	39,4%	44/203	21,7%	46/73	63,0%	21/27	77,8%	15/17	88,2%
1 instillation	110/320	34,4%	42/203	20,7%	38/73	52,1%	19/27	70,4%	11/17	64,7%
≥ 2 instillations	16/320	5,0%	2/203	1,0%	8/73	11,0%	2/27	7,4%	4/17	23,5%
Ventilation mécanique	156/321	48,6%	59/203	29,1%	57/74	77,0%	24/27	88,9%	16/17	94,1%
Durée de ventilation sur tube (jours)	3,5 ± 7,7	(0 - 53)	0,8 ± 2,8	(0 - 34)	3,3 ± 5,1	(0 - 25)	12,3 ± 10,4	(0 - 32)	20,1 ± 15,9	(0 - 53)
nCPAP	266/321	82,9%	148/203	72,9%	74/74	100,0%	27/27	100,0%	17/17	100,0%
Durée de nCPAP (jours)	13,1 ± 14,0	(0 - 66)	5,4 ± 5,9	(0 - 27)	24,6 ± 12,4	(4 - 55)	24,6 ± 13,1	(1 - 51)	36,7 ± 17,0	(7 - 66)
FiO2 ≥ 0,30 à 36 SA	7/319	2,2%	0/201	0,0%	0/74	0,0%	0/27	0,0%	7/17	41,2%
Corticothérapie postnatale	15/321	4,7%	0/203	0,0%	2/74	2,7%	8/27	29,6%	5/17	29,4%
NO inhalé	16/319	5,0%	2/202	1,0%	3/73	4,1%	5/27	18,5%	6/17	35,3%
Amines vasopressives	28/319	8,8%	5/202	2,5%	8/73	11,0%	8/27	29,6%	7/17	41,2%
Nombre de jours de KTC	18,3 ± 18,2	(0 - 178)	12,7 ± 11,8	(0 - 47)	24,5 ± 21,7	(5 - 178)	27,1 ± 14,6	(5 - 60)	39,7 ± 32,4	(7 - 141)
Canal artériel retentissant	23/321	7,2%	8/203	3,9%	6/74	8,1%	6/27	22,2%	3/17	17,7%
ECUN	16/320	5,0%	3/203	1,5%	4/73	5,5%	5/27	18,5%	4/17	23,5%
HIV de grade III et IV	9/302	3,0%	17/187	9,1%	6/74	8,1%	2/25	8,0%	1/16	6,3%
Leucomalacie péri-ventriculaire	5/299	1,7%	3/186	1,6%	1/73	1,4%	0/24	0,0%	1/16	6,3%
Infection néonatale ou secondaire certaine	101/320	31,6%	41/203	20,2%	37/73	50,7%	14/27	51,9%	9/17	52,9%
Survie sans séquelle majeure	261/298	87,6%	181/186	97,3%	62/72	86,1%	18/25	72,0%	0/17	0,0%
Poids de sortie des survivants (grammes)	2215, ± 404	(1375 - 4960)	2133 ± 286	(1645 - 3780)	2219 ± 451	(1590 - 4960)	2483 ± 392	(1845 - 3340)	2737 ± 739	(1375 - 4710)
RCEU	164/310	52,9%	88/198	44,4%	46/71	64,8%	19/27	70,4%	11/14	78,6%
Allaitement maternel exclusif à la sortie	99/312	31,7%	79/200	39,5%	19/72	26,4%	1/26	3,8%	0/14	0,0%

m : moyenne, SA : semaines d'aménorrhée, nCPAP : CPAP nasale, NO : monoxyde d'azote, KTC : cathéter veineux central, DBP : dysplasie broncho-pulmonaire, ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante, HIV : hémorragie intra-ventriculaire, RCEU : retard de croissance extra-utérin.

Un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) était défini par un poids de naissance inférieur au 10^e percentile selon les courbes AUDIPOG.

Une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine était définie par un score d'Apgar inférieur à 7 à cinq minutes de vie.

Un canal artériel était considéré retentissant s'il avait été traité médicalement ou chirurgicalement.

Une ECUN était considérée lorsqu'elle était au moins au stade IIa de Bell modifié.

Les HIV étaient classées de grade III ou IV selon Papille.

Un RCEU était défini comme un poids de sortie d'hospitalisation rapporté au terme de sortie inférieur au 10^e percentile selon les courbes AUDIPOG et de FENTON.

2.2. Critère composite : décès ou DBP significative

Les résultats sont présentés sur les Figures 10 et 11, et dans l'Annexe 3.

Cinquante enfants (13,5%) sont décédés avant 36 SA d'AC. Le critère composite « décès avant 36 SA d'AC ou DBP significative » concernait 94 enfants (25%) et diminuait en fonction de l'âge gestationnel. Le taux de ce critère composite était de 54% dans le groupe des extrêmes prématurés et de 16% chez les grands prématurés.

Il était respectivement de 100% à 24 SA, 67% à 25 SA, 61% à 26 SA, 37% à 27 SA, 26% à 28 SA, 25% à 29 SA, 11% à 30 SA et 8% à 31 SA.

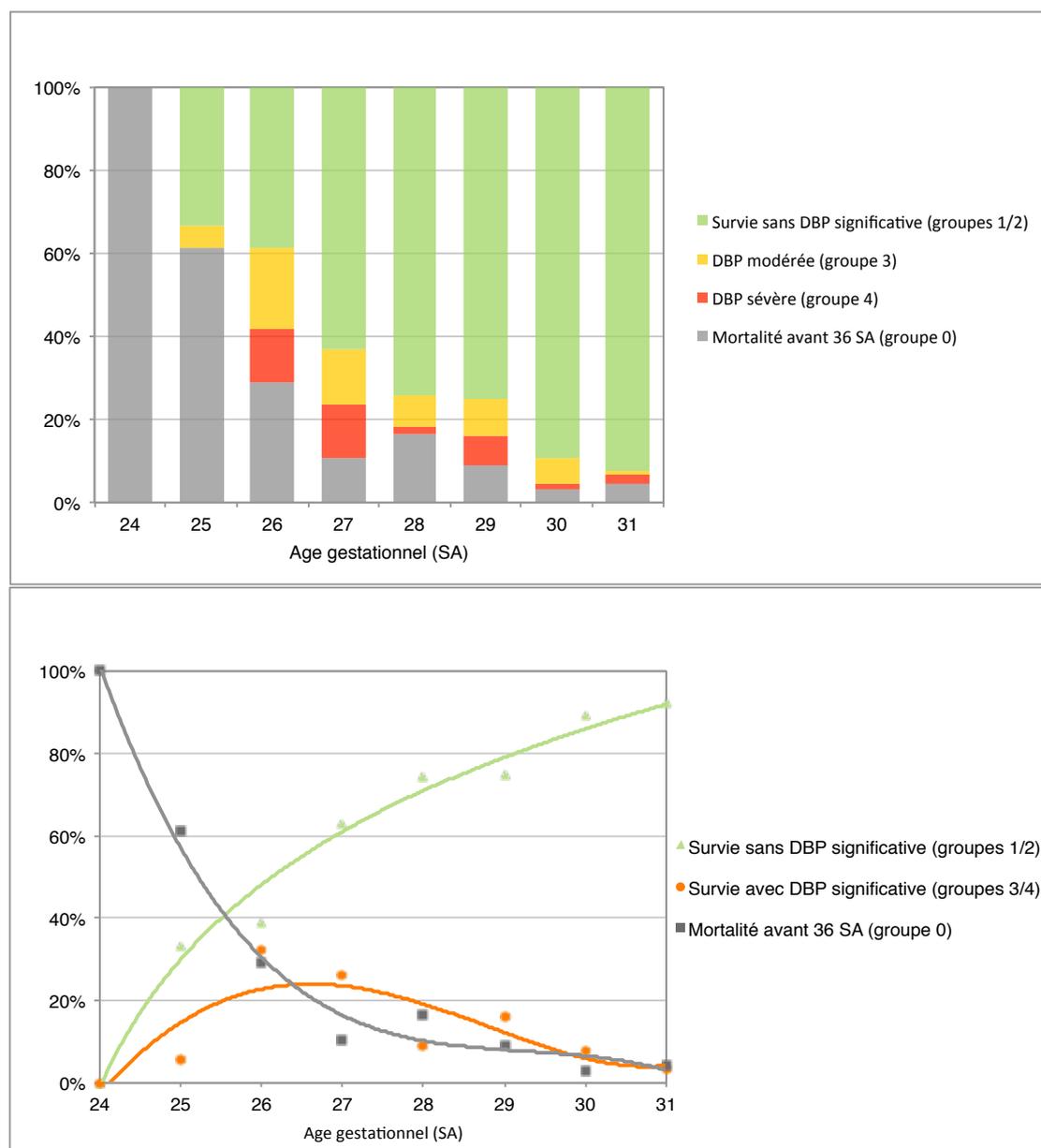


Figure 10 : Mortalité ou DBP significative en fonction de l'âge gestationnel des grands prématurés mahorais.

SA : semaines d'aménorrhée, DBP : dysplasie broncho-pulmonaire.

La DBP était considérée comme significative si elle était modérée ou sévère.

De façon concomitante à une augmentation du nombre de naissances à Mayotte, le nombre d'entrées de grands prématurés de moins de 32 SA dans le service de médecine néonatale du CHM était en augmentation constante, avec un effectif multiplié par deux de 2012 (51 admissions) à 2015 (95 admissions).

Parallèlement au nombre croissant d'entrées, le taux de DBP significative n'avait pas varié durant les années d'étude (résultats statistiques non montrés), alors que le critère composite « décès ou DBP significative » semblait plus élevé pendant les deux dernières années étudiées (2014 – 2015) (Figure 11).

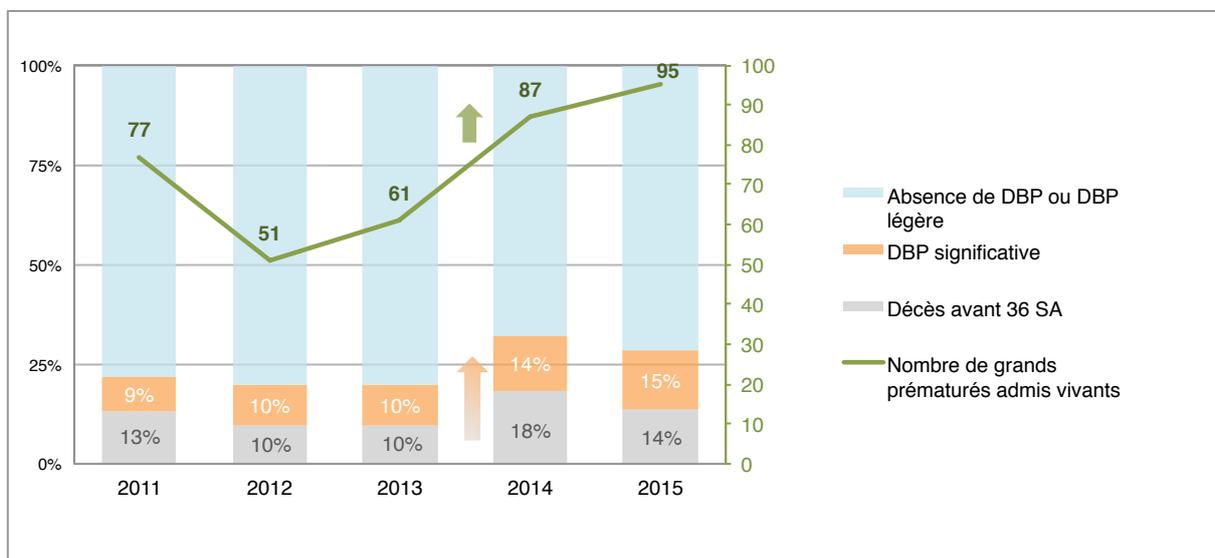


Figure 11 : Admission des prématurés de moins de 32 SA et du taux de « décès avant 36 SA ou DBP significative » au Centre Hospitalier de Mamoudzou, 2011-2015.

