



HAL
open science

Évaluation de la morbi-mortalité néonatale chez les extrêmes prématurés en fonction du délai entre la cure de corticothérapie anténatale et l'accouchement

Clara Matignon

► **To cite this version:**

Clara Matignon. Évaluation de la morbi-mortalité néonatale chez les extrêmes prématurés en fonction du délai entre la cure de corticothérapie anténatale et l'accouchement. Gynécologie et obstétrique. 2017. dumas-01582205

HAL Id: dumas-01582205

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01582205>

Submitted on 5 Sep 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

U-PC

Université Sorbonne
Paris Cité

AVERTISSEMENT

Ce mémoire est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de sage-femme. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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

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

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine Paris Descartes

ECOLE DE SAGES-FEMMES BAUDELOCQUE

Mémoire pour obtenir le
Diplôme d'Etat de Sage-Femme

Présenté et soutenu publiquement

le : **24 avril 2017**

par

Clara MATIGNON

Née le 8 mars 1994

**Évaluation de la morbi-mortalité néonatale
chez les extrêmes prématurés en fonction
du délai entre la cure de corticothérapie
anténatale et l'accouchement**

DIRECTEUR DU MEMOIRE :

Dr Juliana PATKAI

PH, Médecine et Réanimation Néonatales de Port Royal

JURY :

Mme Pauline BLANC PETITJEAN

Mme Christèle VÉROT

Pr Thomas SCHMITZ

Sage-Femme doctorante en épidémiologie, Louis Mourier

Sage-Femme enseignante, Ecole Baudelocque

PUPH Gynécologue-obstétricien, Robert Debré

N° du mémoire 2017PA05MA18

REMERCIEMENTS

Je tiens à adresser mes sincères remerciements à ma directrice de mémoire, le Docteur Juliana PATKAI pour sa confiance, son implication, son expertise, sa bienveillance et ses encouragements tout au long de ce travail.

Je remercie les membres du jury pour l'honneur que vous m'accordez en acceptant d'évaluer mon travail et pour l'intérêt que vous y portez.

Je remercie, en particulier, Anne CHANTRY, pour son aide précieuse, ses conseils, ses réflexions et son regard critique sur ce mémoire.

Je remercie ma sage-femme enseignante référente pédagogique, Christèle VÉROT, pour son soutien, son écoute et sa bienveillance toute au long de ces quatre années d'étude.

Je remercie tous les enseignants de l'école Baudelocque pour leurs enseignements et la passion de ce beau métier qu'ils nous transmettent.

Je remercie toutes les sages-femmes, médecins, infirmières, auxiliaires de puériculture, aides-soignants rencontrés en stage durant ces quatre années d'étude pour leur accueil, la transmission de leur savoir et leur bienveillance.

Je remercie Nour MERABET et Clara GAINON DE FORSAN pour leur relecture et leurs corrections.

Et enfin, merci à tous ceux qui m'ont soutenu lors de ces cinq années d'études et qui ont fait ce que je suis aujourd'hui,

A ma mère et mon père, pour leur soutien indéfectible en toute circonstance, leur présence, leur amour et leur aide qui m'ont permis de réaliser le rêve de devenir sage-femme.

A Jézabel, Swan et Félix pour leur joie de vivre, leur soutien, et les moments partagés.

A ma marraine, Cyrielle, qui fut indispensable à ma survie lors de ces études et qui restera un exemple pour moi.

A mes amis de l'école, Hélène, Camille, Charlotte L, Nour, Léna, et tous les autres Adèle, Anna, Camille G, Charlotte N, Meryl, Cécilia, Tiphaine, Thibault, Sarah, merci d'avoir rendu ces années d'étude inoubliables.

A toutes les M2, Alice, Ariane, Camille F, Camille O, Caroline, Cassandre, Cécilia, Elodie, Elsa, Emma, Flore, Florence, Gabrielle, Jennifer M, Jennifer A, Kadiatou, Claire, Laura, Marilyn, Méghane, Océane, Sarah, Valentine et Raja pour les moments partagés.

A Clara, Elsa, Céline, Claire, Emeline, Estelle, Anais et Julia pour leur amitié.

Et enfin, à Barbara, merci de m'avoir supporté, merci pour ta patience et ton soutien to the moon and back.

« L'importance du geste et de la technique, de plus en plus pointue grâce aux progrès incessants du domaine médical, ne doit pas faire perdre de vue à ceux qui en ont la charge que derrière chaque organe, chaque maladie, chaque défi lancé à nos compétences, se trouve un être humain. »

Chantal BIRMAN,
Au monde, ce qu'accoucher veut dire, 2003

Table des matières

Liste des tableaux	I
Liste des figures.....	II
Liste des annexes	III
Lexique	IV
1. Introduction	1
2. Matériels et méthodes.....	11
2.1. Problématique.....	11
2.2. Hypothèses.....	11
2.3. Objectif.....	11
2.4. Méthode	12
2.5. Population d'étude.....	13
2.6. Nouveau-nés exclus.....	13
2.7. Variables recueillies	14
2.7.1. <i>Caractéristiques parentales</i>	14
2.7.2. <i>Caractéristiques de la grossesse</i>	14
2.7.3. <i>Caractéristiques du travail de l'accouchement</i>	15
2.7.4. <i>Caractéristiques du nouveau-né à la naissance</i>	16
2.7.5. <i>Caractéristiques de l'admission en réanimation néonatale</i>	17
2.7.6. <i>Caractéristiques de l'évolution pulmonaire</i>	18
2.7.7. <i>Caractéristiques de l'évolution cardiovasculaire</i>	18
2.7.8. <i>Caractéristiques de l'évolution infectieuse</i>	18
2.7.9. <i>Caractéristiques de l'évolution digestive</i>	18
2.7.10. <i>Caractéristiques de l'évolution neurologique</i>	19
2.7.11. <i>Caractéristiques à la sortie du service et décès</i>	19
2.8. Les critères de jugement	19
2.9. Stratégie d'analyse.....	20

3. Résultats	21
3.1. Description des caractéristiques parentales	23
3.2. Description des caractéristiques de la grossesse	25
3.3. Description des caractéristiques du travail et de l'accouchement	27
3.4. Description des caractéristiques néonatales	29
3.5. Description des caractéristiques de l'admission en réanimation	31
3.6. Comparaison entre les nouveau-nés nés à < 24h versus 24h-7j	33
3.7. Comparaison entre les nouveau-nés nés entre 24h et 7j versus > 7 jours .	37
3.8. Analyses multivariées	41
3.9. Exclus vs inclus	42
4. Discussion	44
4.1. Discussion des résultats de l'étude	44
4.1.1. Couverture de la CTC à Port Royal.....	44
4.1.2. Caractéristiques maternelles gravidiques	45
4.1.3. Caractéristiques fœtales et néonatales.....	46
4.1.4. Bénéfice d'une cure incomplète versus une cure complète	50
4.1.5. Absence de différence après une cure complète et une naissance à plus ou moins 7 jours.....	52
4.2. Les points forts de l'étude	54
4.3. Les limites et les biais	55
5. Conclusions et perspectives	57
Bibliographie	59
Annexes	64

Liste des tableaux

<u>Tableau 1 : Caractéristiques parentales</u>	24
<u>Tableau 2 : Caractéristiques de la grossesse.....</u>	26
<u>Tableau 3 : Caractéristiques du travail et de l'accouchement.....</u>	28
<u>Tableau 4 : Caractéristiques néonatales.....</u>	30
<u>Tableau 5 : Caractéristiques de l'admission en réanimation néonatale.....</u>	32
<u>Tableau 6 : Comparaison entre les nouveau-nés nés à < 24h versus 24h - 7 j ..</u>	35
<u>Tableau 7 : Comparaison entre les nouveau-nés nés entre 24h et 7 j vs > 7 j...</u>	39
<u>Tableau 8 : Comparaison du score composite en fonction des 3 groupes, avec ajustement</u>	41
<u>Tableau 9 : Comparaison entre les nouveau-nés inclus et exclus.....</u>	43

Liste des figures

<u>Figure 1: Diagramme des flux des nouveau-nés inclus</u>	<u>22</u>
--	-----------

Liste des annexes

Annexe I : Pratiques actuelles à Port Royal65

Lexique

ARCF : Anomalies du rythme cardiaque fœtal

BMR : Bactéries Multi-Résistantes

CA : Canal Artériel

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

CRP : Protéine-C réactive

CU : Contractions utérines

CTC : Corticothérapie anténatale

DBP : Dysplasie Broncho-pulmonaire

DR : Détresses Respiratoires

ECUN : Entérocolites ulcéronécrosantes

HIV : Hémorragies intra-ventriculaires

HRP : Hématome rétro-placentaire

HTA : Hypertension artérielle

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMF : Infection Materno-Fœtale

INED : Institut National d'Etudes Démographiques

LA : Liquide Amniotique

LCC : Longueur crânio-caudale

LPV : Leucomalacies périventriculaires

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

MCE : Massage Cardiaque Externe

MMH : Maladie de Membranes Hyalines

MTR : Métorragies

OHF : Oscillation haute fréquence

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAG : Petit pour l'âge gestationnel

PC : Périmètre Crânien

PMA : Procréation Médicalement Assistée

RCF : Rythme Cardiaque Fœtal

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RPM : Rupture Prématurée des Membranes

SA : Semaines d'aménorrhées

SDN : Salle de naissances

VI : Ventilation invasive

VNI : Ventilation non invasive

vs : versus

1. Introduction

La prématurité est un problème de santé publique. Elle est définie, par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), comme la survenue d'une naissance avant l'âge gestationnel de 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues, terme ayant été défini à partir du premier jour des dernières règles ou par une échographie précoce entre 11 SA et 13 SA + 6 jours, permettant la datation de la grossesse sur la mesure de la longueur crânio-caudale (LCC) de l'embryon (1-3).

C'est la première cause de mortalité et de morbidité néonatale mondiale (1,4). Chaque année, le nombre d'enfants prématurés augmente. Dans le monde, en 2010, 15 millions d'enfants sont nés prématurément, soit 11% des naissances vivantes (2).

Selon l'âge gestationnel, on distingue différents degrés de prématurité, indépendants du poids de naissance et des causes de la naissance prématurée. La prématurité modérée est définie par une naissance après 32 SA et représente 85% des naissances prématurées. On parle de grande prématurité quand l'âge gestationnel est inférieur à 32 SA (10%) et de très grande prématurité ou extrême prématurité avant 28 SA (5%) (1-3,5).

En France, d'après l'Enquête Nationale Périnatale de 2010, le taux de prématurité est en augmentation et s'élève à 7,4% (5,9% en 1995, 6,8% en 1998 et 7,2% en 2003), soit 60 000 enfants prématurés par an en France (3,6,7). Le taux de prématurité passe de 7,4 à 6,6% si on ne considère que les naissances d'enfants vivants (7). Cette augmentation est progressive depuis plus de 20 ans et s'explique par plusieurs facteurs.

Le nombre de grossesses multiples augmente progressivement depuis quelques années. En 2015, 13 361 grossesses multiples sont répertoriées par l'Institut National d'Etudes Démographiques (INED), 13 179 grossesses gémellaires, 179 grossesses triples, 2 grossesses quadruples et 1 grossesse

quintuple (8). Le taux de grossesses gémellaires est alors passé de 16,3/1000 accouchements à 17,5/1000 accouchements. Cette augmentation s'explique par deux facteurs indépendants : l'augmentation de l'âge maternel et le développement des techniques de procréation médicalement assistée (PMA) (9). Le risque de prématurité est huit fois plus élevé en cas de grossesse multiple (5,5% vs 42) (3).

De plus, d'après l'Enquête Nationale Périnatale de 2010, l'âge maternel moyen augmente (28,6 ans en 1995 vs 29,7 ans en 2010), ce qui entraîne un taux plus important de grossesse après 35 ans (12,5% en 1995, 15,9% en 2003 et 19,2% en 2010), période plus à risque de pathologie gravidique pour les femmes (diabète, hypertension gravidique) (1,6,7). Les femmes de plus de 35 ans sont également plus à risque de prématurité (25-34 ans versus > 35 ans, OR 1,3 [1,1 ; 1,7]) (10,11).

Les évolutions dans la prise en charge obstétricale et la réanimation néonatale entraînent une augmentation de la prématurité induite qui s'élève de 35 à 40 % en 2015 (1).

Enfin, les facteurs de risque de prématurité sont nombreux comme l'antécédent de prématurité, le faible niveau socio-économique, l'indice de masse corporelle (IMC) faible avant la grossesse, les addictions (tabac, drogues), les emplois stressants et pénibles ou la prise pondérale insuffisante ou excessive au cours de la grossesse (1). Néanmoins, les moyens de suivi et de prise en charge en France permettent d'avoir un taux de prématurité inférieur au taux mondial.

Dans notre travail, nous avons décidé d'étudier les nouveau-nés très grands prématurés (entre 23 SA et 27 SA + 6 jours). La très grande prématurité est associée à une mortalité élevée et une morbidité importante, notamment respiratoire liée à l'immaturité pulmonaire et neurologique. Il existe de nombreux éléments qui influencent le pronostic de ces enfants. Parmi ceux-ci, l'administration d'une corticothérapie anténatale (CTC) est

un facteur pronostic favorable important. En 2010, en France, 80% des femmes en situation de menace d'accouchement prématuré (MAP) ont reçu une CTC (7).

En 1969, Liggins a travaillé sur le mécanisme de déclenchement de la parturition chez les brebis (12). Il a découvert que l'administration de corticoïdes (dexaméthasone) à la brebis gestante permettait une survie plus longue des agneaux et entraînait une réduction de la morbidité respiratoire des agneaux avec une accélération de la synthèse du surfactant.

La CTC , chez l'homme, a été étudiée pour la première fois en 1972, par Liggins et Howie et leur essai randomisé a permis de montrer une réduction de la mortalité et de la morbidité néonatale après traitement maternel par bétaméthasone (13).

Suite à ces deux études, les professionnels de santé ont commencé à utiliser la CTC mais les avis étaient divergents sur la réelle efficacité, et donc seulement une petite proportion des patientes nécessitant une CTC en a bénéficié.

En 1990 puis 1995, deux méta-analyses ont montré, chez les nouveau-nés, dont les mères avaient reçu la CTC avec un intervalle de 24h à 7 jours entre la cure et l'accouchement, une réduction de 50% des maladies des membranes hyalines (MMH), une réduction de la mortalité néonatale, des hémorragies intra-ventriculaires (HIV) cérébrales et des entérocolites ulcéro- nécrosantes (ECUN) (14,15). Dans ces deux études, les deux types de corticoïdes (bétaméthasone et dexaméthasone) montraient un bénéfice équivalent.

Suite à ses résultats, en 1994, the Committee on Obstetric Practice of the American College of Obstetricians and Gynecologists a émis les premières recommandations : (16)

Toutes les femmes à risque d'accoucher prématurément **entre 24 et 34 SA** doivent recevoir la CTC.