SA : semaines d'aménorrhée, DBP : dysplasie broncho-pulmonaire.

La DBP était considérée comme significative si elle était modérée ou sévère.

3. Facteurs associés à la dysplasie broncho-pulmonaire à Mayotte

Le tableau 4 compare les caractéristiques néonatales des 321 grands prématurés survivants à 36 SA d'AC en fonction de la présence et du degré de significativité de la DBP.

Les enfants présentant une DBP significative étaient plus jeunes en terme, avaient un plus petit poids de naissance ($p < 0,0001$), présentaient plus fréquemment un PAG ($p = 0,002$), et avaient un score d'Apgar plus bas à la naissance ($p = 0,0004$).

Concernant les ressources ventilatoires, les enfants présentant une DBP significative avaient en moyenne été ventilés, mécaniquement ou par nCPAP, plus longtemps que ceux indemnes ou avec une DBP légère, et avaient plus souvent reçu du surfactant ($p < 0,0001$).

Concernant les comorbidités, ils avaient plus souvent présenté un canal artériel persistant traité ($p = 0,0014$) et une infection postnatale ($p = 0,0015$). Ils avaient également plus souvent été traité par NO inhalé et amines vasopressives ($p < 0,0001$), et étaient équipés par un cathéter central plus longtemps ($p = 0,0001$).

Tableau 4 : Caractéristiques néonatales des grands prématurés survivants à 36 SA en fonction du degré de significativité de la dysplasie broncho-pulmonaire.

Variables	Absence de DBP significative N = 277		DBP significative N = 44		p
	m ± écart-type n/N	(extrêmes) %	m ± écart-type n/N	(extrêmes) %	
Age gestationnel (SA)	29,6 ± 1,6	(25,3 - 31,6)	28,2 ± 1,6	(25,5 - 31,5)	<0,0001*
Poids de naissance (grammes)	1266 ± 300	(560 - 2140)	958 ± 285	(450 - 1810)	<0,0001*
Petit poids pour l'âge gestationnel	22/274	8,0%	11/44	25,0%	0,002*
Sexe masculin	120/275	43,6%	24/44	54,5%	0,18
Apgar à 5 minutes	8,2 ± 2,0	(1 - 10)	6,8 ± 2,4	(1 - 10)	0,0004*
Corticothérapie anténatale	186/242	76,9%	29/37	78,4%	0,84
Extrême prématurité (24 - 27 SA)	42/277	15,2%	21/44	47,7%	<0,0001*
Grande prématurité (28 - 31 SA)	235/277	84,8%	23/44	52,3%	
Surfactant	90/276	32,6%	36/44	81,8%	<0,0001*
1 instillation	80/276	29,0%	30/44	68,2%	
≥ 2 instillations	10/276	3,6%	6/44	13,6%	
Ventilation mécanique	116/277	41,9%	40/44	90,9%	
Durée de ventilation sur tube (jours)	1,6 ± 3,8	(0 - 34)	15,3 ± 13,2	(0 - 53)	<0,0001*
nCPAP	222/277	80,1%	44/44	100,0%	
Durée de nCPAP (jours)	10,5 ± 11,8	(0 - 55)	29,2 ± 15,7	(1 - 66)	<0,0001*
FiO ₂ ≥ 0,30 à 36 SA	0/275	0,0%	7/44	15,9%	
Corticothérapie postnatale	0/275	0,0%	13/44	29,5%	
NO inhalé	5/275	1,8%	11/44	25,0%	<0,0001*
Amines vasopressives	13/275	4,7%	15/44	34,1%	<0,0001*
Nombre de jours de KTC	16,0 ± 16,1	(0 - 178)	31,9 ± 23,5	(5 - 141)	0,0001*
Canal artériel retentissant	14/277	5,1%	9/44	20,5%	0,0014*
ECUN	7/276	2,5%	9/44	20,5%	
HIV de grade III et IV	23/261	8,8%	3/41	7,3%	
Leucomalacie péri-ventriculaire	4/259	1,5%	1/40	2,5%	
Infection néonatale ou secondaire certaine	78/276	28,3%	23/44	52,3%	0,0015*
Survie sans séquelle majeure	243/258	94,2%	18/42	42,9%	
Poids de sortie des survivants (grammes)	2156 ± 339	(1590 - 4960)	2581 ± 558	(1375 - 4710)	<0,0001*
RCEU	134/269	49,8%	30/41	73,2%	
Allaitement maternel exclusif à la sortie	98/272	36,0%	1/40	2,5%	<0,0001*

m : moyenne, SA : semaines d'aménorrhée, nCPAP : CPAP nasale, NO : monoxyde d'azote, KTC : cathéter veineux central, DBP : dysplasie broncho-pulmonaire, ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante, HIV : hémorragie intra-ventriculaire, RCEU : retard de croissance extra-utérin.

Un PAG était défini par un poids de naissance inférieur au 10^e percentile selon les courbes AUDIPOG.

Une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine était définie par un score d'Apgar inférieur à 7 à cinq minutes de vie.

Un canal artériel était considéré retentissant s'il avait été traité médicalement ou chirurgicalement.

Une ECUN était considérée lorsqu'elle était au moins au stade IIa de Bell modifié.

Les HIV étaient classées de grade III ou IV selon Papille.

Un RCEU était défini comme un poids de sortie d'hospitalisation rapporté au terme de sortie inférieur au 10^e percentile selon les courbes AUDIPOG et de FENTON.

* Le résultat était significatif avec une valeur seuil inférieure à 0,05.

Afin de déterminer les facteurs associés à une DBP significative, nous avons réalisé des analyses univariées concernant 16 variables, comparant les enfants atteints de DBP significative (groupes 3 et 4) aux enfants indemnes de DBP ou ayant présenté une DBP légère (groupes 1 et 2) dans la population des survivants à 36 SA d'AC.

Les résultats sont présentés sous forme d'odds ratio dans le Tableau 5.

En analyse univariée, parmi les facteurs intrinsèques, l'extrême prématurité, la présence d'un PAG et une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, étaient significativement associées à une DBP significative. Aucune des variables maternelles étudiées n'était significativement liée au développement ultérieur d'une DBP significative. Les facteurs respiratoires corrélés significativement à l'apparition d'une DBP significative étaient l'instillation de surfactant, une ventilation mécanique d'au moins 7 jours et la nécessité d'une corticothérapie postnatale systémique. L'absence de ventilation mécanique ou d'une durée inférieure à 2 jours était un facteur protecteur. La présence d'autres comorbidités comme une infection postnatale ou la persistance d'un canal artériel traité ; ainsi que l'utilisation de monoxyde d'azote et la nécessité d'un soutien hémodynamique par amines vasopressives, majoraient le risque de DBP de manière significative. Enfin, l'allaitement maternel exclusif ressortait comme facteur protecteur de DBP significative.

Dans un second temps, la mesure de l'association entre le critère de jugement principal et les facteurs associés a été estimée via un modèle de régression logistique (n= 301, dont 40 patients présentant une DBP significative).

En régression logistique multivariée, il n'existait pas d'interaction statistique entre l'âge gestationnel et les autres variables analysées ($p > 0,05$).

Le modèle initial a été défini en évitant d'introduire des variables explicatives susceptibles d'être liées linéairement entre elles, tels que l'âge gestationnel et le poids, ou les données ventilatoires. Au total, nous avons analysé l'association de la DBP aux variables suivantes : l'extrême prématurité, le sexe masculin, le PAG, l'infection postnatale, la persistance d'un canal artériel, une ventilation mécanique d'au moins 7 jours, l'utilisation de NO inhalé, un soutien hémodynamique par amines vasopressives, et un allaitement maternel exclusif.

Tableau 5 : Facteurs associés de dysplasie broncho-pulmonaire significative parmi les survivants à 36 SA.

Variables	Analyse univariée (N = 321)		Analyse multivariée (N = 301)	
	n/N	OR brut (IC95%)	n/N	OR ajusté (IC95%)
Extrême prématurité (24 - 27 SA)	21/321	5,11 (2,60 - 10,05)*	57/301	2.21 (0.87 – 5.59)
Sexe masculin	120/319	1,55 (0,82 - 2,94)		
Petit poids pour l'âge gestationnel	11/318	3,82 (1,70 - 8,58)*		
Corticothérapie anténatale	29/279	1,09 (0,47 - 2,52)		
Pathologies vasculaires maternelles	9/251	0,72 (0,32 - 1,62)		
Chorioamniotite	4/321	0,65 (0,22 - 1,92)		
Apgar à 5 minutes < 7	13/272	2,52 (1,18 - 5,38)*		
Surfactant	36/320	9,30 (4,15 - 20,83)*		
Infection post-natale	23/320	2,78 (1,46 - 5,31)*		
Canal artériel retentissant	9/321	4,83 (1,95 - 11,98)*		
Ventilation mécanique ≥ 7 jours	29/317	21,01 (9,87 - 44,74)*	45/301	11.82 (4.82 – 28.99)*
Ventilation mécanique absente ou < 2 jours	6/317	0,04 (0,02 - 0,11)*		
Corticothérapie postnatale	13/321	57,65 (12,43 - 267,37)*		
NO inhalé	11/319	17,99 (5,89 - 54,99)*		
Amines vasopressives	15/319	10,42 (4,52 - 24,05)*		
Allaitement maternel exclusif	1/312	0,046 (0,006 - 0,34)*	95/301	0.061 (0.008 – 0.48)*

SA : semaines d'aménorrhée, NO : monoxyde d'azote

Un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) était défini par un poids de naissance inférieur au 10^e percentile selon les courbes AUDIPOG.

La corticothérapie anténatale était considérée quand la mère avait reçu au moins une dose de bétaméthasone.

Le terme « pathologies hypertensives maternelles » regroupait l'HTA chronique, l'HTA gravidique, la pré-éclampsie, le HELLP syndrome et l'éclampsie.

Une chorioamniotite était définie par une hyperthermie maternelle (> 37,7°C) ou une rupture prolongée des membranes (> 18h).

Une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine était définie par un score d'Apgar inférieur à 7 à cinq minutes de vie.

Un canal artériel était considéré retentissant s'il avait été traité médicalement ou chirurgicalement.

* Le résultat était significatif avec une valeur seuil inférieure à 0,05.

Au terme de cette analyse, deux variables, ajustées sur l'âge gestationnel, étaient indépendamment associées au risque de DBP significative : une ventilation mécanique d'au moins 7 jours (OR 11.82 [4.82 – 28.99]) et l'allaitement maternel exclusif en tant que facteur protecteur (OR 0.061 [0.008 – 0.48]).

Le modèle final était adéquat (test de Hosmer et Lemeshow, $p = 0,63 > 5\%$).

Le pouvoir discriminant du modèle final a été estimé par l'aire sous la courbe ROC (AUC) qui était égale à 0,857, IC95% [0,794 – 0,920].

DISCUSSION

1. Apports de l'étude

Nous rapportons dans cette étude le taux de dysplasie broncho-pulmonaire, enjeu majeur de la prématurité, dans une cohorte ultramarine contemporaine et en population de grands prématurés nés à Mayotte.

Il s'agit, à notre connaissance, de la première étude dédiée à la DBP et à l'identification de ses facteurs de risque à Mayotte dans une population d'ascendance quasi-exclusivement africaine.

1.1. Incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire

Nous confirmons dans notre étude que la DBP était une morbidité fréquente, atteignant presque un enfant sur 3, avec un taux global de 31,8% dans l'ensemble de la population de grands prématurés mahorais, et de 36,8% parmi les survivants à 36 SA d'AC. L'incidence de la DBP significative (modérée à sévère) était de 11,9% dans l'ensemble de la population, et de 13,7% parmi les survivants. A 36 SA d'AC, un tiers (33,3%) des extrêmes prématurés (24 – 27 SA), et moins d'un grand prématuré (28 – 31 SA) sur dix (8,9%), présentaient une DBP significative respectivement.

L'incidence de la DBP est difficilement comparable entre les études, tout d'abord de par l'utilisation de populations de référence différentes. Certaines études se réfèrent à une population constituée de l'ensemble des enfants prématurés admis vivants tandis que d'autres se basent sur le nombre de survivants au temps de l'évaluation. L'intérêt d'une population de référence constituée des prématurés survivants à 36 SA d'AC, est qu'il permet d'établir le degré de sévérité de la DBP selon les critères de *Jobe* (47). Par ailleurs, la définition de la grande prématurité française (< 33 SA) n'étant pas identique à la définition anglo-saxonne (< 32 SA), les taux de DBP rapportés diffèrent selon l'âge gestationnel choisi. Aussi, plusieurs cohortes internationales rapportent des taux de DBP en fonction du poids de naissance, en faisant abstraction de l'âge gestationnel (82,83). Dans notre étude, nous avons choisi de déterminer la grande prématurité comme une naissance survenant avant 32 SA, afin de pouvoir comparer nos résultats avec le plus grand nombre d'études internationales contemporaines.

Les tranches d'âges gestationnels et de poids de naissance utilisés pour évaluer la DBP sont hétérogènes entre les études, contribuant à la difficulté de comparaison. Dans notre étude, nous avons déterminé les tranches d'âges gestationnels selon les définitions consensuelles de l'extrême et de la grande prématurité (< 28 SA et ≥ 28 SA respectivement).

Le second point rendant la comparaison peu évidente entre les différentes études est le degré de DBP considéré. Certaines études utilisent encore les définitions traditionnelles que sont l'oxygénodépendance à 28 jours de vie ou à 36 SA d'AC alors que *Ehrenkranz & al.* ont validé la pertinence d'utiliser le consensus *NICHD* avec les trois stades de la maladie (DBP légère, DBP modérée et DBP sévère) (84). Aussi, d'autres se réfèrent à cette classification en comparant uniquement les enfants présentant une DBP modérée à sévère à des enfants sains et atteints de DBP légère (53). Dans notre étude, nous avons choisi d'effectuer nos comparaisons selon ce dernier modèle. En effet, alors que les enfants dysplasiques légers ont un pronostic respiratoire à long terme proche des prématurés non atteints, les dysplasiques modérés et sévères sont susceptibles de présenter des complications respiratoires à long terme (46,69). Ce choix nous a paru plus pertinent cliniquement.

Enfin, du fait de l'absence d'uniformisation des objectifs de saturation en fonction des équipes, il persiste une grande inhomogénéité concernant le besoin en oxygène, responsable d'une grande variabilité inter-hospitalière concernant le diagnostic et le degré de sévérité de la DBP. L'absence de réalisation du test de réduction en oxygène à Mayotte ne nous a pas permis d'intégrer la définition physiologique de la DBP selon *Walsh*.

Afin d'étudier notre incidence de DBP, nous avons résumé dans le Tableau 6 les données de la littérature concernant des cohortes internationales récentes, dans l'ère du surfactant et de la corticothérapie anténatale.

Notre étude, réalisée sur une cohorte contemporaine sur 5 ans, ne semble pas retrouver un taux de DBP moins élevé dans la population de grands prématurés mahorais, contrairement à notre impression clinique.

Dans la cohorte *EPIPAGE 2* qui est la plus récente en population française (2011), le taux de DBP significative était de 11,1% parmi les survivants à 36 SA dans une population de singletons nés entre 22 – 31 SA, avec un âge gestationnel médian de 29,6 SA (58). Notre population d'étude s'en approche, avec un taux de DBP significative légèrement plus élevée de 13,7% et un âge gestationnel moyen de 29.4 SA.

En Europe, dans l'étude plus ancienne *MOSAIC* regroupant 9 régions européennes (2003), le taux brut de DBP modérée à sévère chez les enfants nés entre 22 – 31 SA survivants à la sortie était de 15,8% (54). Ce taux variait en fonction de la région étudiée, allant de 9,5% en Italie (Lazio) à 25,2% au Royaume-Uni (Nord). En Ile de France, seule région française à l'étude, il était de 14%. L'âge gestationnel moyen de 28.6 SA et le poids de naissance moyen de 1208 g des enfants nés vivants dans la cohorte *MOSAIC* est comparable avec notre cohorte (29.1 SA et 1180 g, respectivement).

Notre taux de DBP significative est identique à celui retrouvé dans une cohorte nationale israélienne portant sur les prématurés nés entre 24 – 32 SA révolues et pesant moins de 1500 grammes sur une période de 11 ans (2000 à 2010) (13,7%) (85).

Une étude menée en 2008 – 2009 à la Réunion chez les prématurés nés entre 24 – 31 SA révolues rapportait une incidence de DBP modérée à sévère de 18,2 % chez les survivants à 36 SA, légèrement plus élevée que dans notre population (55). Une étude réunionnaise plus récente rapportait un taux de DBP significative de 17,8% parmi les enfants nés entre 24 – 31 SA révolues et survivants à 36 SA, avec un terme de naissance de 28,6 SA et un poids de naissance de 1175 g en moyenne, sur la période 2008 – 2013 (données en cours de consolidation).

Concernant l'île de Mayotte, des données préliminaires réalisées sur l'année 2012 dans la population des 22 – 32 SA révolues, montrait un taux global de DBP de 10,1% et de 12,2% parmi les survivants, avec un taux de DBP sévère de 2,9% chez ces derniers. Chez les extrêmes prématurés survivants, ces taux étaient de 20,7% et de 10,3% respectivement (33). Si le chiffre de DBP globale plus faible de cette étude mahoraise peut être expliqué par l'inclusion d'un groupe d'enfants à très faible risque (tranche d'âge gestationnel de 32 SA avec un effectif proportionnellement important), l'augmentation du taux chez les extrêmes prématurés suscite des interrogations (20,7% en 2012 vs 33,3% dans notre cohorte 2011 – 2015).

Cependant, cette étude portait sur l'année 2012, durant laquelle le taux de prématurité était le plus faible à Mayotte dans notre étude. Au contraire, les années 2014 et 2015 ont été marquées par un essor de naissances, associé à une augmentation du nombre de grands prématurés et du critère composite « décès et DBP significative » dans cette population. Compte tenu du nombre d'enfants inclus, avec une absence de différence statistiquement significative du taux de DBP entre les différentes années, les données de notre étude sont toutefois plus robustes.

Au total, notre taux global de DBP significative paraît donc être comparable aux données récentes de la littérature dans une situation contextuelle difficile à Mayotte.

Le taux de DBP significative de 33,3% chez les extrêmes prématurés mahorais constituant notre population s'approche de celui rapporté dans une cohorte californienne incluant les 22 – 29 SA révolues pesant moins de 1500g et survivants à 36 SA entre 2007 et 2011 (33,1%) (82) et dans la cohorte *EIPAGE 2* (31,6%) (58).

Concernant la DBP sévère, notre taux de 14,3% chez les extrêmes prématurés est nettement inférieur à l'incidence de 21,9% relevée dans la cohorte française *EIPAGE 2* chez les survivants de moins de 28 SA (27). Egalement, une étude américaine basée sur les données du *NICHD*, concernant les prématurés nés entre 22 – 28 SA révolues avec un poids de naissance moyen de 836 g sur la période 2003 – 2007, a établi des taux de DBP plus élevés que chez les extrêmes prématurés mahorais, avec une incidence de DBP significative de 41% et de DBP sévère de 18% parmi les survivants à 36 SA d'AC (86). Comparativement, ils étaient de 33,3% et 14,3% dans notre population, chez des enfants pesant en moyenne 865 g à la naissance.

Dans notre étude, l'incidence plus faible de la DBP chez les enfants nés aux termes de 24 et 25 SA pourrait être la résultante d'une mortalité plus importante chez ces prématurissimes. En effet, le taux de mortalité avant 36 SA d'AC était particulièrement élevé parmi ces âges gestationnels (100% et 61% respectivement), expliquant la faible issue « DBP » chez les survivants. L'étude *EIPAGE 2* rapportait des taux de mortalité moindres, de l'ordre de 30% à 24 SA et de 33% à 25 SA, parmi les enfants nés vivants et admis en réanimation (27). Ceci conforte nos données concernant le taux de décès importants chez les prématurissimes mahorais.

De plus, nos résultats soulignent probablement une prise en charge périnatale moins optimale des prématurissimes âgés de moins de 26 SA à Mayotte. Par exemple, une corticothérapie anténatale était réalisée chez seulement la moitié des prématurés nés à 24 – 25 SA (50,0%), contre 76,7% des cas à partir de 26 SA. Comparativement, dans la cohorte *EPIPAGE 2*, ces taux atteignaient 68,4% et 83,7% respectivement (27). Une optimisation de la corticothérapie anténatale chez les 25 SA pourrait permettre de diminuer la sévérité de l'atteinte pulmonaire néonatale et l'incidence des décès à cet âge gestationnel.

Cependant, la prise en charge active des enfants à la limite de la viabilité à Mayotte, notamment par une corticothérapie anténatale débutée dès la 24^e SA, peut poser un dilemme éthique. Compte tenu de l'explosion actuelle des naissances, avec des moyens de prise en charge limités, notamment des morbidités à long terme (centre d'action médico-sociale précoce (CAMSP) saturé, taux de structures accueillant des enfants handicapés très faible (0,9 pour 1000 jeunes de moins de 20 ans)(4)), il est licite de s'interroger sur la pertinence d'une prise en charge proactive des moins de 25 SA sur l'île de Mayotte. A contrario, il est démontré qu'une prise en charge des enfants les plus immatures au sein d'un service améliore ses résultats concernant les grands prématurés les moins immatures.

Partant du postulat que les nouveau-nés prématurés qui décèdent avant 36 SA d'AC sont vraisemblablement les plus immatures et par conséquent les plus à risque de développer une DBP s'ils avaient survécu, nous avons utilisé un critère composite portant à la fois sur la DBP significative et le décès avant 36 SA d'AC. Dans notre étude, ce taux était de 25,3% dans l'ensemble de notre population, et s'élevait à 53,9% chez les extrêmes prématurés.