Le sexe de l'enfant et son l'origine ethnique, ainsi que la tocolyse maternelle ne sont pas des éléments à prendre en compte pour la décision d'administration de la CTC.

Le traitement consiste en l'administration de :

- 2 doses de 12 mg de bétaméthasone en injection intramusculaire à 24h d'intervalle

Ou

- 4 doses de 6 mg de dexaméthasone en injection intramusculaire à 12h d'intervalle

L'efficacité optimale du traitement est **entre 24h et 7 jours** après la première injection.

Le traitement doit être instauré **au diagnostic de MAP** même en cas d'accouchement dans moins de 24h car des bénéfices sont observés avant 24h (réduction de la mortalité néonatale).

En 2006, une revue de la Cochrane Collaboration a confirmé ces résultats en regroupant 21 études incluant 4269 enfants (17). La CTC était associée à une réduction de la mortalité néonatale (RR 0,69, 95% IC [0,58 ; 0,81]), des MMH (RR 0,66, 95% IC [0,59 ; 0,73]), des HIV (RR 0,48, 95% IC [0,29 ; 0,79]), des ECUN (RR 0,46, 95% IC [0,29 ; 0,74]), des sepsis néonataux dans les 48h (RR 0,56, 95% IC [0,38 ; 0,85]) et de l'utilisation du support ventilatoire et de la ventilation mécanique (RR 0,69, 95% IC [0,53 ; 0,90]).

De plus, cette étude a conclu également à une efficacité optimale de la CTC entre 24h et 7 jours de la première dose (17).

Afin d'optimiser le pronostic des prématurés, et devant les résultats de ces études, les cures de CTC sont devenues hebdomadaires jusqu'à l'accouchement. Plusieurs études ont évalué cette nouvelle pratique et notamment 2 essais contrôlés randomisés ont observé l'effet de la répétition d'une cure par semaine versus une cure unique. Ces deux études ont dû arrêter les inclusions prématurément en raison des effets secondaires néonataux observés en cas de cures répétées. En 2001, Guinn et al ont montré une réduction des MMH sévères ($p = 0,01$) sans diminution de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) ($p = 0,95$), des leucomalacies périventriculaires (LPV) ($p = 0,44$), des sepsis néonataux ($p = 0,60$) et des ECUN ($p = 0,90$) (18). Il est observé une augmentation non significative des HIV sévères en cas de cures répétées (7,6% vs 2,0%, $p = 0,06$). En 2006, Wapner et al ont répété les cures toutes les semaines et ont observé des effets secondaires comme une réduction du poids de naissance (880g vs 910g, $p = 0,01$) dans le groupe recevant les cures répétées, ainsi qu'une proportion plus importante de petit poids de naissance ($< 10^e$ p) (23,7% vs 15,3%, $p = 0,02$) (19). Ces résultats sont d'autant plus significatifs lorsque la patiente a reçu 4 cures ou plus. Les cures hebdomadaires ont donc été déconseillées.

En 2008, Murphy et al ont mené une étude randomisée pour étudier l'effet de cures répétées à 2 semaines d'intervalle (20). Les résultats ont montré une diminution du poids de naissance (2216g vs 2330g, $p = 0,0026$), de la taille de naissance (44,5 cm vs 45,4cm, $p < 0,001$) et du périmètre crânien (PC) (31,1 cm vs 31,7 cm, $p < 0,001$) dans le groupe traité par cures bimensuelles. En 2006, Crowther et al avaient étudié l'administration d'une cure incomplète (1 injection) par semaine après une cure complète (21). Leurs résultats sont semblables à l'étude de Murphy et al, et retrouvaient une réduction du poids de naissance ($p = 0,04$) et du PC ($p = 0,03$) (20). La répétition des cures de corticothérapie anténatale, complètes ou non, n'était donc pas recommandée.

D'autres auteurs se sont intéressés à l'effet d'une 2^{ème} cure, complète ou incomplète suite à une première cure. En 2009, Garite et al ont montré dans un essai randomisé qu'une 2^{ème} cure complète de corticoïdes, 14 jours après la première, permettait une réduction des MMH ($p=0,002$), de l'utilisation du surfactant ($p = 0,004$), de la ventilation mécanique ($p = 0,023$), sans réduction du poids de naissance ($p = 0,861$) et du PC ($p = 0,76$) (22). Cette « rescue » cure semblait pertinente. Donc la répétition au-delà de 2 cures a été abandonnée, et la répétition d'une 2^{ème} cure de secours semblait être une bonne alternative.

Le choix du corticoïde à utiliser a également été étudié. Il doit pouvoir passer la barrière placentaire sans être inactivé. Liggins, en 1969, avait choisi d'utiliser la dexaméthasone et Liggins et Howie, en 1972, ont utilisé la bétaméthasone (12,13). Ces deux corticoïdes étaient en théorie utilisables car ils ne subissent pas d'inactivation placentaire comme les autres corticoïdes (23–25).

La bétaméthasone et la dexaméthasone sont des glucocorticoïdes synthétiques, stéréo-isomères dont les caractéristiques sont équivalentes (23,26). Néanmoins, il est démontré que la bétaméthasone permettrait une réduction des LPV ce qui n'est pas le cas de la dexaméthasone. (27–29) Ces résultats sont confirmés par l'étude de Lee et al. en 2006, qui a prouvé également une réduction de la mortalité néonatale avec la bétaméthasone (30). De plus, l'utilisation de la bétaméthasone permet de réduire de quatre à deux injections intramusculaires pour une cure de corticothérapie anténatale (25).

Plusieurs arguments en faveur de la bétaméthasone permettent de recommander son utilisation.

Actuellement et depuis 2002, le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) et l'OMS recommandent d'effectuer **2 injections de 12 mg de bétaméthasone en intra-musculaire, à 24h d'intervalle, lorsque l'accouchement paraît imminent avant 34 SA** (4,5,25). La limite inférieure est fixée dans chaque établissement en fonction de la situation et des capacités d'accueil (réanimation néonatale). L'efficacité de la CTC est démontrée entre 24h et 7 jours après le début de la cure (24).
Après ce délai, la répétition de cure hebdomadaire ou de cure de sauvetage n'est pas recommandée (5).

Les enjeux de la CTC sont de trouver le délai d'efficacité optimale et les effets suivant l'âge gestationnel.

En 2001, Vermillion et al ont comparé chez les prématurés entre 28 et 34 SA, l'effet de la CTC sur les MMH, la durée de la ventilation, l'utilisation du surfactant, les HIV, la chorioamniotite, l'endométrite et les sepsis néonataux en les classant en 3 groupes de délai entre la cure et l'accouchement : 1 à 2 jours, 3 à 7 jours et 8 à 14 jours (31). Aucune différence n'est significative dans leur étude.

De plus, en 2004, Sehdev et al ont étudié les enfants nés entre 500g et 1 500g en les classant également en groupes de délai : < 24h, 24h – 48h, 2 à 7 jours et plus de 7 jours (32). Leurs résultats ne sont pas non plus significatifs.

Hors, en 2005, Peaceman et al ont mené une étude pour comparer les prématurés nés avant 34 SA (33). Ils les ont classés en 2 groupes, nés avant 7 jours ou après 7 jours de la cure. Ils ont montré une différence significative sur l'utilisation d'un support ventilatoire dans les 24h suivant la naissance. Pour les nouveau-nés nés dans les 7 jours suivant la cure de

CTC, l'utilisation de la ventilation est réduite (63% vs 82%, $p < 0,01$). Les résultats pour les autres critères ne sont pas significatifs.

En 2007, Ring et al ont inclus des prématurés nés entre 26 et 34 SA et les ont classés en 2 groupes en fonction du délai entre la cure et l'accouchement : moins de 14 jours, plus de 14 jours (34). Les enfants nés dans les 14 jours après la cure nécessiteraient moins de surfactant exogène (48% vs 60%, $p = 0,03$) et moins de ventilation dans les 24h (46% vs 58%, $p = 0,03$).

Enfin, en 2011, Wilms et al ont étudié le taux d'intubation chez les prématurés nés avant 34 SA en fonction du délai entre la cure de CTC et l'accouchement et ont observé une augmentation du taux d'intubation en cas de naissance dans un délai supérieur à 7 jours (35).

Concernant le délai optimal entre la cure de CTC et l'accouchement, un certain nombre d'études s'accorde pour une efficacité optimale entre 24h et 7 jours de la cure. De plus, certaines études évoquent une efficacité avant 24h et après 7 jours.

Mais le plus souvent ces études portent sur des enfants d'âge gestationnel supérieur à 28 SA. Néanmoins, des auteurs ont mené des études sur les extrêmes prématurés, et notamment Mori et al qui ont montré une réduction des MMH et des HIV chez les enfants nés entre 24 et 29 SA et de la mortalité néonatale chez les enfants nés entre 22 et 27 SA, exposés à la CTC par rapport aux nouveau-nés non exposés (36). Enfin, en 2016, Boghossian et al ont montré une réduction des HIV sévères (RR 0,68, 95% IC [0,58 ; 0,78]) associée à une réduction de la mortalité néonatale (RR 0,87, 95% IC [0,78 ; 0,96]) chez les nouveau-nés nés avant 28 SA après une cure de CTC par rapport aux nouveau-nés non exposés à la CTC (37).

Par ailleurs, le nombre de grossesses multiples a augmenté depuis quelques années. L'un des principaux risques pour la santé des enfants issus de grossesses multiples est la prématurité (9). En 2009, l'incidence des

détresses respiratoires chez les enfants issus de grossesses gémellaires est de 41%, comparée à 25,3% chez les grossesses uniques (38).

Depuis 1972, de nombreuses études ont prouvé l'efficacité des corticoïdes chez les grossesses uniques mais peu ont été menées chez les grossesses multiples. Les raisons de ce manque de données sont le faible effectif de la population et les différences pharmacocinétiques des corticoïdes chez les grossesses multiples (39). En 2002, Ballabh et al. ont montré une réduction de la demi-vie de la bétaméthasone et une augmentation de sa clairance en cas de grossesses gémellaires (40). Néanmoins, Hashimoto et al. sont en faveur d'une efficacité comparable des corticoïdes chez les enfants issus de grossesses uniques ou multiples (41). Blickstein et al., dans une étude prospective portant sur 8120 enfants, issus de grossesses uniques, gémellaires ou triples, ont montré une réduction des MMH en cas de cure complète de CTC quel que soit le nombre de fœtus (42).

Les délais d'efficacité de la CTC ont été étudiés par de multiples études chez les grossesses uniques. Uniquement deux études récentes ont été menées pour déterminer le délai optimal d'efficacité chez les grossesses multiples. En 2013, Kuk et al. ont montré une réduction de la durée d'hospitalisation ($p < 0,001$) et une réduction des MMH chez les jumeaux nés dans un délai allant de 2 jours à 7 jours après la cure de corticoïdes (OR 0,419, [0,18 ; 0,96]), entre 24 et 34 SA (43). Cette réduction n'est pas rapportée en cas de naissance à moins de 2 jours ou à plus de 7 jours. Enfin, en 2016, les résultats de l'étude de Kosinska-Kaczynska et al. ont confirmé les résultats précédents en précisant que la différence n'est significative que pour les enfants nés avant 28 SA (39).

Il est recommandé de réaliser une prévention par CTC en cas de grossesses multiples selon les mêmes modalités que pour les grossesses uniques (24,25).

Au vu des résultats de la littérature, nous avons décidé, dans notre étude, d'inclure les enfants issus de grossesses multiples.

Le but de ce travail est d'évaluer le devenir néonatal à court terme en fonction du délai entre la première injection de la cure de CTC et l'accouchement chez les très grands prématurés entre 23 SA et 27 SA + 6 jours. L'originalité de notre étude tient dans le choix de l'âge gestationnel, peu étudié dans la littérature, et dans les multiples critères d'évolutions étudiés, en dehors du seul état respiratoire.

2. Matériels et méthodes

2.1. Problématique

La médecine n'est pas une science exacte et doit sans cesse réévaluer ses pratiques à mesure des nouvelles connaissances disponibles. C'est pourquoi, malgré des indications précises définies pour certains médicaments, et notamment des délais d'efficacité établis, il est important d'évaluer nos pratiques médicamenteuses au-delà de leur utilisation théorique. L'efficacité de la CTC est prouvée pendant 7 jours. Pourtant, l'intervalle proposé entre 2 cures est de deux semaines. C'est pourquoi, nous avons voulu étudier son efficacité en dehors de ces 7 jours. Cela nous a amené à nous poser la question suivante :

L'efficacité de la CTC varie-t-elle en fonction du délai entre le début de la cure et l'accouchement ?

2.2. Hypothèses

Nos hypothèses de travail étaient les suivantes :

- Une cure incomplète de CTC est moins efficace qu'une cure complète.
- Un délai supérieur à 7 jours entre le début de la cure et l'accouchement est moins efficace, et est associé à une morbidité néonatale augmentée.

2.3. Objectif

Notre objectif était le suivant :

- Evaluer les issues néonatales en fonction du délai entre le début de la cure de CTC et l'accouchement.

2.4. Méthode

Nous avons effectué une étude de cohorte rétrospective monocentrique à la maternité de type III de Port Royal. Notre période d'étude s'étend du 1 janvier 2010 au 31 décembre 2015 inclus.

Afin d'identifier les nouveau-nés à inclure, le Dr Juliana PATKAI m'a fourni la liste des nouveau-nés nés avant 28 SA.

Avec son accord, les données ont été recueillies anonymement, sur les postes informatiques à la maternité, à partir des compte-rendus d'hospitalisation des nouveau-nés en réanimation néonatale, et classées dans une base de données Open Office. Les critères recueillis dans la base de données ont été établis à partir de deux premiers compte-rendus d'hospitalisation. La grille de recueil a été ensuite modifiée après quelques inclusions en la simplifiant et supprimant certaines données impossibles à récupérer.

Nous avons évalué la mortalité et la morbidité, notamment respiratoire et neurologique, jusqu'à 36 SA. Mais nous avons rencontré une limite au recueil de ces données : certains enfants ont été transférés dans d'autres maternités avant 36 SA. Quelques-uns sont suivis en pédiatrie à Port Royal et en consultant leur dossier de consultation aux archives, nous avons pu récupérer certaines informations manquantes. De plus, en consultant des bases de données établies par des médecins, disponibles sur le poste informatique du Dr PATKAI, nous avons pu également recueillir des données.

Pour les autres, nous avons dû les exclure.

Le recueil de données a eu lieu du 4 mai 2016 au 19 janvier 2017.

Afin de répondre à notre question de recherche, la morbidité néonatale a été comparée en fonction du délai entre la première dose de la cure de CTC et l'accouchement, en classant les nouveau-nés en trois groupes de délai : Moins de 24h, 24h - 7 jours et plus de 7 jours. Les prématurés, inclus dans le groupe dont la mère a accouché à moins de 24h de la première dose de CTC, sont exposés à une cure incomplète.

2.5. Population d'étude

Ont été inclus dans cette étude, tous les nouveau-nés nés vivants entre 23 et 27 SA + 6 jours dont la mère a reçu :

- Une cure incomplète de CTC
- Une cure complète de CTC

Les critères d'exclusion étaient :

- L'absence de CTC
- La répétition des cures (2 ou plus)
- Un intervalle inférieur à 24h entre les deux injections de la cure de CTC
- L'absence de données sur l'état néonatal à 36 SA

Après application de nos critères d'inclusion et d'exclusion, nous avons inclus 345 nouveau-nés sur notre période d'étude.

2.6. Nouveau-nés exclus

Nous avons dû exclure 112 nouveau-nés dont nous ne disposons pas des données jusqu'à 36 SA.

Afin de réduire le biais d'interprétation des données, nous avons comparé les nouveau-nés exclus (112) et les nouveau-nés inclus (345) afin de montrer que les deux populations ne sont pas différentes. Nous les avons comparés suivant les critères suivants : âge maternel, le mode de survenue de la grossesse, l'âge gestationnel, le délai entre la cure de CTC et l'accouchement, le poids de naissance, le pH artériel au cordon, la présence d'une infection materno-fœtale (IMF) probable ou certaine, un contexte de chorioamniotite et le score d'Apgar à 5 min.

2.7. Variables recueillies

2.7.1. Caractéristiques parentales

Ont été décrits l'âge maternel et paternel (≤ 35 ans, > 35 ans), l'obésité selon la classification OMS (44) ($IMC < 30 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 30,1 \text{ kg/m}^2$), la parité (primipare ou multipare), l'antécédent de prématurité maternel (présence ou absence d'un antécédent) et l'origine géographique (Europe / Amérique du Nord / Afrique du Nord, Afrique Noire, Asie / Moyen Orient / Amérique du Sud).

2.7.2. Caractéristiques de la grossesse

Ont été décrits le mode de survenue de la grossesse (spontanée ou induite), le nombre de fœtus (grossesse simple ou multiple), la spontanéité ou non de la prématurité, le motif d'admission aux urgences (MAP ou cause vasculaire), l'âge gestationnel à la rupture des membranes, le délai entre la rupture des membranes et l'accouchement, le délai entre la cure de CTC et l'accouchement et la caractéristique de la cure (complète ou incomplète).

Le motif d'admission aux urgences a été classé en deux catégories, selon l'étude de Durrmeyer et al. qui établit deux catégories d'étiologie de la prématurité (45):

- MAP regroupant les contractions utérines (CU), les ruptures prématurées des membranes (RPM), les cols modifiés sans CU et les métrorragies (MTR).
- Cause vasculaire regroupant les pré-éclampsies, les retards de croissance intra-utérins (RCIU), l'hypertension artérielle (HTA), les hématomes rétro-placentaires (HRP).

L'âge gestationnel à la rupture des membranes a été recueilli sous la forme « SA + jours » (par exemple, 26+3). Puis, nous avons converti l'âge gestationnel en chiffre pour pouvoir calculer une moyenne (26+3 devient 26,42). Pour cela, nous avons établi une table de conversion :

$$\ll +1 \gg = 1/7 = 0,14$$

$$\ll +2 \gg = 2/7 = 0,28$$

$$\ll +3 \gg = 3/7 = 0,42$$

$$\ll +4 \gg = 4/7 = 0,57$$

$$\ll +5 \gg = 5/7 = 0,71$$

$$\ll +6 \gg = 6/7 = 0,86$$

Le délai entre la cure de CTC et l'accouchement a été calculé grâce à la différence entre la date du début de la cure et la date de l'accouchement. Cette donnée est renseignée en jours. Cela nous a ensuite permis de former trois catégories en fonction des délais :

- Groupe 1 : < 24h
- Groupe 2 : 24h - 7 jours
- Groupe 3 : > 7 jours

2.7.3. Caractéristiques du travail de l'accouchement

Ont été décrits le mode d'accouchement, la présentation fœtale (céphalique, podalique ou transverse), en cas de césarienne, l'indication de celle-ci (maternelle ou fœtale), l'existence d'un contexte de chorioamniotite, l'utilisation d'une antibiothérapie pendant le travail, le rythme cardiaque fœtal pendant le travail tel qu'il était renseigné dans les comptes-rendus (normal ou anormal), la couleur (claire ou non) et l'abondance du liquide amniotique (LA) (normale ou non).

Nous avons classé le mode d'accouchement en trois catégories :

- Accouchement voie basse non instrumental
- Accouchement voie basse instrumental (forceps, spatules, ventouse, version grande extraction sur deuxième jumeau)
- Césarienne en urgence

L'existence d'un contexte de chorioamniotite a été évaluée grâce à plusieurs critères (46,47).

Nous avons considéré qu'il y avait un contexte de chorioamniotite si au moins un des critères suivants était présent :

- Hyperthermie maternelle > 38° pendant le travail
- Protéine-C réactive (CRP) maternelle > 20 mg/l
- Tachycardie fœtale > 160 battements/min

2.7.4. Caractéristiques du nouveau-né à la naissance

Ont été décrits l'année de naissance (de 2010 à 2015), l'âge gestationnel, le sexe du nouveau-né, le poids, la taille, le PC et le percentile du PC ($\leq 10^{\text{ème}}$ ou $> 10^{\text{ème}}$), la trophicité de l'enfant (eutrophe ou hypotrophe), le pH artériel au cordon ($< 7,20$ ou $\geq 7,20$), le score d'Apgar à 5 minutes (< 7 ou ≥ 7), l'instillation de surfactant en salle de naissance, l'utilisation du massage cardiaque externe (MCE) et de l'adrénaline dans la réanimation du nouveau-né. Les trois derniers critères ont été analysés suivant leur utilisation ou non.

L'âge gestationnel a été recueilli sous la forme « SA + jours » (par exemple, 26+3). Puis, nous l'avons converti en chiffre pour pouvoir calculer une moyenne (26+3 devient 26,42) (d'après la table de conversion exposée précédemment). L'âge gestationnel a également été classé en 2 catégories : < 26 SA et > 26 SA.

La trophicité de l'enfant a été établie en fonction des percentiles renseignés dans les comptes-rendus, eux-mêmes établis à partir des courbes de Lubchenco. Les enfants ayant au moins une des mensurations (taille, poids, périmètre crânien) inférieure au $10^{\text{ème}}$ percentile, ont été classés « Hypotrophe ».

2.7.5. Caractéristiques de l'admission en réanimation néonatale

Ont été décrits la température rectale à l'admission ($< 35^{\circ}\text{C}$ ou $\geq 35^{\circ}\text{C}$), l'IMF (suspicion ou non), l'administration d'une antibiothérapie (Bithérapie, Trithérapie ou aucune), le score CRIB et les résultats biologiques : pH capillaire ($< 7,20$ ou $\geq 7,20$), lactatémie (≤ 10 mmol/l ou > 10 mmol/l), hémoglobinémie (< 12 ou ≥ 12 g/dl) et taux de plaquettes ($< 100\ 000$ ou $\geq 100\ 000$ / mm³).

Le score CRIB (Clinical Risk Index for Babies) est un score créé en 2003, de prédiction de la mortalité néonatale chez les prématurés nés avant 32 SA. Ce score inclut l'âge gestationnel, le poids de naissance, le sexe, la température du nouveau-né en réanimation et le taux de base excess dans les 12 premières heures de vie du nouveau-né. Le score maximal est 27 points (48,49). Plus il est élevé, plus le risque de mortalité est élevé. Ce score semble être un bon outil prédictif de mortalité néonatale et son utilisation est essentielle dans l'appréciation des prématurés en réanimation. L'étude de Mohamed Ezz-Eldin et al, en 2015, a étudié la mortalité en fonction de niveau du score CRIB (49). Les niveaux étaient les suivants :

- Niveau 1 : Score entre 1 et 5
- Niveau 2 : Score entre 6 et 10
- Niveau 3 : Score entre 11 et 15
- Niveau 4 : Score supérieur

Ils ont montré une mortalité de 0% pour les nouveau-nés de niveau 1, de 4,8% pour ceux du niveau 2, de 68,3% pour ceux de niveau 3 et de 100% pour ceux du niveau 4. A la maternité de Port-Royal, le score CRIB est systématiquement calculé à l'admission d'un nouveau-né en réanimation. Au vu de ces résultats, nous avons étudié le score CRIB comme une variable continue et catégorielle (< 11 et ≥ 11).

2.7.6. Caractéristiques de l'évolution pulmonaire

Ont été décrits l'utilisation du surfactant exogène (en salle de naissance ou en réanimation néonatale) et le nombre de dose de surfactant, la durée moyenne de la ventilation invasive (VI) et non invasive (VNI) (en jours) chez les nouveau-nés non décédés, l'utilisation de la ventilation à oscillation haute fréquence (OHF) et la présence d'une DBP à 36 SA (Test de Walsh).

Le test de Walsh est un test d'évaluation des besoins en oxygène (50). Il est réalisé à 36 SA et permet de déterminer le statut dysplasique de l'enfant selon son oxygénodépendance.

Nous avons considéré qu'il y avait présence d'une DBP lorsque cela était clairement renseigné dans le compte-rendu ou lors d'un test de Walsh positif.

2.7.7. Caractéristiques de l'évolution cardiovasculaire

Ont été décrits le nombre de cures d'Ibuprofène pour la fermeture du canal artériel (CA) et la nécessité d'une cure chirurgicale, ainsi que le nombre de jour sous Dopamine pour soutien hémodynamique (≤ 2 ou > 2 jours).

2.7.8. Caractéristiques de l'évolution infectieuse

Ont été décrits la présence ou non d'une IMF probable ou certaine, d'infections secondaires et de bactéries multi-résistantes (BMR).

2.7.9. Caractéristiques de l'évolution digestive

Ont été décrits la survenue ou non d'une ECUN et la nécessité d'une chirurgie pour perforation digestive ou ECUN.

2.7.10. Caractéristiques de l'évolution neurologique

Ont été décrits la présence ou non d'HIV de grade I ou II et III ou IV selon la classification de Papile et al. (51), de LPV et de rétinopathie (en fonction du stade).

2.7.11. Caractéristiques à la sortie du service et décès

Ont été décrits l'âge à la sortie du service de réanimation néonatale (en jours et en SA d'âge corrigé) et l'oxygénodépendance à la sortie. En cas de décès, l'âge au décès a été recueilli en jours, ainsi que la cause du décès, classée en 5 catégories :

- Neurologique
- Défaillance multi viscérale
- Respiratoire
- Infectieuse
- Malformative

2.8. Les critères de jugement

Le critère de jugement principal était la survie sans morbidité respiratoire ou neurologique à 36 SA définie sur un score composite comprenant la DBP à 36 SA, les HIV de stade III ou IV, les LPV, la rétinopathie de stade 3 et le décès. Chacun des critères précédents est codé en 1 si présence ou 0 si absence. Si la somme des critères est supérieure ou égale à 1, alors le score est codé 1, sinon il est codé 0.

Les critères de jugement secondaire sont toutes les variables recueillies concernant l'évolution pulmonaire, cardiovasculaire, infectieuse, digestive, neurologiques, la sortie de service et le décès.

2.9. Stratégie d'analyse

Nous avons réalisé les analyses statistiques à partir du site internet BiostaTGV (disponible à partir de cette URL : <http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>) et du site STHDA (disponible à partir de cette URL : <http://www.sthda.com/french/>).

Les variables continues ont été comparées à l'aide du test de Student (symbolisé par \$) et les variables qualitatives grâce au test du Chi2 (symbolisé par &) ou du test exact de Fisher (symbolisé par £) pour les échantillons ayant des effectifs théoriques inférieurs à 5.

Le test a été considéré comme significatif pour un p inférieur ou égal à 0,05. Lorsque nous avons plus de 5% de données manquantes, la catégorie « Non renseigné » a été incluse dans les analyses statistiques.

De plus, Anne Chantry, sage-femme enseignante, a pu nous aider en réalisant des analyses multivariées grâce au logiciel STATA, afin d'ajuster sur les facteurs confondants, en utilisant comme référence le groupe 2 (délai entre la cure et l'accouchement entre 24h et 7 jours).

3. Résultats

Entre le 1^{er} janvier 2010 et le 31 décembre 2015, 533 nouveau-nés nés prématurément entre 23 SA et 27 SA + 6 jours, ont été hospitalisés en réanimation néonatale à la Maternité de Port Royal. Pour 527 d'entre eux, nous avons pu analyser leur compte-rendu d'hospitalisation (98,9%). Nous avons exclu 51 nouveau-nés n'ayant pas reçu de CTC (9,6%), 10 nouveau-nés dont la mère a reçu une cure de CTC dont les deux injections étaient espacées de moins de 24h (1,9%) et 9 nouveau-nés dont la mère a reçu plus d'une cure de CTC (1,7%). Nous avons donc 457 nouveau-nés qui répondaient à nos critères d'inclusion (85,7%). Enfin pour 112 nouveau-nés, nous n'avons pas pu récupérer les données de leur statut à 36 SA donc nous avons dû les exclure (21%).