Une étude comparant la morbimortalité à court terme entre les cohortes de grands prématurés nés entre 24 – 31 SA révolues de l'*OGPOI* et d'*EPIPAGE 2* rapportait des taux de ce critère composite de 32,9% à la Réunion et de 22,0% sur l'ensemble du territoire français (données en cours de consolidation).

Une étude américaine, utilisant ce critère composite chez les moins de 30 SA sur la période 2007 – 2011, rapportait un taux de 44,8%. Parmi cette cohorte, ce taux atteignait 62,8% chez les extrêmes prématurés et était supérieur à celui retrouvé dans notre étude (53,9%) (82). Cependant, des enfants nés entre 22 – 24 SA, tranche d'AG connaissant une mortalité élevée, étaient inclus dans la cohorte américaine.

Une étude coréenne réalisée chez les VLBW en 2013 – 2014 rapportait un taux composite de 40,8% chez les enfants en moyenne âgés de 27,6 SA et pesant 950 g à la naissance (83).

Au total, il semblerait que le risque de décès ou de survenue d'une DBP significative chez les grands prématurés mahorais ne soit pas plus élevé que dans les cohortes internationales.

Tableau 6 : Comparaison de l'incidence de la DBP avec les données de la littérature.

<i>Etude</i>	Mayotte	France		Europe	USA	Israël	Ile de la Réunion
	Thèse	EPIPAGE 2		MOSAIC	NICHHD	Cohorte nationale	OGPOI
<i>Auteur</i>	<i>Faydi</i>	<i>Ancel</i>	<i>Torchin (singletons)</i>	<i>Zeitlin</i>	<i>Stoll</i>	<i>Klinger</i>	<i>Richard</i>
<i>Années</i>	2011 - 2015	2011		2003	2003 - 2007	2000 - 2010	2008 - 2009
<i>Définition DBP</i>	Oxygénodépendance ou soutien ventilatoire chez les survivants à 36 SA d'AC	Oxygénodépendance ou soutien ventilatoire chez les survivants à 36 SA d'AC		Oxygénodépendance ou soutien ventilatoire chez les survivants à 36 SA d'AC	Oxygénodépendance ou soutien ventilatoire chez les survivants à 36 SA d'AC	Oxygénodépendance chez les survivants à 36 SA d'AC	Oxygénodépendance ou soutien ventilatoire chez les survivants à 36 SA d'AC
<i>Age gestationnel (SA)</i>	24 – < 32 m = 29,4	22 – < 32 m = 29,6		24 – < 32 m = 28,6	22 - < 29	24 - < 33	24 – < 33
<i>Poids de naissance (g)</i>	m = 1224 g	m = 1330 g		m = 1208 g	m = 836 g	VLBW < 1500 g	
<i>Effectif Global</i>	371	5462	2638	4908	9575	14120	550
<i>Survivants à 36 SA</i>	321*	3145*	2193*	4079*	8515*	12139*	345*
<i>DBP globale</i>	36,8%* <u>< 28 SA :</u> 88,9%*				<u>< 29 SA :</u> 68,0%*		30,7%*
<i>DBP significative</i>	13,7%* <u>< 28 SA</u> 33,3%*		11,1%* <u>< 28 SA</u> 31,6%*	15,8%*	<u>< 29 SA :</u> 41,0%*	13,7%*	13,1%* <u>< 32 SA</u> 18,2%* <u>< 28 SA</u> 46,0%*
<i>BDP sévère</i>	5,3%* <u>< 28 SA</u> 14,3%*	8,0%* <u>< 28 SA</u> 21,9%*			<u>< 29 SA :</u> 18,0%*		4,6%*
<i>Critère composite : Décès avant 36 SA d'AC ou DBP significative</i>	25,3% <u>< 28 SA :</u> 53,9%	22,0% <i>(données non publiées)</i>		27,3%	<u>< 29 SA :</u> 52,5%	25,8%	

DBP : dysplasie broncho-pulmonaire, significative si modérée à sévère, m = moyenne (sauf *Epipage 2 (Torchin)* = médiane)

* taux parmi les survivants à 36 SA d'AC

1.2. Facteurs de risque de dysplasie broncho-pulmonaire

Notre étude a permis d'étudier les facteurs associés à la survenue d'une DBP significative dans la population des grands prématurés mahorais. Après régression logistique, nous avons pu établir une association indépendante entre la DBP et la ventilation mécanique prolongée d'au moins 7 jours, et l'effet protecteur d'un allaitement maternel exclusif.

L'extrême prématurité est un facteur de risque de DBP largement décrit dans la littérature (39,45). L'incidence de la DBP et son degré de sévérité sont d'autant plus élevés que l'âge gestationnel est faible (50). Ce résultat a notamment été démontré dans la cohorte européenne *MOSAIC*, qui notait une réduction significative de l'incidence de la DBP avec l'augmentation de l'AG, hormis entre 27 et 28 SA (53). Notre étude n'est pas parvenue à démontrer ce résultat chez les prématurissimes survivants à 36 semaines d'AC, compte tenu d'un taux très élevé de mortalité hospitalière chez les enfants nés < 26 SA à Mayotte (100% à 24 SA et 61% à 25 SA). Cependant, en utilisant le critère composite associant la DBP significative et un décès survenant avant 36 SA, la relation était inversement proportionnelle entre ce critère et l'AG. A partir de 26 SA, le taux de DBP diminuait avec l'AG dans notre cohorte, hormis chez les enfants nés à 29 SA, sans réelle explication. Nous avons retrouvé en analyse univariée une association entre l'extrême prématurité et la DBP, confirmant les données de la littérature dans notre population de grands prématurés mahorais. Par manque de puissance, la variable « extrême prématurité » n'était plus significative à la fin de la procédure pas à pas descendante (OR 2.21 [0.87 – 5.59]), $p = 0,09$). Nous l'avons cependant intégrée dans le modèle final car il s'agit d'un facteur de confusion connu dans la littérature. Ceci a permis d'ajuster l'analyse sur l'âge gestationnel.

En analyse univariée, la variable « ventilation mécanique inférieure à deux jours ou absence de ventilation mécanique » était significativement associée au développement d'une DBP.

Cependant, en analyse multivariée, afin d'éviter d'étudier des variables colinéaires potentiellement confondantes, nous avons pris le parti d'étudier l'impact d'une ventilation mécanique prolongée d'au moins 7 jours plutôt que l'effet protecteur d'une ventilation mécanique courte ou absente. En effet, les fiches standardisées de recueil *OGPOI* ne permettaient pas de définir précisément la durée de la ventilation non invasive par nCPAP dans les premières 24h de vie, facteur reconnu comme étant protecteur. De plus, l'intubation

systématique pour l'instillation de surfactant prophylactique chez les moins de 27 SA aurait pu aboutir à des résultats erronés. Après régression logistique, notre étude rapportait une association indépendante entre une ventilation mécanique d'au moins 7 jours et le développement ultérieur d'une DBP significative.

De nombreuses études ont démontré le risque accru de DBP en cas de ventilation mécanique prolongée (55,61,87,88). Nous n'avions cependant pas de données concernant le degré d'oxygénothérapie (FiO₂) associée à cette ventilation. Nous ne pouvons donc pas définir s'il s'agissait d'un facteur de confusion dans notre étude. Les effets délétères de la ventilation mécanique sur un poumon en développement sont amplement reconnus. Elle est responsable de lésions pulmonaires induites par volo et barotraumatismes, ainsi que d'une inactivation du surfactant du fait de l'inflammation chronique qu'elle génère (44,57). A l'inverse, il semblerait que l'utilisation précoce d'une nCPAP réduise le risque de développer une DBP (50,55,87).

Parmi les grands prématurés, représentant 75% de notre cohorte, une DBP significative était présente chez moins de 10% des survivants à 36 SA d'AC. Cependant, la durée de ventilation mécanique chez les 28 – 29 SA semblait relativement élevée, en moyenne de plus de trois jours, avec un taux d'instillation de surfactant d'environ 50%. En comparaison, elle était plutôt de deux jours dans la cohorte réunionnaise de l'*OGPOI* de 2008 – 2013 et dans la cohorte *EPIPAGE 2* aux mêmes âges gestationnels (données en cours de consolidation). Toutefois, cette durée est à considérer avec précaution car la fiche standardisée de recueil ne permet pas de coter la durée de ventilation en heures mais en jours pleins, pouvant contribuer à une majoration artificielle de la durée de ventilation invasive dans notre étude. De plus, nous ne pouvons pas différencier les intubations initiales des réintubations, par exemple dans le cadre d'un sepsis secondaire ou d'une ECUN.

Afin de réduire la durée de ventilation mécanique, l'introduction d'un protocole *INSURE* couplé à une ventilation par nCPAP précoce pourrait permettre la diminution du taux de DBP à Mayotte. Cependant, devant un nombre élevé de naissances dans un contexte d'asphyxie, l'équipe médicale est souvent réticente à une extubation précoce. Le score d'Apgar est moins pertinent chez les grands prématurés et l'absence d'un score de gravité à l'admission dans notre cohorte ne nous a pas permis de vérifier cette hypothèse. Par ailleurs, afin de réduire le taux de ventilation mécanique secondaire, il serait nécessaire de prévenir les causes de réintubation d'origine non respiratoire, telles que le sepsis ou l'ECUN.

Enfin, la suractivité du service de médecine néonatale de Mayotte pourrait expliquer des délais à l'extubation prolongés, notamment par manque de matériel et de disponibilité du personnel médical et paramédical lors des gardes.

Un fait remarquable apporté par notre étude est l'effet protecteur de l'allaitement maternel sur la DBP, qui se fait par don dirigé de lait cru maternel en attendant l'autonomie alimentaire. Une association indépendante entre l'allaitement maternel exclusif et la DBP a été mise en évidence en analyse multivariée. Cette donnée a récemment été décrite dans la littérature. Il est reconnu que le lait maternel est le gold standard de la nutrition de l'enfant prématuré. Dans l'étude de *Spiegler & al.*, l'allaitement maternel exclusif, bien qu'associé à une croissance pondérale postnatale moindre qu'en cas d'allaitement artificiel, réduisait le risque de DBP (66). Selon *Patel & al.*, l'augmentation de la proportion de lait de sa propre mère dans l'alimentation du grand prématuré était associée à une réduction du taux de DBP chez les VLBW (67).

Notre étude rapportait un taux d'allaitement maternel exclusif relativement élevé à Mayotte, de plus de 30% chez les survivants à la sortie d'hospitalisation. En comparaison, il était de 10% à la Réunion sur la période 2008 – 2012 (29). Cependant, nous avons constaté une baisse de ce taux sur les dernières années d'étude, puisqu'il était de plus de 50% en 2012 (33). Plusieurs changements dans la prise en charge nutritionnelle des prématurés auraient pu y contribuer. Tout d'abord, le lait de femme pasteurisé et lyophilisé (lait de Marmande) est disponible dans le service depuis fin 2012. Avant l'accès à ce lait maternisé, le lait de la propre mère était indispensable à l'alimentation du prématuré à Mayotte. Il semblerait cependant que le principal facteur responsable de cette diminution soit la disparition des chambres d'hébergement des mères au sein de l'unité de réanimation ayant eu lieu fin 2014 par nécessité d'ouvrir de nouveaux lits pour les enfants devant l'augmentation du nombre d'admissions. Auparavant, les mères « vivaient » dans le service pendant l'hospitalisation de leurs enfants en réanimation. Elles pouvaient tirer régulièrement leur lait et participer activement aux soins des nouveau-nés. Enfin, la suractivité au sein du service aurait pu diminuer l'accompagnement des mères dans leur souhait d'un allaitement maternel exclusif avant le retour à domicile.