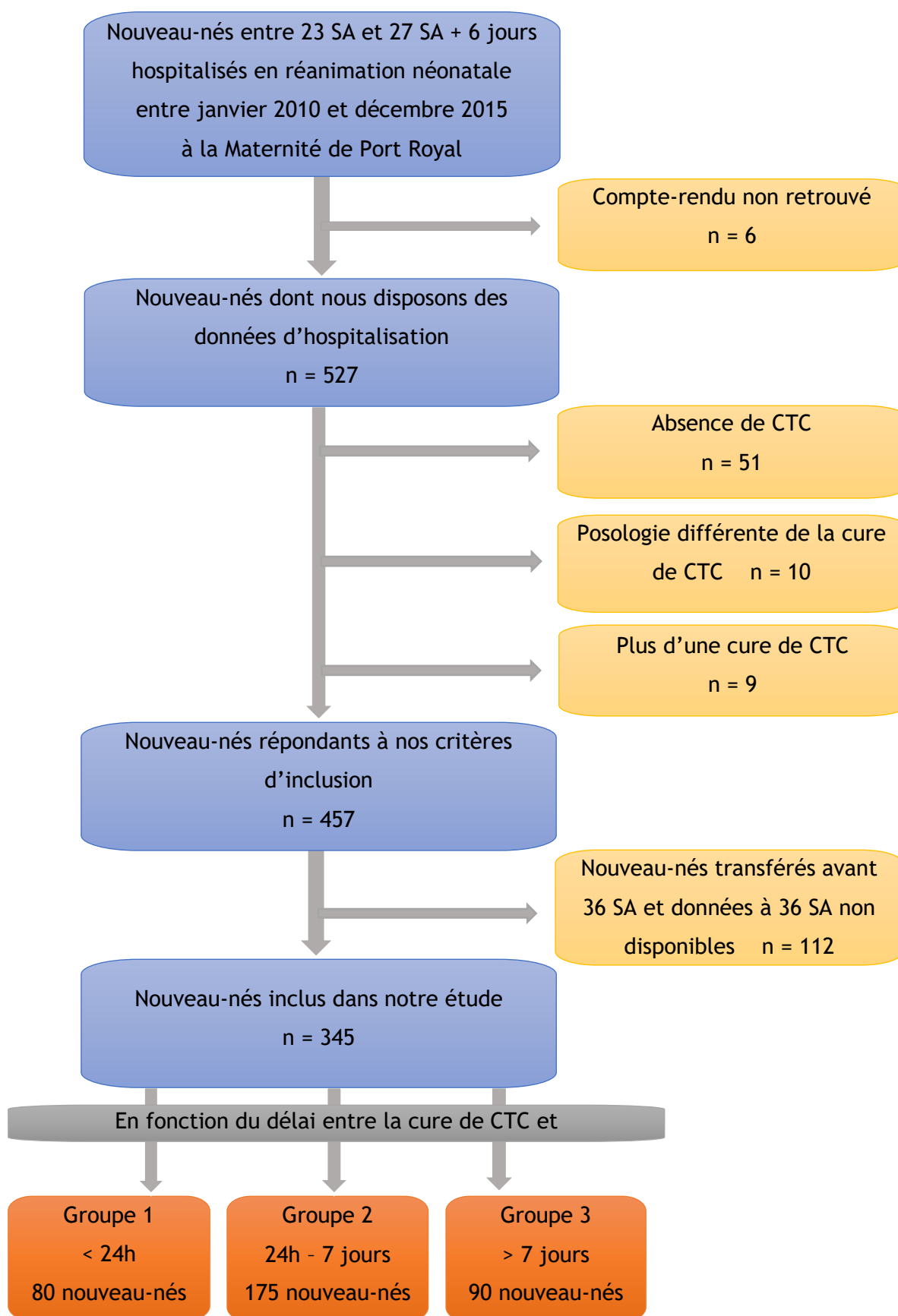
Au total, 345 nouveau-nés prématurés ont été inclus dans notre étude (64,7% des nouveau-nés hospitalisés à la Maternité de Port Royal en réanimation néonatale).

Le diagramme des flux des nouveau-nés inclus dans l'étude est représenté par la *figure 1*.

Les nouveau-nés sont classés en trois groupes en fonction des délais entre la première injection du CTC et l'accouchement :

- Groupe 1 « < 24h » : 80 nouveau-nés (23,2%) exposés à une cure incomplète.
- Groupe 2 « 24h – 7 jours » : 175 nouveau-nés (50,7%)
- Groupe 3 « > 7 jours » : 90 nouveau-nés (26,1%)

Figure 1: Diagramme des flux des nouveau-nés inclus



3.1. Description des caractéristiques parentales

Les caractéristiques parentales sont rapportées dans le *tableau 1*.

Concernant les caractéristiques maternelles, nos trois groupes sont comparables sur l'origine géographique, l'IMC, la parité et la présence d'un antécédent de prématurité.

Nous avons montré une différence significative concernant l'âge maternel entre nos trois groupes ($p=0,016$). Dans le groupe 3, la proportion de femmes ayant plus de 35 ans était la plus élevée avec 41,1% vs 26,3% dans le groupe 1 et 24,6 % dans le groupe 2. Les femmes du groupe 3 sont donc plus âgées que celles des deux autres groupes.

Concernant les caractéristiques paternelles, nos trois groupes ne sont pas différents concernant l'âge paternel.

Tableau 1 : Caractéristiques parentales

	Groupe 1 m +/- sd n(%)	Groupe 2 m +/- sd n(%)	Groupe 3 m +/- sd n(%)	p
Caractéristiques maternelles				
	80 (23,2)	175 (50,7)	90 (26,1)	
Age maternel (années)				
< 35	57 (71,2)	130 (74,3)	52 (57,8)	0,016 &
> 35	21 (26,3)	43 (24,6)	37 (41,1)	
Non renseigné	2 (2,5)	2 (1,1)	1 (1,1)	
Origine géographique				
Groupe 1 : Europe / Afrique du Nord / Amérique du Nord	54 (67,5)	100 (57,1)	49 (54,4)	0,155 &
Groupe 2 : Afrique Noire	21 (26,2)	52 (29,7)	32 (35,6)	
Groupe 3 : Asie / Amérique du Sud	2 (2,5)	17 (9,7)	9 (10,0)	
Non renseigné	3 (3,8)	6 (3,5)	0 (0)	
IMC				
< 30	42 (52,5)	117 (66,9)	62 (68,9)	0,135 &
> 30	10 (12,5)	20 (11,4)	8 (8,9)	
Non renseigné*	28 (35,0)	38 (21,7)	20 (22,2)	
Parité				
Primipare	43 (54,7)	86 (49,1)	46 (51,1)	0,813 &
Multipare	37 (45,3)	88 (50,3)	44 (48,9)	
Non renseigné	0 (0)	1 (0,6)	0 (0)	
Antécédent de prématurité				
Oui	4 (5,0)	23 (13,1)	13 (14,4)	0,108 &
Non	75 (93,7)	150 (85,7)	77 (85,6)	
Non renseigné	1 (1,3)	2 (1,2)	0 (0)	
Caractéristiques paternelles				
Âge paternel (années)				
< 35	32 (40,0)	80 (45,7)	39(43,3)	0,664 &
> 35	31 (38,7)	70 (40,0)	38 (42,2)	
Non renseigné*	17 (21,3)	25 (14,3)	13 (14,5)	

*: lorsque la catégorie « Non renseigné » a été retenu dans le test statistique

3.2. Description des caractéristiques de la grossesse

Les caractéristiques de la grossesse sont rapportées dans le *tableau 2*.

Nous n'avons pas observé de différence significative concernant le mode de survenue de la grossesse, le nombre de fœtus et l'âge gestationnel à la rupture des membranes.

Nous avons pu montrer une différence sur le caractère spontané ou non de la prématurité ($p=0,006$). La prématurité spontanée était la plus fréquente dans le groupe 1 avec 80,0% des patientes vs respectivement 62,9% et 57,8% dans les groupes 2 et 3.

Le motif d'admission aux urgences était significativement différent entre nos groupes avec 87,5% de MAP dans le groupe 1 vs respectivement 73,7% et 72,2% dans les groupes 2 et 3 ($p=0,029$).

De plus, concernant le délai entre la rupture des membranes et l'accouchement, en comparant les groupes deux à deux, nous n'avons pas montré de différence entre les groupes 1 et 2 mais entre les groupes 2 et 3 la différence était significative : le délai était plus important dans le groupe 3 (4,3 jours vs 7,3 jours, $p=0,038$).

Tableau 2 : Caractéristiques de la grossesse

	Groupe 1 < 24h n(%) m +/- sd	Groupe 2 24h-7j n(%) m +/- sd	Groupe 3 > 7j n(%) m +/- sd	p
Caractéristiques de la grossesse				
	80 (23,2)	175 (50,7)	90 (26,1)	
Grossesse				
Spontanée	56 (70,0)	135 (77,1)	63 (70,0)	0,322 &
Induite	24 (30,0)	40 (22,9)	27 (30,0)	
Grossesse				
Simple	52 (65,0)	113 (64,6)	61 (67,8)	0,868 &
Multiple	28 (35,0)	62 (35,4)	29 (32,2)	
Prématurité				
Spontanée	64 (80,0)	110 (62,9)	52 (57,8)	0,006 &
Induite	16 (20,0)	65 (37,1)	38 (42,2)	
Motif d'admission aux urgences				
MAP	70 (87,5)	129 (73,7)	65 (72,2)	0,029 &
Cause vasculaire	10 (12,5)	46 (26,3)	25 (27,8)	
Âge gestationnel à la rupture des membranes	25,3 +/- 2,3	25,5 +/- 1,8		0,580 \$
		25,5 +/- 1,8	25,4 +/- 1,9	0,760 \$
Délai entre la rupture des membranes et l'accouchement (en jours)	2,6 +/- 12,2	4,3 +/- 10,9		0,241 \$
		4,3 +/- 10,9	7,3 +/- 11,3	0,038 \$

3.3. Description des caractéristiques du travail et de l'accouchement

Les caractéristiques du travail et de l'accouchement sont rapportées dans le *tableau 3*.

Nous n'avons pas observé de différence significative concernant l'existence d'un contexte de chorioamniotite, l'hyperthermie maternelle pendant le travail, l'utilisation d'une antibiothérapie perpartum, le rythme cardiaque fœtal (RCF) et la couleur du LA entre nos trois groupes.

Le mode d'accouchement était significativement différent entre nos trois groupes ($p=0,003$). L'accouchement spontané par voie basse est le plus fréquent dans le groupe 1 avec 58,7% vs respectivement 45,1% et 44,4% dans les groupes 2 et 3. L'accouchement voie basse instrumental était plus fréquent dans le groupe 1 avec 15,0% vs respectivement 6,3% et 5,6% dans les groupes 2 et 3. Enfin, la césarienne en urgence est la plus fréquente dans les groupes 2 et 3 avec respectivement 48,6% et 50,0% vs 26,3% dans le groupe 1.

Cependant, l'indication de la césarienne en urgence n'était pas différente entre nos trois groupes ($p=0,530$).

Concernant la présentation fœtale, nous avons montré que la présentation céphalique était la plus fréquente dans le groupe 1 avec 60,0% des fœtus (vs 42,3% dans le groupe 2 et 54,5% dans le groupe 3) en comparaison avec les autres présentations (podalique et transverse) qui sont les plus fréquentes dans le groupe 2 avec 54,3% des fœtus (vs 38,8% dans le groupe 1 et 43,3% dans le groupe 3) ($p=0,026$).

Enfin, l'abondance du LA est différente entre nos groupes avec 7,5% d'anomalies de la quantité de LA normale dans le groupe 1 vs 17,7% dans le groupe 2 et 23,4% dans le groupe 3 ($p=0,022$).

Tableau 3 : Caractéristiques du travail et de l'accouchement

	Groupe 1 < 24h n(%)	Groupe 2 24h-7i n(%)	Groupe 3 > 7i n(%)	p
Caractéristiques du travail et de l'accouchement				
	80 (23,2)	175 (50,7)	90 (26,1)	
Mode d'accouchement				
Voie basse spontanée	47 (58,7)	79 (45,1)	40 (44,4)	0,003 &
Voie basse instrumentale	12 (15,0)	11 (6,3)	5 (5,6)	
Césarienne en urgence	21 (26,3)	85 (48,6)	45 (50,0)	
Présentation fœtale				
Céphalique	48 (60,0)	74 (42,3)	49 (54,5)	
Podalique	24 (30,0)	77 (44,0)	29 (32,2)	
Transverse	7 (8,8)	18 (10,3)	10 (11,1)	
Non renseignée	1 (1,2)	6 (3,4)	2 (2,2)	
Céphalique	48 (60,0)	74 (42,3)	49 (54,5)	0,026 &
Autres présentations	31 (38,8)	95 (54,3)	39 (43,3)	
En cas de césarienne, indication				
Maternelle	6 (28,6)	35 (41,2)	16 (35,6)	0,530 &
Fœtale	15 (71,4)	50 (58,8)	29 (64,4)	
Contexte de chorioamniotite				
Oui	23 (28,7)	59 (33,7)	38 (42,2)	0,168 &
Non	57 (71,3)	116 (66,3)	52 (57,8)	
Hyperthermie maternelle pendant le travail				
< 38°	71 (88,7)	137 (78,3)	68 (75,6)	0,074 &
> 38°	1 (1,3)	14 (8,0)	11 (12,2)	
Non renseigné*	8 (10,0)	24 (13,7)	11 (12,2)	
Antibiothérapie perpartum				
Oui	56 (70,0)	110 (62,9)	48 (53,3)	0,069 &
Non	22 (27,5)	62 (35,4)	40 (44,5)	
Non renseigné	2 (2,5)	3 (1,7)	2 (2,2)	
RCF				
Normal	39 (48,8)	82 (46,8)	38 (42,2)	0,840 &
Anormal	36 (45,0)	85 (48,6)	48 (53,3)	
Non renseigné*	5 (6,2)	8 (4,6)	4 (4,5)	
Couleur du LA				
Clair	66 (82,5)	149 (85,1)	71 (78,9)	
Teinté	7 (8,9)	9 (5,2)	8 (8,9)	
Méconial	1 (1,2)	1 (0,6)	1 (1,1)	
Purulent	1 (1,2)	3 (1,7)	1 (1,1)	
Sanglant	4 (5,0)	9 (5,1)	8 (8,9)	
Non renseigné	1 (1,2)	4 (2,3)	1 (1,1)	
Clair	66 (82,5)	149 (85,1)	71 (78,9)	0,293 &
Autres couleurs du LA	13 (16,3)	22 (12,6)	18 (20,0)	
Abondance du LA				
Normale	72 (90,0)	139 (79,4)	68 (75,5)	
Oligoamnios	3 (3,75)	15 (8,6)	15 (16,7)	
Hydramnios	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Anamnios	3 (3,75)	16 (9,1)	6 (6,7)	
Non renseigné	2 (2,5)	5 (2,9)	1 (1,1)	
Normale	72 (90,0)	139 (79,4)	68 (75,5)	0,022 &
Anomalies de la quantité de LA	6 (7,5)	31 (17,7)	21 (23,4)	

*: lorsque la catégorie « Non renseigné » a été retenu dans le test statistique

3.4. Description des caractéristiques néonatales

Les caractéristiques néonatales sont rapportées dans le *tableau 4*.

Nous n'avons pas observé de différence significative concernant le sexe du nouveau-né, le poids, la taille, le PC, le percentile du PC, la trophicité du nouveau-né, l'instillation de surfactant exogène en salle de naissance, la nécessité du MCE et de l'adrénaline dans la réanimation du nouveau-né.

Nous avons comparé deux à deux l'âge gestationnel moyen à l'accouchement dans nos trois groupes. Nous avons montré une différence d'âge gestationnel entre les groupes 1 et 2 avec des nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur dans le groupe 1 (25,7 SA vs 26,0 SA ; $p=0,037$) et une différence entre les groupes 2 et 3 avec des nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur dans le groupe 2 (26,0 SA vs 26,5 SA ; $p<0,001$).

De plus, la proportion de nouveau-nés nés avant 26 SA était la plus importante dans les groupes 1 et 2 avec respectivement 56,2% et 50,3% des nouveau-nés vs 23,3% dans le groupe 3 ($p<0,001$).

Le pH artériel au cordon était différent entre nos trois groupes. Un pH < 7,20 était plus fréquent dans le groupe 1 avec 22,5% des nouveau-nés vs 8,6% dans le groupe 2 et 8,9% dans le groupe 3 ($p=0,022$).

Enfin, un score d'Apgar < 7 à 5 min était significativement plus fréquent dans le groupe 1 avec 43,8% et dans le groupe 2 avec 36,6% des nouveau-nés en comparaison avec le groupe 3 (18,9%) ($p<0,001$).

Tableau 4 : Caractéristiques néonatales

	Groupe 1 n(%) m +/- sd	Groupe 2 n(%) m +/- sd	Groupe 3 n(%) m +/- sd	p
Caractéristiques néonatales				
Année de naissance	80 (23,2)	175 (50,7)	90 (26,1)	
2010	9 (11,2)	25 (14,3)	12 (13,3)	
2011	10 (12,5)	35 (20,0)	18 (20,0)	
2012	17 (21,3)	32 (18,3)	12 (13,3)	
2013	16 (20,0)	31 (17,7)	16 (17,8)	
2014	14 (17,5)	21 (12,0)	13 (14,5)	
2015	14 (17,5)	31 (17,7)	19 (21,1)	
Âge gestationnel	25,7 +/- 1,1	26,0 +/- 1,0		0,037 §
		26,0 +/- 1,0	26,5 +/- 0,9	< 0,001 §
< 26 SA	45 (56,2)	88 (50,3)	21 (23,3)	< 0,001 &
> 26 SA	35 (43,8)	87 (49,7)	69 (76,7)	
Sexe du nouveau-né				
Masculin	48 (60,0)	85 (48,6)	45 (50,0)	0,224 &
Féminin	32 (40,0)	90 (51,4)	45 (50,0)	
Poids	800,4 +/- 166,5	764,3 +/- 152,4		0,089 §
		764,3 +/- 152,4	795,9 +/- 145,8	0,106 §
Taille	33,2 +/- 2,6	32,9 +/- 2,3		0,377 §
		32,9 +/- 2,3	33,1 +/- 2,4	0,549 §
Non renseignée	0 (0)	2 (1,1)	0 (0)	
PC	23,6 +/- 2,1	23,2 +/- 1,6		0,077 §
		23,2 +/- 1,6	23,5 +/- 1,5	0,146 §
Non renseigné	1 (1,3)	1 (0,6)	0 (0)	
Percentile moyen du PC				
< 10	2 (2,5)	7 (4,0)	5 (5,6)	0,634 £
> 10	77 (96,3)	167 (95,4)	85 (94,4)	
Non renseigné	1 (1,2)	1 (0,6)	0 (0)	
Trophicité				
Eutrophe	71 (88,8)	142 (81,1)	70 (77,8)	0,063 &
Hypotrophe	7 (8,7)	33 (18,9)	20 (22,2)	
Non renseigné	2 (2,5)	0 (0)	0 (0)	
Ph artériel au cordon				
> 7,20	43 (53,7)	111 (63,4)	59 (65,5)	0,022 &
< 7,20	18 (22,5)	15 (8,6)	8 (8,9)	
Non renseigné*	19 (23,8)	49 (28,0)	23 (25,6)	
Score d'Apgar				
> 7 à 5 min	42 (52,5)	110 (62,9)	73 (81,1)	<0,001 &
< 7 à 5 min	35 (43,8)	64 (36,6)	17 (18,9)	
Non renseigné	3 (3,7)	1 (0,6)	0 (0)	
Instillation de surfactant exogène en SDN				
Oui	73 (91,3)	151 (86,3)	74 (82,2)	0,230 &
Non	7 (8,7)	24 (13,7)	16 (17,8)	
MCE				
Oui	15 (18,8)	37 (21,1)	12 (13,3)	0,301 &
Non	65 (81,2)	138 (78,9)	78 (86,7)	
Adrénaline				
Oui	10 (12,5)	15 (8,6)	4 (4,4)	0,167 &
Non	70 (87,5)	160 (91,4)	86 (95,6)	

*: lorsque la catégorie « Non renseigné » a été retenu dans le test statistique

3.5. Description des caractéristiques de l'admission en réanimation

Les caractéristiques de l'admission en réanimation néonatale sont rapportées dans le *tableau 5*.

Nous n'avons pas observé de différence significative concernant la température du nouveau-né prise en rectale à l'admission en réanimation néonatale, la suspicion d'IMF, le score CRIB, le pH capillaire, la lactatémie, l'hémoglobinémie et le taux de plaquettes prélevées à l'admission en réanimation.

Nous avons montré une différence significative concernant l'antibiothérapie néonatale en fonction de nos trois groupes ($p=0,004$).

L'absence d'antibiothérapie était plus fréquente dans le groupe 2 avec 43,4% vs 32,5% dans le groupe 1 et 40,0% dans le groupe 3. L'utilisation d'une bithérapie était la plus fréquente dans le groupe 3 avec 38,9% vs 22,5% dans le groupe 1 et 25,1% dans le groupe 2. L'utilisation d'une trithérapie était la plus fréquente dans le groupe 1 avec 45,0% vs 31,4% dans le groupe 2 et 20,0% dans le groupe 3.

Tableau 5 : Caractéristiques de l'admission en réanimation néonatale

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	p	
	< 24h	24h-7j	> 7j		
	n(%)	n(%)	n(%)		
	m +/- sd	m +/- sd	m +/- sd		
Caractéristiques de l'admission en réanimation néonatale					
	80 (23,2)	175 (50,7)	90 (26,1)		
Température rectale					
> 35°C	66 (82,5)	160 (91,4)	79 (87,8)	0,116	&
< 35°C	13 (16,3)	14 (8,0)	8 (8,9)		
Non renseigné	1 (1,2)	1 (0,6)	3 (3,3)		
Suspicion d'IMF					
Oui	51 (63,8)	102 (58,3)	52 (57,8)	0,665	&
Non	29 (36,2)	73 (41,7)	38 (42,2)		
Antibiothérapie					
Non	26 (32,5)	76 (43,4)	36 (40,0)	0,004	&
Bithérapie	18 (22,5)	44 (25,1)	35 (38,9)		
Trithérapie	36 (45,0)	55 (31,4)	18 (20,0)		
Non renseigné	0 (0)	0 (0)	1 (1,1)		
Score CRIB	6,26 +/- 3,9	5,7 +/- 3,7		0,277	§
		5,7 +/- 3,7	5,6 +/- 3,3	0,898	§
≥ 11	11 (13,75)	14 (8,0)	5 (5,5)	0,142	&
< 11	59 (73,75)	135 (77,1)	78 (86,7)		
Non renseigné*	10 (12,5)	26 (14,9)	7 (7,8)		
pH en capillaire					
> 7,20	66 (82,5)	147 (84,0)	70 (77,8)	0,431	&
< 7,20	13 (16,3)	26 (14,9)	19 (21,1)		
Non renseigné	1 (1,2)	2 (1,1)	1 (1,1)		
Lactatémie (mmol/l)					
< 10	70 (87,5)	162 (92,6)	86 (95,6)	0,113	&
> 10	9 (11,3)	11 (6,3)	3 (3,3)		
Non renseigné	1 (1,2)	2 (1,1)	1 (1,1)		
Hémoglobininémie (g/dl)					
> 12	71 (88,8)	160 (91,4)	74 (82,2)	0,055	&
< 12	8 (10,0)	14 (8,0)	16 (17,8)		
Non renseigné	1 (1,2)	1 (0,6)	0 (0)		
Plaquettes (/mm³)					
> 100 00	77 (96,3)	162 (92,6)	86 (95,6)	0,366	£
< 100 00	2 (2,5)	12 (6,8)	4 (4,4)		
Non renseigné	1 (1,2)	1 (0,6)	0 (0)		

*: lorsque la catégorie « Non renseigné » a été retenu dans le test statistique

3.6. Comparaison entre les nouveau-nés nés à < 24h versus 24h-7j

Les résultats de la comparaison de la morbi-mortalité néonatale entre les nouveau-nés nés à moins 24h (groupe 1) versus ceux nés entre 24h et 7 jours (groupe 2) sont rapportés dans le *tableau 6*.

Concernant le **score composite**, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Concernant **l'évolution pulmonaire**, nous n'avons pas observé de différence significative sur l'utilisation de surfactant exogène et le nombre de dose utilisé, sur la durée de la ventilation invasive et non invasive chez les nouveau-nés vivants et sur l'utilisation de la ventilation OHF. Concernant la présence d'une DBP à 36 SA, la différence est non significative ($p=0,088$) mais nous rapportons une proportion plus importante de DBP dans le groupes 2 (41,2% vs 28,3%) avec une proportion plus importante de nouveau-nés décédés avant 36 SA dans le groupe 1 (37,5% vs 25,7%). La proportion de nouveau-nés vivants non dysplasiques est semblable dans les deux groupes (33,7% vs 33,1%). En combinant le décès et la DBP à 36 SA, le taux est équivalent dans les deux groupes (66,3% vs 66,9%).

Concernant **l'évolution cardiovasculaire**, nous n'avons pas observé de différence significative sur le nombre de cure d'Ibuprofène ou de cure chirurgicale utilisées pour la fermeture du CA, ni sur le nombre de jour sous Dopamine.

Concernant **l'évolution digestive**, nous n'avons pas observé de différence significative sur la proportion d'ECUN et sur la nécessité d'une chirurgie pour ECUN ou perforation digestive.

Concernant **l'évolution infectieuse**, nous n'avons pas observé de différence significative sur la taux d'IMF probable ou certaine, sur la présence de BMR et sur le taux d'infection secondaire.

Concernant **l'évolution neurologique**, nous n'avons pas observé de différence significative sur le taux de LPV et sur les rétinopathies. Par contre, nous avons pu montrer une différence sur les HIV. Les HIV de grade III et IV sont significativement plus fréquentes dans le groupe 1 avec 16,3% vs 6,9% dans le groupe 2 ($p=0,015$).

Concernant **la sortie du service et le décès**, nous n'avons pas observé de différence significative sur l'âge à la sortie du service et sur la nécessité d'oxygénothérapie. La différence du taux de décès est à la limite de la significativité entre nos deux groupes avec un taux de décès plus élevé dans le groupe 1 (37,5% vs 27,5%, $p=0,055$). L'âge au décès et la cause du décès ne sont, par ailleurs pas différents significativement.

Tableau 6 : Comparaison entre les nouveau-nés nés à < 24h versus 24h - 7 j

	Groupe 1 < 24h n(%) m +/- sd	Groupe 2 24h - 7 jours n(%) m +/- sd	p
Comparaison des nouveau-nés nés du groupe 1 et 2			
	80 (23,2)	175 (50,7)	
Score composite			
0	25 (31,3)	56 (32,0)	0,905 &
1	55 (68,7)	119 (68,0)	
Evolution pulmonaire			
Surfactant exogène			
Oui	78 (97,5)	168 (96,0)	0,724 £
Non	2 (2,5)	7 (4,0)	
Nombre de dose de surfactant			
0	2 (2,5)	7 (4,0)	0,251 £
1	51 (63,7)	125 (71,4)	
2	23 (28,8)	40 (22,9)	
3	3 (3,3)	1 (0,6)	
Non renseigné	1 (1,2)	2 (1,1)	
Durée de la VI chez les nouveau-nés vivants	13,7 +/- 12,2	12,5 +/- 12,4	0,575 \$
Ventilation à OHF			
Oui	33 (41,3)	72 (41,1)	0,982 &
Non	46 (57,5)	101 (57,7)	
Non renseigné	1 (1,2)	2 (1,1)	
Durée de la VNI chez les nouveau-nés vivants	44,4 +/- 17,1	49,1 +/- 20,6	0,160 \$
DBP à 36 SA			
Oui	23 (28,3)	72 (41,2)	0,088 &
Non	27 (33,7)	58 (33,1)	
Décès avant 36 SA	30 (37,5)	45 (25,7)	
Décès ou DBP	53 (66,3)	117 (66,9)	
Evolution cardiovasculaire			
Nombre du cure d'Ibuprofène			
0	19 (23,8)	54 (30,9)	0,793 £
1	34 (42,5)	63 (36,0)	
2	23 (28,7)	49 (28,0)	
3	3 (3,8)	7 (4,0)	
Non renseigné	1 (1,2)	2 (1,1)	
Cure chirurgicale pour persistance du CA			
Oui	19 (23,8)	30 (17,1)	0,212 &
Non	60 (75,0)	143 (81,7)	
Non renseigné	1 (1,2)	2 (1,1)	
Nombre de jours sous Dopamine			
< 2 jours	17 (21,3)	28 (16,0)	0,335 &
> 2 jours	62 (77,5)	142 (81,1)	
Non renseigné	1 (1,2)	5 (2,9)	
Evolution digestive			
ECUN			
Oui	2 (2,5)	9 (5,1)	0,511 £
Non	77 (96,3)	165 (94,3)	
Non renseigné	1 (1,2)	1 (0,6)	
Chirurgie pour perforation digestive ou ECUN			
Oui	4 (5,0)	10 (5,7)	1 £
Non	75 (96,3)	164 (93,7)	
Non renseigné	1 (1,2)	1 (0,6)	

	Groupe 1	Groupe 2	p
	< 24h n(%) m +/- sd	24h - 7 jours n(%) m +/- sd	
Comparaison des nouveau-nés nés du groupe 1 et 2			
	80 (23,2)	175 (50,7)	
<u>Evolution infectieuse</u>			
IMF probable ou certaine			
Oui	21 (26,3)	42 (24,0)	0,673 &
Non	57 (71,2)	130 (74,3)	
Non renseigné	2 (2,5)	3 (1,7)	
Colonisation à BMR			
Oui	18 (22,5)	40 (22,9)	0,934 &
Non	61 (76,3)	132 (75,4)	
Non renseigné	1 (1,2)	3 (1,7)	
Infection secondaire			
Oui	49 (61,3)	117 (66,9)	0,351 &
Non	30 (37,5)	55 (31,4)	
Non renseigné	1 (1,2)	3 (1,7)	
<u>Evolution neurologique</u>			
HIV			
Non ou Grade I ou II	64 (80,0)	161 (92,0)	0,015 &
Grade III ou IV	13 (16,3)	12 (6,9)	
Non renseignée	3 (3,7)	2 (1,1)	
LPV			
Oui	3 (3,8)	3 (1,7)	0,376 £
Non	75 (93,7)	172 (98,3)	
Non renseigné	2 (2,5)	0 (0)	
Rétinopathie			
Non	69 (86,3)	154 (88,0)	0,751 £
Stade 1 ou 2	9 (11,2)	19 (10,9)	
Stade 3	2 (2,5)	2 (1,1)	
<u>Sortie du service et décès</u>			
Âge à la sortie du service			
En jours	94,9 +/- 29,2	95,4 +/- 30,8	0,919 \$
En SA d'âge corrigé	39,2 +/- 4,4	39,9 +/- 4,4	0,321 \$
Décès avant la sortie	30 (37,5)	44 (25,1)	
Oxygénothérapie à la sortie chez les nouveau-nés vivants			
Oui	7 (8,7)	23 (13,1)	0,135 &
Non	43 (53,8)	107 (61,1)	
Décès avant la sortie*	30 (37,5)	45 (25,7)	
Décès			
Oui	30 (37,5)	45 (25,7)	0,055 &
Non	50 (62,5)	130 (74,3)	
Âge au décès en jours			
Non renseigné	0 (0)	1 (0,6)	0,438 \$
Cause du décès			
Neurologique	8 (26,7)	9 (20,0)	0,630 £
Défaillance multi-viscérale	18 (60,0)	23 (51,1)	
Respiratoire	1 (3,3)	5 (11,1)	
Infectieuse	2 (6,7)	4 (8,9)	
Malformative	0 (0,0)	0 (0)	
Non renseigné*	1 (3,3)	4 (8,9)	

*: lorsque la catégorie a été retenue dans le test statistique

3.7. Comparaison entre les nouveau-nés nés entre 24h et 7j versus > 7 jours

Les résultats de la comparaison de la morbi-mortalité néonatale entre les nouveau-nés nés entre 24h et 7 jours (groupe 2) versus ceux nés à plus 7 jours (groupe 3) sont rapportés dans le *tableau 7*.