Depuis 2005, il est recommandé en France d'utiliser du lait maternel pasteurisé (chauffé à 62,5°C pendant trente minutes) chez les grands prématurés de moins de 32 SA et les enfants pesant moins de 1500g, dans l'objectif de diminuer le risque infectieux notamment lié au *cytomégalo*virus (CMV) (78). Cependant, du fait de l'absence de lactarium sur l'île de Mayotte, le lait de mère ne peut y être pasteurisé. Il est par conséquent donné cru à tous les enfants, même aux grands prématurés et aux VLBW. Une étude française récente menée sur le cohorte *EPIPAGE 2* a rapporté un risque diminué de DBP dans le groupe de grands prématurés nourris au lait de mère cru, comparé à celui nourri au lait de mère pasteurisé. Le lait maternel cru contient des vitamines et des enzymes connues pour protéger contre le stress oxydatif, constituant l'un des mécanismes responsables de la DBP. Ces propriétés anti-oxydantes du lait maternel sont altérées lors de la pasteurisation, ce qui pourrait expliquer ce résultat (78). Ceci peut également conforter notre association.

Notre étude souligne donc un point important concernant la prise en charge nutritionnelle des grands prématurés mahorais dans la prévention de la DBP, et l'impact potentiel de la suractivité sur le taux d'allaitement maternel au sein du service. Ceci incite d'autant plus à promouvoir à nouveau l'allaitement maternel dans cette population, notamment par l'intermédiaire de protocoles de don de lait dirigé, la présence d'un consultant en lactation sur l'île de Mayotte, et des solutions d'hébergement des mères allaitantes dans un contexte difficile d'explosion des naissances.

Nous avons retrouvé une association significative entre PAG et DBP uniquement en analyse univariée, qui par ailleurs n'a pas démontré d'association entre les pathologies hypertensives maternelles et la DBP significative. Le nombre significatif de données manquantes concernant les pathologies hypertensives maternelles peut en partie être incriminé.

Cependant, un effectif plus important aurait probablement permis au facteur « PAG » de devenir indépendamment associé à la DBP dans notre étude. De nombreuses études récentes ont démontré l'association de l'hypotrophie à la DBP (53,55,59). La présence d'une restriction de croissance fœtale est hautement prédictive de DBP à tous les âges gestationnels, hormis aux plus extrêmes (23 – 24 SA) (50). Depuis quelques années, le RCIU d'origine vasculaire est reconnu comme un facteur de risque spécifique de DBP, par mise en jeu de facteurs maternels anti-angiogéniques circulants ayant une action bloquante sur la croissance pulmonaire. Selon le modèle animal utilisé, les résultats concernant les effets du RCIU et ses mécanismes physiopathologiques sur la croissance alvéolaire et vasculaire pulmonaire sont discordants (59).

L'étude européenne menée en 2003 sur la cohorte *MOSAIC* avait mis en évidence une association indépendante de l'hypertension maternelle avec la DBP. Bien que l'hypertension maternelle soit souvent associée à une restriction de croissance fœtale, chacune de ces variables était indépendamment significative en analyse multivariée (53).

Les résultats de *Torchin & al.* sur la cohorte française *EPIPAGE 2* contredisaient cette constatation. Dans cette étude, les pathologies hypertensives maternelles étaient incriminées dans la pathogénèse de la DBP uniquement en cas d'association à un RCIU (58). Le taux d'association d'une pathologie hypertensive maternelle avec un RCIU y était de 17,3%. Nous n'avons pas étudié cette association. Cependant, notre étude révèle un taux de pathologies hypertensives maternelles particulièrement élevé dans notre cohorte, de l'ordre de 44%. Il peut notamment être expliqué par les origines ethniques des patientes et leur prédisposition génétique à développer un syndrome métabolique. Un meilleur suivi de grossesse pourrait permettre la réduction des pathologies hypertensives maternelles, qui représentent à l'heure actuelle l'une des principales causes de prématurité à Mayotte et un défi majeur dans l'optimisation de la prise en charge anténatale.

L'infection néonatale, d'origine multifactorielle, est une complication fréquente de la prise en charge de l'enfant prématuré. Son risque de survenue est inversement corrélé à l'âge gestationnel et au poids de naissance, comme le démontre notre étude qui met en évidence un taux d'IMF et de sepsis nosocomial deux fois plus élevé chez les extrêmes prématurés que chez les grands prématurés.

Le sepsis et l'inflammation systémique augmentent la probabilité de développer une DBP (41,57). De nombreux pathogènes ont été identifiés, tels que *Ureaplasma urealyticum* et des agents viraux comme le *cytomégalovirus* (CMV) ou l'*adénovirus*. Leur rôle direct dans le développement d'une DBP est cependant incertain et est certainement lié à une réponse inflammatoire systémique (50).

Les infections néonatales, d'origine materno-fœtale ou nosocomiale, sont fréquentes à Mayotte. Selon notre étude, plus d'un tiers des grands prématurés mahorais ont présenté cette complication au cours de leur hospitalisation. En 2011 – 2012, le taux d'IMF certaine était de 3,9% et celui d'infections nosocomiales certaines de 26,8% à Mayotte (29), supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature .

Bien que l'association entre infection néonatale et DBP significative n'ait été retrouvée de façon significative qu'en analyse univariée dans notre étude, l'incidence élevée des infections à Mayotte incite à développer des stratégies de prévention des infections, en lien étroit avec le comité de lutte contre les infections nosocomiales (CLIN).

Dans notre étude, l'association entre la persistance d'un canal artériel retentissant et la survenue d'une DBP retrouvée en analyse univariée n'a pas été confirmée indépendante en analyse multivariée. Le rôle du canal artériel dans la genèse d'une DBP reste controversé. De nombreuses études rapportent un lien de causalité (50,61,88), pouvant cependant être altéré par des facteurs de confusion (50). Une majoration du risque de DBP en cas de traitement chirurgical du canal artériel versus un traitement médicamenteux a été rapporté (50,55,61). Dans notre étude, nous avons considéré une persistance du canal artériel comme hémodynamiquement retentissante quand elle avait été traitée, sans différencier le caractère chirurgical ou médical du traitement utilisé.

Concernant les variables respiratoires, la relation entre l'instillation de surfactant et l'augmentation du risque de DBP retrouvée en analyse univariée doit être relativisée, même si elle peut refléter la sévérité de la maladie respiratoire initiale. Nous avons choisi de ne pas étudier l'interaction de cette variable avec la survenue de DBP en analyse multivariée du fait de la pratique du service consistant à instiller du surfactant prophylactique à tous les nouveau-nés de moins de 27 SA, conduisant à un biais de sélection.

De même, la corticothérapie postnatale en tant que facteur prédictif de DBP est à pondérer du fait de son utilisation chez les enfants les plus malades, et serait plutôt la conséquence d'une DBP sévère, constituant un biais d'indication.

Enfin, le sexe masculin n'était pas associé de manière significative à la DBP dans notre étude, contrastant avec les données de la littérature (39,60,61,82).

L'augmentation des naissances à Mayotte a eu comme répercussion une augmentation du nombre d'entrées dans le service de médecine néonatale, avec la nécessité de tripler, voire quadrupler les chambres, de façon quasi-constante. Il semblerait que cette augmentation d'activité soit associée à un impact négatif sur la prise en charge des grands prématurés. En effet, des facteurs péjoratifs en termes de prise en charge retrouvés dans notre étude, tels qu'une diminution de l'allaitement maternel, un taux important d'infections néonatales, des durées prolongées de ventilation mécanique, pourraient en partie être expliqués par cette activité surajoutée. Si le taux de DBP était statistiquement inchangé entre les années, une augmentation sensible du critère composite « décès ou DBP significative » a été notée pendant les deux dernières années d'étude. L'impact de l'augmentation de l'activité du service sur la morbidité hospitalière des nouveau-nés mahorais mériterait d'être approfondi.

2. Forces et limites de l'étude

La principale force de notre étude est sa réalisation en population de manière exhaustive, permettant ainsi une comparaison valide avec les principales cohortes internationales.

Nous avons choisi de ne pas inclure les prématurés mahorais ayant bénéficié d'un transfert *in utero* vers la Réunion (en cas de saturation du service de médecine néonatale du CH de Mamoudzou) car nous avons voulu évaluer la DBP dans son contexte de prise en charge locale. Environ une dizaine de grands prématurés mahorais naissent ainsi à la Réunion chaque année.

Les variables périnatales ont été clairement définies avant l'analyse pour limiter les biais d'information.

De plus, il s'agit à notre connaissance de la seule étude concernant la DBP dans une cohorte d'origine ethnique africaine quasi-exclusive.

Notre étude présente cependant plusieurs limites.

Tout d'abord il s'agissait d'une étude observationnelle et en partie rétrospective.

Le recueil des données, avec un recours parfois difficile aux dossiers, a pu être responsable de biais liés à des données manquantes ou imprécises.

Il a été réalisé à partir des fiches standardisées de l'*OGPOI*. De ce fait, nous n'avons pas pu analyser finement tous les facteurs de risque liés à la DBP rapportés dans la littérature. Nous n'avons notamment pas de donnée exploitable concernant le niveau de l'oxygénothérapie, la durée exacte en heures de la ventilation mécanique, ou les apports hydriques et nutritionnels. Par ailleurs, certaines variables comme la chorioamniotite ont été difficiles à déterminer à partir des items standardisés proposés dans les fiches de recueil.

De plus, nous ne disposions pas d'un score de sévérité néonatale à l'admission des nouveau-nés, tel que le score CRIB II.

Les fiches de recueil, ainsi que la base de données qui en découle, n'ont pas fait l'objet d'un contrôle qualité initial.

Du fait d'un suivi de grossesse souvent tardif à Mayotte, la détermination de l'âge gestationnel a pu être moins précise que dans certaines études. Nous avons cependant exclu les enfants qui présentaient un score de maturation incompatible avec notre tranche d'âge gestationnel étudiée.

Nous n'avons pas compté dans nos effectifs les enfants décédés en salle de naissance, ce qui constitue un biais de recrutement pour l'effectif du critère composite « décès ou DBP significative ».

Le caractère observationnel de notre étude ne permet pas de tirer de conclusion sur la nature causale des liens entre les facteurs de risque évalués et la DBP.

Enfin, le faible effectif de notre cohorte et les données manquantes nous ont contraints à limiter les analyses multivariées, et certains intervalles de confiance étaient relativement larges du fait de notre faible effectif.

CONCLUSION

Notre étude a permis d'évaluer pour la première fois l'incidence, le degré de sévérité et les facteurs associés à la survenue de la dysplasie broncho-pulmonaire sur l'île de Mayotte, dans une population de grands prématurés de moins de 32 SA d'ascendance africaine.

Notre étude semble mettre en évidence un taux de DBP et une sévérité comparables à la littérature chez les grands prématurés mahorais, alors que notre impression clinique était que ces enfants étaient plus matures sur le plan pulmonaire.

Les facteurs associés à la survenue de la DBP mis en évidence chez les grands prématurés mahorais de manière significative et indépendante, ajustés à l'âge gestationnel, était une ventilation mécanique d'au moins 7 jours et l'allaitement maternel exclusif.

Les données apportées par notre étude ont permis de mieux appréhender le pronostic respiratoire des grands prématurés mahorais dans un contexte local particulièrement difficile. Ainsi, en période prénatale, un meilleur suivi de la grossesse, en particulier pour limiter les impacts des pathologies hypertensives maternelles, une réalisation plus optimale de la corticothérapie anténatale, et une prise en charge plus proactive des prématurissimes sont à considérer. En période postnatale, une meilleure stratégie de prise en charge ventilatoire et de prévention des infections nosocomiales afin de limiter le taux et la durée de la ventilation invasive, et une optimisation de la prise en charge nutritionnelle avec la promotion de l'allaitement maternel pour relancer le taux de mères allaitantes, sont les stratégies à envisager au vu des résultats de notre étude.

BIBLIOGRAPHIE

1. Site gouvernemental Outre Mer. Disponible sur : www.outre-mer.gouv.fr/?-mayotte.html.
2. Site gouvernemental de la préfecture de Mayotte. Disponible sur : www.mayotte.pref.gouv.fr/Politiques-publiques/Culture-Tourisme-et-Patrimoine/Decouvrir-Mayotte/Histoire-et-Geographie.
3. Mayotte, département le plus jeune de France. Insee Prem. 2014 Février;(1488).
4. ARS Océan Indien. STATISS 2014 - Statistiques et indicateurs de la Santé et du Social.
5. Site de l'Institut National de la Statistiques et des Etudes Economiques Disponible sur : <http://www.insee.fr>.
6. Site gouvernemental de la préfecture de Mayotte. Disponible sur : www.mayotte.pref.gouv.fr/Politiques-publiques/Sante.
7. Tableau de Bord "Autour de la grossesse" à Mayotte en 2016. Disponible sur : http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux_bord/TDB_Perinat_Mayotte_2016.pdf. 2016 Mar.
8. ORS de la Réunion. Regard des femmes sur la prise en charge des grossesses à Mayotte.
9. ARS Océan Indien. L'enquête périnatale à Mayotte en 2010. Disponible sur : http://drees.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Perinat_Mayotte.pdf.
10. Projet de santé Réunion - Mayotte. Disponible sur : http://www.ocean-indien.paps.sante.fr/fileadmin/OceanIndien/PAPS/offre_de_soins_et_besoins_de_sante.pdf.
11. Tableau de Bord - Indicateurs "Autour de la grossesse" à Mayotte en 2014. Disponible sur : http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux_bord/TDB_Perinat_Mayotte_2014.pdf.
12. Tableau de Bord "Santé Périnatale à la Réunion" 2016. Disponible sur : http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux_bord/TB_ORIS_Sante_perinatale_Reunion_2016.pdf.
13. DIM Néonatalogie CHM.
14. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012 Jun;379(9832):2162–72.
15. Lacroze V. Prématurité : définitions, épidémiologie, étiopathogénie, organisation des soins. *J Pédiatrie Puériculture*. 2015 Feb;28(1):47–55.
16. WHO. Born to soon. The global action report on preterm birth. 2012.

17. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*. 2008 Jan;371(9606):75–84.
18. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing Preterm Birth and Neonatal Mortality: Exploring the Epidemiology, Causes, and Interventions. *Semin Perinatol*. 2010 Dec;34(6):408–15.
19. Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. *Pediatrics*. 2003 Jan;111(1):e61-66.
20. Allen MC, Alexander GR, Tompkins ME, Hulsey TC. Racial differences in temporal changes in newborn viability and survival by gestational age. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000 Apr;14(2):152–8.
21. McKinnon B, Yang S, Kramer MS, Bushnik T, Sheppard AJ, Kaufman JS. Comparison of black-white disparities in preterm birth between Canada and the United States. *Can Med Assoc J*. 2016 Jan 5;188(1):E19–26.
22. Schaaf JM, Mol B-WJ, Abu-Hanna A, Ravelli ACJ. Ethnic disparities in the risk of adverse neonatal outcome after spontaneous preterm birth: Differences in neonatal outcome after preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Dec;91(12):1402–8.
23. Balchin I, Steer PJ. Race, prematurity and immaturity. *Early Hum Dev*. 2007 Dec;83(12):749–54.
24. Robillard PY, Hulsey TC, Alexander GR, Sergent MP, de Caunes F, Papiernik E. Hyaline membrane disease in black newborns: does fetal lung maturation occur earlier? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1994 Jun 30;55(3):157–61.
25. EuroPeristat. EUROPEAN PERINATAL HEALTH REPORT. Health and Care of Pregnant Women and Babies in Europe in 2010.
26. Field D, Draper ES, Fenton A, Papiernik E, Zeitlin J, Blondel B, et al. Rates of very preterm birth in Europe and neonatal mortality rates. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2009 Jul 1;94(4):F253–6.
27. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2015 Mar 1;169(3):230.
28. Samperiz S, Gérardin P. Observatoire de la Grande Prématurité à la Réunion - Rapport d'activité 2009.
29. Gérardin P, Samperiz S, Ramful D. Observatoire de la Grande Prématurité de la Réunion-Mayotte - Rapport d'activité 2014.
30. ORS la Réunion. Tableau de bord - Indicateurs "autour de la grossesse" à Mayotte en 2015. Disponible sur : [www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux_bord/TDB_Perinat_Mayotte_2015\(1\).pdf](http://www.ors-ocean-indien.org/IMG/file/tableaux_bord/TDB_Perinat_Mayotte_2015(1).pdf).
31. AUDIPOG. France-Périnat : Réseau National d'Information sur la Naissance. La santé périnatale en 2004-2005. Disponible sur : www.audipog.net/pdf/cahier_2004_2005.pdf.

32. Beck S, Wojdyla D, Say L, Pilar Bertran A, Meraldi M, Harris Requejo J, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010 Jan 1;88(1):31–8.
33. Mas C. *Epidémiologie des naissances avant 33 semaines sur l'île de Mayotte.* [Bordeaux]; 2014.
34. Simeoni U. *Prématurité : de la période périnatale à l'âge adulte.* EMC Traité Médecine AKOS. 2013 Oct;8(4).
35. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg.* 1978 Jan;187(1):1–7.
36. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978 Apr;92(4):529–34.
37. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot A-M, Piquier 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.* 2013 Feb;20(2):156–63.
38. Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Stark AR, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* 2007 Feb;196(2):147.e1-147.e8.
39. Hadchouel A, Delacourt C. Dysplasie bronchopulmonaire du nouveau-né prématuré : d'hier à aujourd'hui. *Rev Pneumol Clin.* 2013 Aug;69(4):207–16.
40. Bancalari E, Claure N. Definitions and Diagnostic Criteria for Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006 Aug;30(4):164–70.
41. Kair LR, Leonard DT, Anderson JM, Med. Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr Rev.* 2012 Jun 1;33(6):255–64.
42. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003 Feb;8(1):73–81.
43. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease: Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med.* 1967 Feb 16;276(7):357–68.
44. Philip AGS. Bronchopulmonary Dysplasia: Then and Now. *Neonatology.* 2012;102(1):1–8.
45. Jobe AH. The New BPD. *NeoReviews.* 2006 Oct 1;7(10):e531–45.
46. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet.* 2006 Apr;367(9520):1421–31.
47. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1723–9.

48. Walsh MC. Impact of a Physiologic Definition on Bronchopulmonary Dysplasia Rates. *PEDIATRICS*. 2004 Nov 1;114(5):1305–11.
49. Walsh MC, Wilson-Costello D, Zadell A, Newman N, Fanaroff A. Safety, Reliability, and Validity of a Physiologic Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *J Perinatol*. 2003 Sep;23(6):451–6.
50. Trembath A, Laughon MM. Predictors of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2012 Sep;39(3):585–601.
51. Davidson L, Berkelhamer S. Bronchopulmonary Dysplasia: Chronic Lung Disease of Infancy and Long-Term Pulmonary Outcomes. *J Clin Med*. 2017 Jan 6;6(1):4.
52. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological Characteristics and Resource Use in Neonates With Bronchopulmonary Dysplasia: 1993-2006. *PEDIATRICS*. 2010 Aug 1;126(2):291–7.
53. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D, Zeitlin J, Kollée L, Boerch K, et al. Rates of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Neonates in Europe: Results from the MOSAIC Cohort. *Neonatology*. 2011;99(2):112–7.
54. Zeitlin J, Draper ES, Kollee 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*. 2008 Apr 1;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*. 2013 Sep;20(9):928–37.
56. Bourbon J. Développement alvéolaire normal et pathologique (revue). *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2005 Nov;45(7):503–8.
57. Chess PR, D'Angio CT, Pryhuber GS, Maniscalco WM. Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006 Aug;30(4):171–8.
58. Torchin H, Ancel P-Y, Goffinet F, Hascoe t J-M, Truffert P, Tran D, et al. Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study. *PEDIATRICS*. 2016 Mar 1;137(3):e20152163–e20152163.
59. Zana-Taïeb E, Aubelle M-S, El Ayoubi M, Lopez E, Jarreau P-H. Retard de croissance intra-utérin et développement pulmonaire: approche expérimentale et clinique. *Arch Pédiatrie*. 2013 Sep;20(9):1053–8.
60. Bancalari E, Claire N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003 Feb;8(1):63–71.
61. Farstad T, Bratlid D, Medbø S, Markestad T, The Norwegian Extreme Prematurity Study Group*. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants: Prevalence, severity and predictive factors of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2011 Jan;100(1):53–8.
62. Hadchouel A, Durrmeyer X, Bouzigon E, Incitti R, Huusko J, Jarreau P-H, et al. Identification of *SPOCK2* As a Susceptibility Gene for Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1164–70.