Concernant le **score composite**, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes.

Concernant **l'évolution pulmonaire**, nous n'avons pas observé de différence significative sur l'utilisation de surfactant exogène et le nombre de dose utilisée, sur la durée de la ventilation invasive et non invasive chez les nouveau-nés vivants, sur l'utilisation de la ventilation OHF, et sur la présence d'une DBP à 36 SA.

Concernant **l'évolution cardiovasculaire**, nous n'avons pas observé de différence significative sur le nombre de cures d'Ibuprofène ou de cures chirurgicales utilisées pour la fermeture du CA, et sur le nombre de jours sous Dopamine.

Concernant **l'évolution digestive**, nous n'avons pas observé de différence significative sur la proportion d'ECUN et sur la nécessité d'une chirurgie pour ECUN ou perforation digestive.

Concernant **l'évolution infectieuse**, nous n'avons pas observé de différence significative sur le taux d'IMF probable ou certaine et sur la présence de BMR. Néanmoins, sur le taux d'infection secondaire, nous avons montré une différence à la limite de la significativité entre les deux groupes avec 66,9% d'infection secondaire dans le groupe 2 vs 54,5% dans le groupe 3 ($p=0,050$).

Concernant **l'évolution neurologique**, nous n'avons pas observé de différence significative sur le taux d'HIV, sur le taux de LPV et sur les rétinopathies.

Concernant **la sortie du service et le décès**, nous n'avons pas observé de différence significative sur l'âge à la sortie du service et sur la nécessité d'oxygénothérapie. Sur le taux de décès, nous avons rapporté une tendance à la protection contre le décès dans le groupe 3 (16,7% vs 25,7%, $p=0,096$). Par ailleurs, l'âge au décès était significativement différent entre les deux groupes. Les nouveau-nés décédés dans le groupe 2 sont décédés plus tôt que les nouveau-nés du groupe 3 (13,0 jours vs 31,8 jours ; $p=0,011$). De plus, la cause de décès était à la limite de la significativité entre nos deux groupes avec davantage de cause multi-viscérale, respiratoire et infectieuse dans le groupe 2 et davantage de cause neurologique et malformative dans le groupe 3.

Tableau 7 : Comparaison entre les nouveau-nés nés entre 24h et 7 j vs > 7 j

	Groupe 2 n(%) m +/- sd	Groupe 3 n(%) m +/- sd	p
Comparaison des nouveau-nés nés du groupe 2 et 3			
	175 (50,7)	90 (26,1)	
Score composite			
0	56 (32,0)	35 (38,9)	0,103 &
1	119 (68,0)	55 (61,1)	
Evolution pulmonaire			
Surfactant exogène			
Oui	168 (96,0)	82 (91,1)	0,103 &
Non	7 (4,0)	8 (8,9)	
Nombre de dose de surfactant			
0	7 (4,0)	8 (8,9)	0,228 £
1	125 (71,4)	57 (63,3)	
2	40 (22,9)	21 (23,4)	
3	1 (0,6)	2 (2,2)	
Non renseigné	2 (1,1)	2 (2,2)	
Durée de la VI chez les nouveau-nés vivants	12,5 +/- 12,4	12,1 +/- 13,3	0,819 \$
Décédés	45 (25,7)	15 (16,7)	
Non renseignée	1 (0,6)	0 (0)	
Ventilation à OHF			
Oui	72 (41,1)	34 (37,8)	0,643 &
Non	101 (57,7)	54 (60,0)	
Non renseigné	2 (1,1)	2 (2,2)	
Durée de la VNI chez les nouveau-nés vivants	49,1 +/- 20,6	47,2 +/- 16,6	0,508 \$
Décédés	45 (25,7)	15 (16,7)	
Non renseignée	3 (1,7)	1 (1,1)	
DBP à 36 SA			
Oui	72 (41,2)	40 (44,5)	0,098 &
Non	58 (33,1)	37 (41,1)	
Décès avant 36 SA*	45 (25,7)	13 (14,4)	
Décès ou DBP	117 (66,9)	53 (58,9)	
Evolution cardiovasculaire			
Nombre du cure d'Ibuprofène			
0	54 (30,9)	37 (41,1)	0,079 £
1	63 (36,0)	36 (40,0)	
2	49 (28,0)	13 (14,5)	
3	7 (4,0)	2 (2,2)	
Non renseigné	2 (1,1)	2 (2,2)	
Cure chirurgicale pour persistance du CA			
Oui	30 (17,1)	12 (13,4)	0,441 &
Non	143 (81,7)	76 (84,4)	
Non renseigné	2 (1,1)	2 (2,2)	
Nombre de jours sous Dopamine			
< 2 jours	28 (16,0)	17 (18,9)	0,568 &
> 2 jours	142 (81,1)	71 (78,9)	
Non renseigné	5 (2,9)	2 (2,2)	
Evolution digestive			
ECUN			
Oui	9 (5,1)	6 (6,7)	0,588 &
Non	165 (94,3)	82 (91,1)	
Non renseigné	1 (0,6)	2 (2,2)	
Chirurgie pour perforation digestive ou ECUN			
Oui	10 (5,7)	4 (4,5)	0,779 £
Non	164 (93,7)	84 (93,3)	
Non renseigné	1 (0,6)	2 (2,2)	

	Groupe 2 n(%) m +/- sd	Groupe 3 n(%) m +/- sd	p
Comparaison des nouveau-nés nés du groupe 2 et 3			
	175 (50,7)	90 (26,1)	
Evolution infectieuse			
IMF probable ou certaine			
Oui	42 (24,0)	14 (15,6)	0,114 &
Non	130 (74,3)	74 (82,2)	
Non renseigné	3 (1,7)	2 (2,2)	
BMR			
Oui	40 (22,9)	27 (30,0)	0,195 &
Non	132 (75,4)	61 (67,8)	
Non renseigné	3 (1,7)	2 (2,2)	
Infection secondaire			
Oui	117 (66,9)	49 (54,5)	0,050 &
Non	55 (31,4)	39 (43,3)	
Non renseigné	3 (1,7)	2 (2,2)	
Evolution neurologique			
HIV			
Non ou Grade I ou II	161 (92,0)	82 (91,1)	0,972 &
Grade III ou IV	12 (6,9)	6 (6,7)	
Non renseignée	2 (1,1)	2 (2,2)	
LPV			
Oui	3 (1,7)	0 (0)	0,553 £
Non	172 (98,3)	88 (97,8)	
Non renseigné	0 (0)	2 (2,2)	
Rétinopathie			
Non	154 (88,0)	77 (85,6)	0,716 &
Stade 1 ou 2	19 (10,9)	11 (12,2)	
Stade 3	2 (1,1)	2 (2,2)	
Sortie du service et décès			
Âge à la sortie du service			
En jours	95,4 +/- 30,8	88,2 +/- 30,9	0,107 \$
En SA d'âge corrigé	39,9 +/- 4,4	39,1 +/- 4,2	0,176 \$
Décès avant la sortie	44 (25,1)	12 (13,3)	
Oxygénothérapie à la sortie			
Oui	23 (13,1)	9 (10,0)	0,136 &
Non	107 (61,2)	66 (73,3)	
Décès avant la sortie	45 (25,7)	15 (16,7)	
Décès			
Oui	45 (25,7)	15 (16,7)	0,096 &
Non	130 (74,3)	75 (83,3)	
Âge au décès en jours			
Non renseigné	1 (0,6)	3 (3,3)	0,011 \$
Cause du décès			
Neurologique	9 (20,0)	4 (26,7)	0,050 £
Défaillance multi-viscérale	23 (51,1)	5 (33,3)	
Respiratoire	5 (11,1)	0 (0,0)	
Infectieuse	4 (8,9)	0 (0,0)	
Malformative	0 (0)	1 (6,7)	
Non renseigné*	4 (8,9)	5 (33,3)	

*: lorsque la catégorie a été retenu dans le test

3.8. Analyses multivariées

Suite à nos premiers résultats, nous avons effectué des analyses ajustées sur les facteurs confondants.

Les résultats sont rapportés dans le *tableau 8*.

Malgré les ajustements sur l'âge gestationnel, le poids de naissance, la présence d'une IMF et le mode d'accouchement, nous n'avons pas observé de différence significative sur le score composite, en fonction du délai entre la première dose de CTC et l'accouchement.

Tableau 8 : Comparaison du score composite en fonction des 3 groupes, avec ajustement

Sans ajustement			
	Groupe 1	Groupe 2 (référence)	Groupe 3
Score composite	1,04 [0,59-1,83]	1	0,74 [0,44-1,26]

Ajustement sur l'âge gestationnel			
	Groupe 1	Groupe 2 (référence)	Groupe 3
Score composite	0,85 [0,46-1,57]	1	1,02 [0,58-1,80]

Ajustement sur l'âge gestationnel et le poids de naissance			
	Groupe 1	Groupe 2 (référence)	Groupe 3
Score composite	1,15 [0,60-2,21]	1	1,00 [0,55-1,80]

Ajustement sur l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'IMF et le mode d'accouchement			
	Groupe 1	Groupe 2 (référence)	Groupe 3
Score composite	1,19 [0,61-2,31]	1	1,02 [0,56-1,85]

3.9. Exclut vs inclus

Les résultats de la comparaison entre les nouveau-nés inclus dans l'étude et les nouveau-nés exclus par manque de données à 36 SA sont rapportés dans le *tableau 8*.

Dans les trois groupes, la proportion d'exclus n'était pas significativement différente malgré une tendance à davantage d'exclusion dans le groupe 3 ($p=0,078$).

Nous n'avons pas observé de différence significative concernant l'âge maternel, le mode de survenue de la grossesse, le délai entre la cure de CTC et l'accouchement, le taux d'IMF probable ou certaine, l'existence d'un contexte de chorioamniotite et le score d'Apgar à 5 minutes.

En comparant l'âge gestationnel moyen à l'accouchement, nous avons montré une différence significative avec un âge gestationnel moyen de 26,1 SA chez les nouveau-nés inclus versus 26,6 SA chez les nouveau-nés exclus de l'étude ($p<0,001$).

De plus, la proportion de nouveau-nés nés avant 26 SA était significativement plus importante chez les nouveau-nés inclus dans l'étude (44,6% vs 25,0% ; $p<0,001$).

Le poids de naissance était également significativement différent entre les nouveau-nés inclus et exclus (780,9g vs 890,9g ; $p<0,001$).

Nous avons comparé le pH artériel au cordon entre les deux groupes et la proportion de pH supérieur à 7,20 était significativement plus importante chez les nouveau-nés exclus dans l'étude (81,3% vs 61,7% ; $p<0,001$).

Tableau 9 : Comparaison entre les nouveau-nés inclus et exclus

	Inclus n(%) m +/-sd	Exclus n(%) m +/-sd	p
Comparaison des nouveau-nés inclus et des nouveau-nés exclus pour données non disponibles à 36 SA			
	345 (75,0)	112 (25,0)	
Age maternel (années)			
< 35	239 (69,3)	79 (70,5)	0,569 &
> 35	101 (29,3)	29 (25,9)	
Non renseigné	5 (1,4)	4 (3,6)	
Grossesse			
Spontanée	254 (73,6)	88 (78,6)	0,231 &
Induite	91 (26,4)	23 (20,5)	
Non renseigné	0 (0)	1 (0,9)	
Âge gestationnel	26,1 +/- 1,0	26,6 +/- 1,0	<0,001 \$
> 26 SA	191 (55,4)	84 (75,0)	<0,001 &
< 26 SA	154 (44,6)	28 (25,0)	
Délai entre la cure de CTC et l'accouchement			
< 24h	80 (23,2)	19 (17,0)	0,078 &
24h-7j	175 (50,7)	52 (46,4)	
> 7j	90 (26,1)	41 (36,6)	
Poids	780,9 +/- 154,6	890,9 +/- 173,0	<0,001 \$
pH artériel au cordon			
> 7,20	213 (61,7)	91 (81,3)	<0,001 &
< 7,20	41 (11,9)	10 (8,9)	
Non renseigné*	91 (26,4)	11 (9,8)	
IMF probable ou certaine			
Oui	77 (22,3)	24 (21,4)	0,780 &
Non	261 (76,7)	87 (77,7)	
Non renseigné	7 (2,0)	1 (0,9)	
Contexte de chorioamniotite			
Oui	120 (34,8)	49 (43,7)	0,065 &
Non	225 (65,2)	61 (54,5)	
Non renseigné	0 (0)	2 (1,8)	
Score d'Apgar			
> 7 à 5 min	225 (65,2)	80 (71,4)	0,234 &
< 7 à 5 min	116 (33,6)	31 (27,7)	
Non renseigné	4 (1,2)	1 (0,9)	

*: lorsque la catégorie « Non renseigné » a été retenu dans le test statistique

4. Discussion

4.1. Discussion des résultats de l'étude

4.1.1. Couverture de la CTC à Port Royal

Notre étude a montré que 89,3% des nouveau-nés prématurés, nés avant 28 SA, hospitalisés en réanimation néonatale à la Maternité de Port Royal, ont reçu au moins une dose de CTC (9,6% n'ont pas reçu de CTC et pour 1,1% nous n'avons pas pu récupérer l'information). 85,7% des nouveau-nés ont reçu une cure complète.

Ces données sont comparables avec l'étude de Melamed et al. parue en 2015 (52). Cette étude est une étude de cohorte rétrospective dont l'objectif est de comparer, chez 6870 couples mère-enfant avec un accouchement entre 24 SA et 33 SA + 6 jours, les issues materno-fœtales en fonction de la CTC. Ils ont établi 4 groupes : absence de CTC, délai entre la CTC et l'accouchement inférieur à 24h (cure incomplète), délai entre 1 et 7 jours et délai supérieur à 7 jours. Leur critère de jugement principal est un score composite regroupant la BDP, les HIV de grade III et IV, les LPV, les rétinopathies de stade 3 et le décès.