63. Jobe AH. The new bronchopulmonary dysplasia: *Curr Opin Pediatr*. 2011 Apr;23(2):167–72.
64. Parker TA, Abman SH. The pulmonary circulation in bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol*. 2003 Feb;8(1):51–61.
65. Bott L, Béghin L, Pierrat V, Thumerelle C, Gottrand F. [Nutrition and bronchopulmonary dysplasia]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2004 Mar;11(3):234–9.
66. Spiegler J, Preuß M, Gebauer C, Bendiks M, Herting E, Göpel W, et al. Does Breastmilk Influence the Development of Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr*. 2016 Feb;169:76–80.e4.
67. Patel AL, Johnson TJ, Robin B, Bigger HR, Buchanan A, Christian E, et al. Influence of own mother's milk on bronchopulmonary dysplasia and costs. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2016 Nov 2;fetalneonatal-2016-310898.
68. Fauroux B. [Chronic respiratory failure in children. Evaluation and management]. *Rev Mal Respir*. 2001 Dec;18(6 Pt 1):644–9.
69. Mahut B. Suivi respiratoire de l'enfant bronchodysplasique. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 2005 Nov;45(7):509–14.
70. Verder H. Nasal CPAP has become an indispensable part of the primary treatment of newborns with respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 2007 Apr;96(4):482–4.
71. Nayeri FS, Esmailnia Shirvani T, Aminnezhad M, Amini E, Dalili H, Moghimpour Bijani F. Comparison of INSURE method with conventional mechanical ventilation after surfactant administration in preterm infants with respiratory distress syndrome: therapeutic challenge. *Acta Med Iran*. 2014;52(8):596–600.
72. Hergenhan A, Steurer M, Berger T. Gestational age-adapted oxygen saturation targeting and outcome of extremely low gestational age neonates (ELGANs). *Swiss Med Wkly [Internet]*. 2015 Nov 2 [cited 2017 Mar 30]; Available from: <http://doi.emh.ch/smw.2015.14197>
73. Recommandations SFN. Disponible sur : http://www.societe-francaise-neonatalogie.fr/files/sfn_recommandations_SpO2_mars_2016.pdf.
74. Jarreau P-H, Fayon M, Baud O, Autret-Leca E, Danan M, de Verdelhan A, et al. Utilisation de la corticothérapie postnatale chez le nouveau-né prématuré dans la prévention et le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire : état des lieux et conduite à tenir. *Arch Pédiatrie*. 2010 Oct;17(10):1480–7.
75. AFSSAPS. Utilisation de la corticothérapie post-natale chez le nouveau-né prématuré dans la prévention et le traitement de la dysplasie broncho-pulmonaire : état des lieux et conduite à tenir. Disponible sur : ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/d6b6ec20e8828105ecc4a01ee50ec4b5.pdf. 2010 Oct.
76. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *The Lancet*. 2016 Apr;387(10030):1827–36.

77. Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Evidence-Based Pharmacologic Therapies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*. 2015 Dec;42(4):755–79.
78. Dicky O, Ehlinger V, Montjoux N, Gremmo-Féger G, Sizun J, Rozé J-C, et al. Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr* [Internet]. 2017 Feb [cited 2017 Mar 19]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/apa.13757>
79. Rapport d'observations définitives sur les maternités du centre hospitalier de Mayotte - Exercices 2008 et suivants. Disponible sur: <https://documentation.outremer.gouv.fr/Record.htm?idlist=1&record=19131046124919592289>. 2015 Juin.
80. Site internet AUDIPOG. Disponible sur: www.audipog.net.
81. Courbes de Fenton. Disponible sur: <http://ucalgary.ca/fenton/>.
82. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB, et al. Hospital Variation and Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia in a Population-Based Cohort. *JAMA Pediatr*. 2015 Feb 2;169(2):e143676.
83. Jo HS, Cho KH, Cho S-I, Song ES, Kim BI. Recent Changes in the Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia among Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *J Korean Med Sci*. 2015;30(Suppl 1):S81.
84. Ehrenkranz RA. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *PEDIATRICS*. 2005 Dec 1;116(6):1353–60.
85. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2013 Feb;208(2):115.e1-115.e9.
86. 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*. 2010 Sep 1;126(3):443–56.
87. Kennedy KA, Cotten CM, Watterberg KL, Carlo WA. Prevention and management of bronchopulmonary dysplasia: Lessons learned from the neonatal research network. *Semin Perinatol*. 2016 Oct;40(6):348–55.
88. Rojas MX, Rojas MA, Lozano JM, Rondón MA, Charry LP. Regional Variation on Rates of Bronchopulmonary Dysplasia and Associated Risk Factors. *ISRN Pediatr*. 2012;2012:1–9.

Date des dernières règles : / __ / __ / __ / Date de début de grossesse : / __ / __ / __ /
 Date 1^{ère} échographie : / __ / __ / __ / Terme écho noté à la 1^{ère} échographie : / __ / __ / SA
 Diabète gestationnel / __ / Diabète préexistant G / __ / 0 = non ; 1 = Type 1 ; 2 = Type 2 ttt/insuline pdt G. / __ /
 Cerclage / __ / terme / __ / __ / Amniocentèse / __ / __ / __ / Motif : _____
 Corticothérapie anténatale / __ / : 1^{er} cure, terme / __ / __ / 2^{ème} cure, terme / __ / __ /
 Hospitalisations (grossesses à risque) nb / __ / Motifs : _____

si MAP terme entrée / __ / __ / SA / __ / __ / Jours Durée hospitalisation / __ / __ / jours Suivi par Sage-femme à domicile / __ /

Malformation à l'écho : _____ RCIU : / __ / 0 = non ; 1 = 3^{ème} - 10^{ème} percentile
 2 = < 3^{ème} percentile

Hypertension chronique (avant 20 semaines) / __ / Début HTA après 19 semaines / __ /
 Prééclampsie (HTA et 2+ de protéinurie), HELLP / __ / Eclampsie (convulsions) / __ /

PV Positifs / __ / Germes _____ ECBU Positifs / __ / Germe(s) _____

Qualité de prise en charge ressentie Bonne Moyenne Mauvaise

(Dépistage, suivi, informations, traitements, corticothérapie, lieu d'accouchement...)

Si pas d'indication CODES 0 = non 1 = oui 9 = Non fait ou pas d'infos

Conclusions : Cause de la prématurité RPDE travail spontané infectieuse
 (si plusieurs, entourer la cause initiale) béance du col Distension utérine souffrance fœtale
 HTA / HELLP / pré-éclampsie / RCIU hémorragies antepartum / HRP
 autres causes médicalement induite : _____

Suivi de la grossesse : non adapté compte tenu des antécédents non adapté compte tenu des pathologies
 Si inadapté : par négligence médicale par mauvaise coopération de patiente

Par une prise en charge optimale cette prématurité aurait-elle pu être : Évitée Retardée Non évitable

Biologie : / __ /

CRP H12 : / __ / CRP J1 : / __ / CRP J2 : / __ / 9 = non faite - 0 = négative < 2,5 mg/L - 1 = 3 à 20 mg/L - 2 = 21 à 30 mg/L
 3 = 31 à 40 mg/L - 4 = 41 à 50 mg/L - 5 = 51 à 60 mg/L - 6 = > 60 mg/L

Bactériologie, IMF : / __ / 9 = non faite - 0 = négatif - 1 = strepto B - 2 = strepto D - 3 = E. coli

Hémoculture : / __ / Gastrique : / __ / Placenta : / __ / 4 = autre Gram négatif : _____
 5 = Haemophilus - 6 = Staph aureus - 7 = autre : _____

Traitement antibiotique : / __ / 0 = pas de traitement
 1 = amoxicilline per os - 2 = Totapen + netro - 3 = Claforan - netro - 4 = triple ATB - 5 = autre : _____

Conclusion nature infection : / __ / 1 = portage périphérique simple - 2 = infection systémique certaine - 3 = infection systémique probable -
 4 = infection systémique douteuse (à germe non retrouvée)

Glycémie : / __ / Nb d'hypoglycémies < 0,30 g/L (1,65 mmol/L): / __ /

Ictère nécessitant intervention : / __ /

Photothérapie simple : / __ / Ampliflux (tunnel) : / __ / Taux max de bili : / __ / __ / __ / μmol/L

Incompatibilité O-A, O-B : / __ / Incompatibilité Rhésus : / __ / Autre : _____

AUTRES PROBLEMES (en clair) :

DC post-natal du NNé / __ / / 0 = en SDN/ transport ; 1 = en Réa ; 2 = en Néonatal ; 5 = à domicile Date décès : / __ / __ / __ /

Annexe 2 : Fiche néonatale de recueil de l'OGPOI

PREMATURES < 33 SA

FICHE HOSPITALISATION NEONATALE (V06/ 10)

Service de Médecine Néonatale : _____ (S plusieurs services successifs, établir une fiche par service)

Date Entrée : / __ / __ / - / __ / __ / - / __ / __ / __ / __ /

CARACTERISTIQUES de l' ENFANT à la NAISSANCE :

NOM : _____ PRENOM : _____

Date de naissance : / __ / __ / - / __ / __ / - / __ / __ / __ / __ / Maternité de naissance : _____

Terme : / __ / __ / SA + / __ / jours, Sexe : / __ / : 1 masculin, 2 féminin, 3 indéterminé

Poids (gr) : / __ / __ / __ / __ / , Taille (cm) : / __ / __ / , PC (cm) : / __ / __ / , / __ /

Malformation(s) : / __ / : 0 non, 1 oui ----- si oui, code CIM 10 : / __ / __ / __ / . / __ /

Grossesse multiple : / __ / : 0 non, ou rang de naissance pour les jumeaux, triplets, ou plus

CARACTERISTIQUES de la MERE :

Nom de jeune fille : _____ Prénom: _____

Nom d'épouse : _____

Date de naissance : / __ / __ / - / __ / __ / - / __ / __ / __ / __ /

Commune de domicile : _____

PULMONAIRE :

Intubation : / __ / : 0 non, 1 fois, 2 fois, etc..

- Si oui nombre total de jours de ventilation sur tube : / __ / __ / __ /

Surfactant : / __ / : 0 non, 1 dose, 2 doses, etc..

CPAP : / __ / : 0 non, 1 oui ----- Si oui nombre de jours (total) : / __ / __ / __ /

Date à partir de laquelle l'enfant est définitivement en air ambiant sans aucun soutien respiratoire (O2, LAR, CPAP, VA) :
/ __ / __ / - / __ / __ / - / __ / __ / __ / __ /

FiO2 ≥ 30% à 36 SA : / __ / : 0 non, 1 oui

Corticothérapie post-natale (à visée curative de DBP) : / __ / : 0 non, 1 oui

HEMODYNAMIQUE :

NO inhalé : / __ / : 0 non, 1 oui, ----- Amines pressives : / __ / : 0 non, 1 oui

PCA : / __ / : 0 non, 1 oui ----- si oui :

- Ibuprofen ou Indocid : / __ / : 0 non, 1 oui
- Traitement chirurgical : / __ / : 0 non, 1 oui

INFECTIEUX :

Infection materno-foetale : / __ / : 0 non, 1 suspect, 2 certaine

Infection(s) nosocomiale(s) : / __ / : 0 non, 1 suspect, 2 certaine

ECUN : / __ / : 0 non, 1 traitement médical, 2 traitement chirurgical

Nombre de jours de KTC : / __ / __ / __ /

NEUROLOGIE :

ETF réalisée(s) : / __ / : 0 non, 1 oui ----- IRM cérébrale réalisée : / __ / : 0 non, 1 oui

HIV : / __ / : 0 non, 1 grade I ou II, 2 grade III ou IV (Classification ETF de Papile)

LPV : / __ / : 0 non, 1 oui

Examen neurologique de sortie : / __ / : 0 normal, 1 suspect, 2 pathologique, 3 NR

SENSORIEL :

Fond d'oeil : / __ / : 0 non fait, 1 normal, 2 rétinopathie, 3 autre anomalie

Dépistage audiométrique : / __ / : 0 non fait, 1 normal, 2 suspect ou pathologique

ENVIRONNEMENT SOCIO-FAMILIAL :

Est il considéré comme : / __ / : 0 plutôt favorable, 1 plutôt défavorable, 2 très défavorable, 3 NR

Mesure(s) d'encadrement ou de protection : / __ / : 0 aucune, 1 mesure d'action éducative (AECO, AEMO), 2 placement, 3 autre, 4 NR

SORTIE DU SERVICE :