L'étude de Melamed et al. rapportait une utilisation de la CTC chez 84,7% des nouveau-nés nés avant 28 SA, mais seulement 63,1% de cure complète (52). Nous avons montré que la CTC, à Port Royal, est un élément majeur de la prise en charge, comme le recommande le CNGOF (5). Nous pouvons expliquer ce taux très important de CTC par des protocoles sur la CTC largement diffusés dans les maternités du réseau. Cela permet le début de la CTC avant le transfert intra-utérin et donc un taux plus important de patientes recevant la CTC. De plus, l'organisation en réseau des maternités de la région entraîne un taux de transfert in utero important et donc un taux de naissance inborn élevé. Ces éléments contribuent à une bonne couverture de la CTC à Port Royal.

4.1.2. Caractéristiques maternelles gravidiques

Il existe des différences significatives quant aux caractéristiques maternelles et de la grossesse entre les trois groupes de notre étude. Ainsi, nous rapportons une différence significative sur le motif d'admission aux urgences avec davantage de MAP dans le groupe 1 et davantage de cause vasculaire dans les groupes 2 et 3. De la même façon, en 2015, l'étude de Melamed et al. comparant les trois groupes semblables à notre étude, a montré un taux d'HTA maternelle plus important dans les groupes comparables à nos groupes 2 et 3 ($p < 0,001$) (52).

En 2016, Chawla et al. ont comparé, dans une étude multicentrique, les issues néonatales de nouveau-nés prématurés nés à moins de 28 SA en fonction du délai entre la cure de CTC et l'accouchement en formant 3 groupes : absence de CTC, cure incomplète et cure complète de CTC (53). Cette dernière étude concorde avec nos résultats en rapportant un taux plus important de pathologies hypertensives dans un groupe ayant reçu une cure complète ($p = 0,008$).

La proportion de femmes âgées de plus de 35 ans est plus importante dans le groupe 3. Les femmes de plus de 35 ans étant plus à risque de pathologies vasculaires gravidiques telles que la pré-éclampsie par exemple, cela explique probablement en partie que l'âge maternel soit plus élevé dans le groupe 3. Néanmoins, cette différence n'est pas observée dans l'étude de Melamed et al. (52). De la même façon, une étude rétrospective de Sehdev et al. en 2004, sur 325 couples mères-enfants, étudiant les issues néonatales chez les enfants nés entre 500 et 1500g, en fonction du délai entre la cure de CTC et l'accouchement, n'a pas rapporté de différence sur l'âge maternel ($p = 0,43$) (32). Leur comparaison était sur 4 groupes : moins de 24h, 24h – 48h, 2 – 7 jours et plus de 7 jours.

Par ailleurs, dans l'étude de Melamed et al., le taux de nullipare est significativement différent avec davantage de nullipare dans les groupes correspondant à nos groupe 1 et 2 ($p < 0,001$) (52). Nous n'avions pas

retrouvé cette différence dans nos résultats. Cette différence n'était pas non plus rapportée dans l'étude de cohorte rétrospective de Yasuhi et al en 2016, comparant les nouveau-nés entre 24 et 33 SA en fonction du délai entre la cure et l'accouchement, en trois groupes : 48h – 7 jours, 7 – 14 jours et plus de 14 jours (54).

Nous avons, par ailleurs, montré une tendance à un taux d'antécédent de prématurité plus élevé dans les groupes 2 et 3. Cela peut s'expliquer par un taux plus important de pathologies vasculaires gravidiques récidivantes entraînant une prématurité dans les groupes 2 et 3.

Le caractère spontané ou induit de la prématurité peut également être en lien avec le motif d'admission aux urgences car les MAP vont plus souvent accoucher spontanément par voie basse et les causes vasculaires vont plus souvent accoucher par césarienne en urgence pour déséquilibre de leur pathologie. Cela explique également, notre différence sur la voie d'accouchement. Dans le groupe 1, la voie basse spontanée était le mode le plus fréquent alors que dans les groupes 2 et 3, la césarienne en urgence était plus fréquente. Dans l'étude de Chawla et al. en 2016, un accouchement par césarienne était plus fréquent après une cure complète de CTC ($p < 0,001$) (53). De plus, l'étude de Melamed et al. rapporte également une différence significative sur le taux de césarienne, avec un taux d'autant plus élevé que le délai entre la cure de CTC et l'accouchement est important ($p < 0,001$) (52).

4.1.3. Caractéristiques fœtales et néonatales

Il existe des différences significatives quant aux caractéristiques fœtales et néonatales entre les trois groupes de notre étude. Les poids de naissance ne sont pas significativement différents dans notre étude mais il se dégage une tendance avec un poids plus important dans le groupe 1. Nous avons observé également une proportion moins importante d'hypotrophie dans le groupe 1. Ces différences peuvent être mises en relation avec l'étiologie de la prématurité qui est plus souvent une MAP dans le groupe 1 par rapport

aux groupes 2 et 3 où il s'agit plus souvent d'une cause vasculaire (pré-éclampsie, RCIU, ...). Il est connu que les pathologies vasculaires gravidiques sont associées à une réduction du poids de naissance. De manière comparable, une réduction du poids de naissance au sein des groupes ayant eu une cure complète est également observée dans l'étude de Melamed et al (52).

Nous avons montré une différence significative sur le score d'Apgar à 5 min entre nos trois groupes avec notamment une proportion moins importante de score inférieur à 7 à 5 min dans le groupe 3 par rapport aux deux autres groupes. Cette différence sur le score d'Apgar est également retrouvée dans l'étude de Melamed et al, avec des résultats en faveur d'un meilleur Apgar dans les groupes 2 et 3 ($p < 0,001$) (52). De même, dans l'étude de Chawla et al. en 2016, un score d'Apgar inférieur à 5 à 5 min était plus fréquent après une cure incomplète par rapport à une cure complète ($p < 0,001$) (53). Par ailleurs, dans une étude de cohorte rétrospective de Kuk et al. en 2013, qui étudie les nouveau-nés issus de grossesses gémellaires nés entre 24 et 34 SA, les auteurs observent une différence sur le score d'Apgar à 5 min avec une amélioration du score en fonction du délai entre la cure de CTC et l'accouchement (43). Plus le délai est important, moins la proportion de score inférieur à 7 à 5 min est élevée. De plus, nous avons rapporté une différence significative sur le pH artériel prélevé au cordon à la naissance. Un pH inférieur à 7,20 était plus fréquent dans le groupe 1.

La tendance se dégagant de ces analyses, est une meilleure adaptation à la vie extra-utérine après une cure complète plutôt qu'une cure incomplète. Ces résultats sont discordants avec l'étude de Yasuhi et al. qui ne rapporte aucune différence sur le score d'Apgar à 5 min ($p = 0,37$) (54).

L'abondance du LA était significativement différente entre nos groupes avec un oligoamnios le plus souvent dans les groupes 2 et 3. De plus, le délai entre la rupture des membranes et l'accouchement était également plus grand dans le groupe 3 par rapport au groupe 2. Nous n'avons pas rapporté de différence entre les groupes 1 et 2. Dans l'étude de Sehdev et al., le taux

de RPM augmente avec le délai entre la cure de CTC et l'accouchement ($p=0,01$) (32). Ces résultats peuvent s'expliquer par un taux plus important de RPM dans les groupes 2 et 3, expliquant les anomalies de quantité de LA plus fréquentes dans ces groupes. De plus, la proportion de pathologies vasculaires gravidiques entraînant des oligoamnios étant plus importante dans les groupes 2 et 3, cela explique également les différences de quantité de LA. La RPM sans contractions utérines n'entraîne pas toujours un accouchement rapide, ce qui explique un délai entre la RPM et l'accouchement plus important dans l'étude de Sehdev et al. et dans la nôtre (32). De façon attendue, un délai supérieur à 18h est plus fréquemment observé après une cure complète dans l'étude de Chawla et al. en 2016 ($p<0,001$) (53).

Concernant le contexte infectieux à l'accouchement, la présence d'un contexte de chorioamniotite était plus fréquente dans le groupe 2 et surtout le groupe 3. De plus, l'hyperthermie maternelle pendant le travail était plus fréquente dans les groupes 2 et 3. Ces résultats, néanmoins non significatifs, sont cohérents avec un délai entre la RPM et l'accouchement prolongé dans le groupe 3, à risque de chorioamniotite. Malgré l'absence de significativité, le taux d'antibiothérapie perpartum est plus fréquent dans le groupe 1. Dans l'étude de Sehdev et al. la différence du taux de chorioamniotite n'était pas significative, et stable en fonction des délais (32). Dans l'étude de Chawla et al. en 2013, ils ont, quant à eux, rapporté une différence significative avec un taux de chorioamniotite plus important en cas de cure complète de CTC par rapport à une cure incomplète ($p=0,02$) (55). Ces résultats sont confirmés par l'étude de Chawla et al. en 2016 (53). Le diagnostic de chorioamniotite clinique ou histologique est plus fréquent en cas de cure complète ($p<0,001$). Ces résultats peuvent s'expliquer par une attitude conservatrice avec une tocolyse en cas de MAP afin de gagner du temps sur l'âge gestationnel et la maturation de la CTC. La chorioamniotite reste, néanmoins une contre-indication à la tocolyse.

Dans notre étude, une différence sur l'âge gestationnel est rapportée avec un âge supérieur dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 ($p=0,037$) et supérieur dans le groupe 3 par rapport au groupe 2 ($p<0,001$). De plus, en comparant les trois groupes, il y a plus de nouveau-nés à moins de 26 SA dans les groupes 1 et 2 que dans le groupe 3. Cette différence est également observée dans l'étude de Adams et al. en 2015, qui compare les nouveau-nés nés entre 24 et 34 SA en fonction du délai entre la cure de CTC et l'accouchement et qui les regroupe en 2 groupes : moins de 7 jours et plus de 7 jours (56). Le groupe, dont la naissance survient en moins de 7 jours, a un âge gestationnel inférieur à celui dont la naissance survient après 7 jours ($p<0,01$). Néanmoins, dans l'étude de Yasuhi et al. cette différence n'est pas retrouvée ($p=0,32$), ni dans celle de Sehdev et al. (32,54).

L'antibiothérapie néonatale était significativement différente entre nos 3 groupes. L'absence d'antibiothérapie était retrouvée plus fréquemment dans les groupes 2 et 3, alors que dans le groupe 1, les nouveau-nés recevaient plus fréquemment une triple antibiothérapie. Nos résultats sont discordants par rapport à une étude de Kosinska-Kaczynska et al. en 2016, qui étudie, chez les prématurés issus de grossesses gémellaires, avant 34 SA, les issues néonatales en fonction du délai entre la cure de CTC et l'accouchement et en particulier, une naissance avant ou après 7 jours de la cure de CTC (39). Ils ont montré une différence significative sur l'antibiothérapie néonatale, avec un taux plus élevé en cas de naissance avant 7 jours (56% vs 25%, $p<0,001$). Nos résultats concernant le taux de chorioamniotite et l'antibiothérapie néonatale sont discordants et paradoxaux. Cette discordance peut s'expliquer par une stratégie d'antibiothérapie qui serait davantage prophylactique dans le groupe 1 par rapport à une antibiothérapie curative dans les groupes 2 et 3.

Enfin, l'étude du score CRIB n'a pas rapporté de différence significative entre nos trois groupes. L'absence de différence est en faveur du caractère comparable de nos deux populations.

4.1.4. Bénéfice d'une cure incomplète versus une cure complète

Nous avons rapporté une différence sur les issues néonatales entre l'administration d'une cure incomplète de CTC et une cure complète avec une naissance dans les 7 jours. L'administration d'une cure complète avec une naissance dans les 7 jours semble associée à de meilleures issues néonatales qu'après une cure incomplète.

La comparaison du score composite entre le groupe 1 et 2 n'a montré aucune différence, malgré l'ajustement sur les facteurs confondants. Ce résultat est retrouvé dans l'étude de Melamed et al. qui utilise le même score composite que notre étude (52). Cependant cette absence de différence est présente dans leur comparaison des nouveau-nés nés entre 24 et 34 SA, sans ajustement. Après ajustement sur l'âge gestationnel, le sexe, la présence d'une HTA maternelle et le statut out born ou inborn de l'enfant, dans la population des nouveau-nés nés à moins de 28 SA, ce score devient significativement différent entre les groupes 1 et 2 (OR 1,65, 95% IC [1,28 ; 2,13]). L'absence de différence retrouvée dans notre étude peut être liée à un manque de puissance du fait de la petite taille de notre échantillon.

Dans nos résultats, le taux de BDP n'est pas significativement différent entre nos groupes 1 et 2. Ce taux n'est pas non plus différent entre fonction du délai dans l'étude de Sehdev et al (32).

Cette absence de différence sur le taux de DBP est cohérente avec l'étude de Chawla et al. en 2016 et l'étude de Chawla et al. en 2013, qui est une étude monocentrique de méthodologie similaire à l'étude de Chawla et al. en 2016 (53,55). Nous avons également analysé la DBP en comparant le taux de nouveau-nés ayant soit une DBP soit étant décédé par rapport au taux de nouveau-nés vivants non dysplasiques. De même, le résultat est non significatif.

Concernant les ECUN, nous n'avons montré aucune différence entre les groupes 1 et 2 et cela est cohérent avec les données de la littérature. Dans l'étude de Chawla et al. en 2013, ils ne montrent pas de différence entre une cure incomplète et une cure complète (55). De même, dans l'étude de Chawla et al, en 2016, le taux d'ECUN n'est pas non plus différent (53). Ces résultats sont cohérents avec l'étude de Sehdev et al. (32).

Nous avons observé, dans notre étude, une réduction significative du taux d'HIV de grade III ou IV dans le groupe 2 par rapport au groupe 1. Dans l'étude de Melamed et al, en 2015, comparant les nouveau-nés nés à moins de 28 SA, cette différence est également retrouvée sur l'analyse multivariée ajustée (OR 1,80, 95% IC [1,32 ; 2,44]) (52). Dans l'étude de Chawla et al, en 2016, cette différence est également significative (OR 0,56, 95% IC [0,46 ; 0,68]). (53) Ce résultat est retrouvé dans l'étude de Chawla et al. en 2013 (49% vs 22%, $p < 0,001$) (55). Nos résultats sont en accord avec le fait d'une efficacité insuffisante d'une seule dose de CTC par rapport à une cure complète dans la prévention des hémorragies cérébrales intraventriculaires sévères.

Nous n'avons pas observé de différence significative sur le taux de LPV mais une tendance à la réduction des LPV dans le groupe 2 traité par une cure complète de CTC. Dans l'étude de Chawla et al. en 2016, ils ont montré une réduction significative du taux de LPV chez les nouveau-nés dont la mère a reçu une cure complète par rapport à ceux dont la mère a reçu une cure incomplète (OR 0,51, 95% IC [0,38 ; 0,69]) (53). Le manque de puissance de notre étude peut être à l'origine de cette absence de significativité.