Date Sortie : / __ / __ / - / __ / __ / - / __ / __ / __ / __ /

Poids (gr) : / __ / __ / __ / __ /, Taille (cm) : / __ / __ / __ /, PC (cm) : / __ / __ / __ /

Alimentation : / __ / : 0 non renseigné, 1 artificielle, 2 mixte, 3 allaitement maternel exclusif

Enfant ventilé à la sortie du service : / __ / : 0 non, 1 oui

Enfant sous CPAP ou O2 à la sortie du service : / __ / : 0 non, 1 oui

Mode de sortie : / __ / : 0 décès, 1 domicile (ou placement), 2 transfert vers autre service hospitalier-----si 2 : service de destination : _____

Fiche remplie par : Dr _____ Médecin référent pour le suivi de l'enfant : Dr _____

Transmettre la fiche au secrétariat de l'OGP après l'avoir complétée :

Secrétariat de l'Observatoire des Grands Prématurés, CIC-EC de La Réunion, INSERM, CHR de La Réunion - Site du Groupe Hospitalier Sud Réunion, Avenue du Président Nelson Mandela, BP 350
97448 Saint Pierre Cedex - ☎: 02.62.71.98.05 / 02.62.35.95.93 - 📠: 02.62.35.97.11

Annexe 3 : Caractéristiques néonatales de la population analysée en fonction de l'âge gestationnel

Variables	Extrême prématurité							
	24 SA		25 SA		26 SA		27 SA	
	<i>m ± écart-type</i> n/N	(extrêmes) %						
Poids de naissance (grammes)	635 ± 61	(550 - 680)	787 ± 107	(580 - 980)	837 ± 167	(495 - 1145)	950 ± 225	(450 - 1390)
Petit poids pour l'âge gestationnel	1/3	33,3%	1/18	5,6%	4/31	12,9%	6/38	15,8%
Sexe masculin	2/3	66,7%	10/18	55,6%	20/31	64,5%	17/38	44,7%
Corticothérapie anténatale	2/4	50,0%	7/14	50,0%	18/24	75,0%	25/33	75,8%
Surfactant	4/4	100,0%	17/18	94,4%	29/31	93,6%	27/37	73,0%
1 instillation	4/4	100,0%	11/18	61,1%	20/31	64,5%	22/37	59,5%
≥ 2 instillations	0/4	0,0%	6/18	33,3%	9/31	29,0%	5/38	13,2%
Ventilation mécanique	4/4	100,0%	18/18	100,0%	29/31	93,6%	33/38	86,8%
Durée de ventilation sur tube (jours)	5,3 ± 4,5	(1 - 10)	10,4 ± 8,5	(1 - 25)	10,4 ± 11,9	(0 - 48)	7,7 ± 9,9	(0 - 34)
nCPAP	2/4	50,0%	13/18	72,2%	25/31	80,7%	36/38	94,7%
Durée de nCPAP (jours)	3,5 ± 5,7	(0 - 12)	18,6 ± 17,7	(0 - 50)	20,8 ± 18,1	(0 - 55)	23,2 ± 17	(0 - 66)
Corticothérapie postnatale	0/4	0,0%	2/18	11,1%	4/31	12,9%	5/38	13,2%
DBP significative (modérée à sévère)	0/4	0,0%	1/18	5,6%	10/31	32,3%	10/38	26,3%
DBP significative et décès	4/4	100,0%	12/18	66,7%	19/31	61,3%	14/38	36,8%
Survie sans DBP significative	0/4	0,0%	6/18	33,3%	12/31	38,7%	24/38	63,2%
Mortalité lors de l'hospitalisation	4/4	100,0%	11/18	61,1%	10/31	32,3%	4/38	10,5%
Survie sans séquelle majeure	0/0	0,0%	4/7	57,1%	13/21	61,9%	22/31	71,0%

Variables	Grande prématurité							
	28 SA		29 SA		30 SA		31 SA	
	<i>m ± écart-type</i> n/N	(extrêmes) %						
Poids de naissance (grammes)	1052 ± 260	(500 - 2000)	1177 ± 219	(560 - 1605)	1367 ± 253	(560 - 1890)	1454 ± 278	(640 - 2140)
Petit poids pour l'âge gestationnel	8/66	12,1%	6/56	10,7%	5/65	7,7%	14/90	15,6%
Sexe masculin	23/66	34,9%	29/56	51,8%	29/65	44,6%	42/91	46,2%
Corticothérapie anténatale	46/57	80,7%	36/47	76,6%	41/59	69,5%	65/81	80,3%
Surfactant	34/66	51,5%	26/56	46,4%	15/65	23,1%	15/92	16,3%
1 instillation	29/66	43,9%	22/56	39,3%	14/65	21,5%	12/92	13,0%
≥ 2 instillations	5/66	7,6%	4/56	7,1%	1/65	1,5%	3/92	3,3%
Ventilation mécanique	48/66	72,7%	29/56	51,8%	23/66	34,9%	22/92	23,9%
Durée de ventilation sur tube (jours)	3,4 ± 6,3	(0 - 28)	3,6 ± 6,1	(0 - 26)	1,8 ± 6,9	(0 - 53)	0,8 ± 2,9	(0 - 22)
nCPAP	62/66	93,9%	48/56	85,7%	53/65	81,5%	54/92	58,7%
Durée de nCPAP (jours)	15,1 ± 12,1	(0 - 55)	15,0 ± 12,3	(0 - 50)	6,8 ± 7,9	(0 - 33)	3,3 ± 4,6	(0 - 26)
Corticothérapie postnatale	3/65	4,6%	1/56	1,8%	1/56	1,8%	0/92	0,0%
DBP significative (modérée à sévère)	6/66	9,1%	9/56	16,1%	5/66	7,6%	3/92	3,3%
DBP significative et décès	17/66	25,8%	14/56	25,0%	7/66	10,6%	7/92	7,6%
Survie sans DBP significative	49/66	74,2%	42/56	75,0%	59/66	89,4%	85/92	92,4%
Mortalité lors de l'hospitalisation	11/66	16,7%	5/55	9,1%	2/66	3,0%	5/92	5,4%
Survie sans séquelle majeure	51/55	92,7%	46/55	83,6%	54/58	93,1%	75/77	97,4%

m : moyenne, SA : semaines d'aménorrhée, PAG : petit poids pour l'âge gestationnel, nCPAP : CPAP nasale, DBP : dysplasie broncho-pulmonaire

Un PAG était défini par un poids de naissance inférieur au 10^e percentile selon les courbes AUDIPOG. La DBP était considérée comme significative si elle était modérée ou sévère

Annexe 4 : Serment d'Hippocrate

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

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

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

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

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

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

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

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

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RÉSUMÉ

Introduction : Les progrès en néonatalogie ont permis la survie d'enfants prématurés de plus en plus immatures, contribuant à maintenir un taux relativement élevé de dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). Malgré une prise en charge périnatale semblant moins optimale à Mayotte, nous avons l'impression clinique que les prématurés mahorais présentaient une morbidité respiratoire moins élevée.

Objectifs : Déterminer l'incidence et le degré de sévérité de la DBP à Mayotte chez les grands prématurés survivants à 36 semaines d'aménorrhée (SA) d'âge corrigé (AC) et mettre en évidence des facteurs associés à la survenue d'une DBP significative (modérée ou sévère).

Matériel et méthodes : Une étude observationnelle en population, concernant les grands prématurés nés entre 24 et 31 SA révolues admis vivants au Centre Hospitalier de Mamoudzou (CHM) entre 2011 et 2015, a été menée. Les prématurés ont été répartis en cinq groupes en fonction du degré de DBP : absente, légère, modérée, sévère ou décès avant 36 SA d'AC. Les facteurs associés à une DBP significative ont été déterminés en analyse multivariée parmi les survivants.

Résultats : Des 506 prématurés nés entre 24 et 32 SA, 371 étaient éligibles pour l'étude. Cinquante (13,5%) sont décédés avant 36 SA d'AC. L'âge gestationnel moyen des survivants ($n = 321$) était de 29.4 ± 1.7 SA et le poids de naissance moyen de 1224 ± 316 grammes. Parmi les survivants, le taux global de DBP était de 36,8%. L'incidence de la DBP légère était de 23,1%, de la DBP modérée de 8,4% et de la DBP sévère de 5,3%. Une DBP significative était objectivée chez 13,7% des survivants. Le taux d'enfants décédés avant 36 SA d'AC ou présentant une DBP significative était de 25,3%. Après régression logistique, les facteurs indépendamment associés à la survenue d'une DBP significative, ajustés sur l'âge gestationnel, était une ventilation mécanique d'au moins 7 jours (OR 11.82 [4.82 – 28.99]) et l'allaitement maternel exclusif en tant que facteur protecteur (OR 0.061 [0.008 – 0.48]).

Conclusion : Notre étude a retrouvé un taux de DBP chez les grands prématurés mahorais comparable à la littérature. Une amélioration de la prise en charge périnatale, consistant à limiter la durée de ventilation mécanique et à promouvoir l'allaitement maternel, pourrait réduire la morbidité respiratoire dans cette population.

Mots clés : Grande prématurité, Morbidité, Dysplasie broncho-pulmonaire, Mayotte, Allaitement maternel

ABSTRACT

Introduction: Advances in neonatal medicine have led to the better survival of increasingly immature preterm infants, helping to maintain a relatively high rate of bronchopulmonary dysplasia (BPD). Despite perinatal management appearing less optimal in Mayotte Island, we had the clinical impression that those African-descended preterm infants had a lower respiratory morbidity.

Aims: To determine the incidence and severity of BPD in Mayotte in very preterm infants surviving at 36 weeks gestational age (GA) and to identify factors associated with the occurrence of significant BPD (moderate or severe).

Material & Methods: A population-based observational study was carried out on preterm babies born between 24 and 31 weeks GA who were admitted alive in the neonatal intensive care unit of Mamoudzou between 2011 and 2015. Preterm babies were divided into five groups according to the degree of BPD: absent, mild, moderate, severe or death before 36 weeks GA. Factors associated with significant DBP (moderate or severe) were determined in multivariate analysis among survivors.

Results: Of the 506 preterm infants born between 24 and 32 weeks GA during the study period, 371 were eligible for analysis. Fifty (13.5%) died before 36 weeks' post-menstrual age. The mean gestational age of survivors (n = 321) was 29.4 ± 1.7 weeks and mean birth weight was 1224 ± 316 grams. Among the survivors, the overall BPD rate was 36.8%. The incidence of mild BPD was 23.1%, moderate BPD 8.4% and severe BPD 5.3%, respectively. A significant BPD was reported in 13.7% of survivors. The composite outcome rate of children who died or who had a significant BPD was 25.3%. After logistic regression, factors independently associated with the occurrence of a significant BPD, adjusted for gestational age, were mechanical ventilation for at least 7 days (OR 11.82 [4.82 - 28.99]) and exclusive breastfeeding as a protective factor (OR 0.061 [0.008 - 0.48]).

Conclusion: Our study found a BPD rate among the preterm babies in Mayotte comparable to the literature. Improved perinatal management, including decreased duration of mechanical ventilation and breastfeeding promotion interventions, could reduce respiratory morbidity in this population.

Key words: Prematurity, Morbidity, Broncho-pulmonary dysplasia, Mayotte, Breast-feeding