Notre étude a montré une tendance à une meilleure survie dans le groupe 2 par rapport au groupe 1 sans que cette différence ne soit statistiquement significative ($p = 0,055$). Dans l'étude de Melamed et al, en 2015, après ajustement et chez les moins de 28 SA, ils ont montré une différence significative entre les deux groupes. Ils ont rapporté une meilleure survie dans le groupe correspondant à notre groupe 2 par rapport au groupe

correspondant à notre groupe 1 (OR 1,75, 95% IC [1,22 ; 2,52]). Dans l'étude de Chawla et al., en 2016, citée précédemment, cette tendance est également retrouvée (OR 0,87, 95% IC [0,75 ; 1,00]) (53). Une cure complète avec une naissance à plus de 24h de la première dose de CTC apparaît comme un facteur favorisant la survie. La non significativité de nos résultats peut être due à un manque de puissance.

A partir de nos résultats, nous avons donc supposé que notre première hypothèse pouvait être validée :

« Une cure incomplète de CTC est moins efficace qu'une cure complète. »

Les données de littérature comparant une cure incomplète et une cure complète sont concordantes avec nos résultats.

4.1.5. Absence de différence après une cure complète et une naissance à plus ou moins 7 jours

Nous avons rapporté peu de différence sur les issues néonatales entre l'administration d'une cure complète de CTC et une naissance à plus ou moins 7 jours.

La comparaison du score composite entre le groupe 2 et 3 n'a pas montré de différence, malgré l'ajustement sur les facteurs confondants. L'absence de différence retrouvée dans notre étude peut être liée à un manque de puissance en lien avec la petite taille de notre échantillon. Nous n'avons pas trouvé de littérature comparant le même score que notre étude.

Concernant la BDP, nous n'avons pas observé de différence entre les groupes 2 et 3. Ces résultats sont cohérents avec l'étude de Sehdev et al. (32). De plus, dans l'étude de Kosinska-Kaczynska et al. en 2016, le taux de DBP est semblable entre les nouveau-nés nés dans les 7 jours ou à plus de 7 jours de la cure de CTC (39). Une étude en 2005, de Peaceman et al. a comparé les issues néonatales des nouveau-nés nés entre 26 et 34 SA en

fonction du délai entre la cure de CTC et l'accouchement (33). Ils n'ont pas montré de différence sur le taux de DBP. Cependant, dans l'étude de Kuk et al. les auteurs ont montré une différence significative sur le taux de DBP. Chez les nouveau-nés nés entre 2 et 7 jours de la cure de CTC, le taux de DBP était plus élevé que chez ceux nés à plus de 7 jours ($p=0,001$) (43).

Dans notre étude, nous avons montré une différence sur le taux d'infection secondaire entre les groupes 2 et 3, avec une réduction des infections secondaires dans le groupe 3. Ce résultat est également rapporté par l'étude de Kuk et al. en 2013 (11,4% vs 3,0%, $p=0,43$) (43). Cependant, dans l'étude de Peaceman et al. le taux de sepsis n'est pas significativement différent entre les deux groupes ($p=0,57$) (33). Nous pouvons émettre l'hypothèse que l'âge gestationnel joue un rôle dans la significativité de ces résultats, car nous n'avons pas ajusté sur l'âge gestationnel pour le taux d'infection secondaire.

Nous n'avons pas montré de différence significative sur le taux de décès entre les groupes 2 et 3, mais il y a une tendance à une meilleure survie dans le groupe 3. Cette tendance est également rapportée dans l'étude de Kosinska-Kaczynska et al. en 2016. (39) Mais cette tendance n'est pas retrouvée dans l'étude de Peaceman et al ($p=0,50$). (33)

Au vue de nos résultats, le bénéfice d'une cure complète de CTC se prolongerait au-delà de 7 jours. La durée d'efficacité de la CTC a été étudié par Ring et al. dans une étude de cohorte rétrospective en 2007 (34). Les auteurs ont comparé les nouveau-nés en deux groupes en fonction du délai entre la cure de CTC et l'accouchement : Plus ou moins 14 jours. Dans la population des nouveau-nés nés avant 28 SA, leurs résultats ne sont pas significativement différents pour l'utilisation de surfactant, la ventilation au-delà de 24h, la DBP ou le décès, les HIV et leur score composite composé des HIV sévères de grade III et IV, de la DBP, du décès et des LPV. Par ailleurs, l'étude de Wilms et al. a évalué la nécessité d'une intubation en fonction du délai entre la cure de CTC et l'accouchement en regroupant 254

nouveau-nés nés avant 34 SA en 4 groupes : 0-7 jours, 8-14 jours, 15-21 jours et plus de 21 jours (35). En comparant les nouveau-nés nés dans les 0-7 jours aux autres, les auteurs ont rapporté une différence significative entre le groupe 0-7 jours et le groupe 8-14 jours : les nouveau-nés nés entre 0 et 7 jours étaient moins souvent intubés que ceux nés entre 8 et 14 jours (OR 2,3 [1,1 ; 5,4]) et entre le groupe 0-7 jours et le groupe 15-21 jours : les nouveau-nés nés entre 0 et 7 jours étaient moins souvent intubés que ceux nés entre 15 et 21 jours (OR 5,6 [1,8 ; 17,8]). Les données de la littérature sont discordantes quant à la durée d'efficacité d'une cure de CTC chez les nouveau-nés nés avant 28 SA. Une revue de la littérature, en 2016, regroupant les données sur la CTC, les bénéfices et risques de ce traitement, ainsi que les stratégies de répétition de cures, nous suggère une efficacité diminuée progressivement avec l'augmentation du délai entre la cure et l'accouchement avec des effets bénéfiques encore significatifs à 14 jours (57).

Nous n'avons pas retrouvé de différence de morbi-mortalité entre l'administration d'une cure complète et la naissance dans les 7 jours ou au-delà de 7 jours. Nous avons donc infirmé notre seconde hypothèse :

- « Un délai supérieur à 7 jours entre le début de la cure et l'accouchement est moins efficace et est associé à une morbidité néonatale augmentée. »

4.2. Les points forts de l'étude

L'étude que nous avons menée, présente plusieurs points forts.

Tout d'abord, notre période d'étude de 6 ans nous a permis d'établir une revue des naissances prématurées de moins de 28 SA sur cette période, et de montrer une bonne couverture avec un taux de CTC très élevée à Port Royal, conformément aux recommandations du CNGOF.

De plus, afin de minimiser le biais de sélection, nous avons décidé d'inclure les nouveau-nés avec des critères d'exclusion restreints, en nous basant sur des listes exhaustives de naissances avant 28 SA.

Nous avons recueilli les informations de plusieurs façons, afin de minimiser le biais d'information, sur les comptes-rendus d'hospitalisation, sur les dossiers de consultations pédiatriques et sur des bases de données déjà établies, dans un souci d'exhaustivité.

Par ailleurs, le recueil des données a été neutre et fidèle aux termes employés sur les comptes-rendus d'hospitalisation pour minimiser le biais d'interprétation et d'objectivité.

Afin de minimiser le biais d'interprétation des données, nous avons effectué un ajustement sur l'âge gestationnel, le poids de naissance, la présence d'une IMF et le mode d'accouchement, dans l'analyse du critère de jugement principal : le score composite de morbi-mortalité.

Enfin, à notre connaissance, peu d'études internationales et aucune étude française, n'ont comparé la morbi-mortalité des très grands prématurés sur tous les aspects de leur évolution (pulmonaire, cardiovasculaire, infectieuses, digestive, ...) en fonction du délai entre la cure de CTC et l'accouchement.

4.3. Les limites et les biais

Notre étude présente des biais et des limites.

Le caractère rétrospectif a entraîné un biais d'information car nous avons dû exclure de nombreux enfants par manque de données à 36 SA, données que nous aurions peut-être pu recueillir avec une étude prospective.

Ce manque important de données a entraîné un biais d'interprétation des données car une partie des nouveau-nés prématurés a dû être exclue. D'après l'analyse de nos résultats, ces nouveau-nés sont nés à un âge gestationnel plus avancé, avec un poids plus élevé et un meilleur pH au

cordons. Il s'agissait donc potentiellement de nouveau-nés avec une morbi-mortalité plus faible. Même si la répartition en fonction du délai entre la cure et l'accouchement ne diffère pas des nouveau-nés inclus ($p=0,078$), nous avons observé une tendance des résultats avec davantage de nouveau-nés nés à moins de 24h de la première dose de CTC dans les nouveau-nés inclus (23,2% vs 17,0%) et davantage de nouveau-nés nés à plus de 7 jours de la première dose de CTC dans les nouveau-nés exclus (36,6% vs 26,1%).

De plus, le caractère uni-centrique de l'étude ne rend pas nos résultats transposables car les protocoles de prise en charge des nouveau-nés prématurés sont différents suivant les maternités. Malgré cela, le protocole de CTC est fidèle aux recommandations du CNGOF et donc en principe appliqué dans la plupart des maternités.

Nous avons recueilli les informations sur un échantillon relativement faible (345 naissances), sur une période de 6 ans, ce qui semble insuffisant pour montrer une différence significative sur des événements rares comme les ECUN ou les LPV par exemple. Un manque de puissance peut donc expliquer nos résultats non significatifs.

Par ailleurs, nous avons ajusté sur les facteurs confondants uniquement pour l'étude du score composite. Il est possible que d'autres comparaisons, comme le taux d'infection secondaire, le score d'Apgar ou le nombre de cures d'Ibuprofène, subissent un effet de l'âge gestationnel sur leur significativité.

La validité externe de notre étude est limitée car son caractère uni-centrique et le nombre important d'exclusion pour manque de données, ne rendent pas nos résultats généralisables à la population générale.

Cependant, nous avons considéré une validité interne correcte pour cette étude car la méthodologie a été rigoureuse, dans un souci d'exhaustivité et de minimisation des biais.

5. Conclusions et perspectives

Il s'agit de l'une des premières études françaises qui étudie l'efficacité de la CTC en fonction du délai entre la cure et l'accouchement, chez les extrêmes prématurés.

Cette étude ne nous a pas permis de conclure à une diminution de la morbi-mortalité après une cure complète de CTC par rapport à une cure incomplète et une naissance dans les 24h suivant la dose, mais nous avons observé une amélioration pour certains critères d'évolution. Cela permet une réduction des HIV de grade III et IV et une protection contre le décès néonatal ; ces différences, combinées dans le score composite ne sont pas significatives.

De plus, cette étude ne nous a pas permis de mettre en évidence de différence d'issues néonatales si la femme accouche dans les 7 jours ou après 7 jours de la cure de CTC. Le bénéfice de la CTC semble donc persister au-delà de 7 jours.

Cette étude est innovante car elle traite plusieurs aspects de la morbidité néonatale et elle étudie l'efficacité de la CTC sur la population spécifique des extrêmes prématurés.

Afin de remédier à notre insuffisance de puissance et pour apporter plus de poids à ce travail , un travail de recherche des données manquantes pourrait permettre une minimisation de nos biais et une inclusion des 112 nouveau-nés exclus de notre étude. Cette recherche approfondie des données est d'autant plus importante que nous avons montré des différences entre les nouveau-nés inclus et exclus de notre étude.

Les récentes recommandations de 2016 sur la prévention de la prématurité sont en faveur de l'administration d'une cure de CTC à toutes les patientes à risque d'accoucher prématurément avant 34 SA, la limite inférieure étant laissée au libre choix du centre qui prend en charge la patiente (5). A Port Royal, ces pratiques sont en accord avec les recommandations du CNGOF.

Les modalités de cette cure font l'objet d'une étude française, l'étude BETADOSE, débutée en 2017. C'est un essai randomisé multicentrique interventionnel en double aveugle étudiant la CTC, coordonnée par le Professeur Thomas Schmitz (58). Elle est basée sur l'hypothèse que la réduction de 50% de la dose de CTC (12 mg au lieu de 24 mg) permettrait de réduire les potentiels effets à long terme comme l'insulinorésistance maternelle sans réduire l'efficacité sur la maturation pulmonaire fœtale. Les patientes reçoivent donc une dose de CTC, puis sont randomisées afin de déterminer celles qui recevront une nouvelle dose de CTC et celles qui recevront une dose de placebo. Le critère de jugement principal est la nécessité de surfactant exogène intra-trachéale dans les 48 premières heures de vie. Les résultats de cette étude permettront d'apporter une réponse pour valider la stratégie de la CTC optimale. Nos résultats vont dans le sens d'un bénéfice d'une cure complète vs cure incomplète sans pouvoir déterminer s'il s'agit d'un effet dose (2 doses vs 1) ou d'un effet lié au délai (accouchement à moins de 24h après l'administration de la première dose de CTC).

Bibliographie

1. Lacroze V. Prématurité : définitions, épidémiologie, étiopathogénie, organisation des soins. *J Pédiatrie Puériculture*. févr 2015;28(1):47-55.
2. OMS | Les naissances prématurées [Internet]. WHO. [cité 17 oct 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/fr/>
3. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. Épidémiologie de la prématurité : prévalence, évolution, devenir des enfants. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. oct 2015;44(8):723-31.
4. OMS. Recommandations de l'OMS sur les interventions visant à améliorer l'issue des naissances prématurées. [Internet]. 2015 [cité 17 oct 2016]. Disponible sur: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/200219/1/WHO_RHR_15.16_fre.pdf?ua=1
5. Sentilhes L, Sénat M-V, Ancel P-Y, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes) — Texte des recommandations (texte court). *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. déc 2016;45(10):1446-56.
6. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F, National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. juin 2012;41(4):e1-15.
7. Blondel B, Kermarrec M. ENQUÊTE NATIONALE PÉRINATALE 2010 Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003 [Internet]. [cité 14 févr 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Les_naissances_en_2010_et_leur_evolution_depuis_2003.pdf
8. Accouchements multiples [Internet]. Ined - Institut national d'études démographiques. [cité 10 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/naissance-fecondite/accouchements-multiples/>
9. CNGOF. Les grossesses gémellaires [Internet]. 2009 [cité 10 oct 2016]. Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC%20GEMELLAIRE_2009.pdf
10. Foix-L'Hélias L, Ancel P-Y, Blondel B. Facteurs de risque de prématurité en France et comparaisons entre prématurité spontanée et prématurité induite. <https://www-em--Prem-Comfrodonuniv-Paris5frdatarevues036823150029000155> [Internet]. 8 mars 2008 [cité 11 mars 2017]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com.frodon.univ-paris5.fr/article/113917/resultatrecherche/8>
11. Khoshnood B, Bouvier-Colle M-H, Leridon H, Blondel B. Impact de l'âge maternel élevé sur la fertilité, la santé de la mère et la santé de l'enfant. <https://www-em--Prem-Comfrodonuniv-Paris5frdatarevues03682315003700080800272X> [Internet]. 12 déc 2008 [cité 11 mars 2017]; Disponible sur: <https://www-em--premium-com.frodon.univ-paris5.fr/article/195918/resultatrecherche/4>

12. Liggins GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol.* déc 1969;45(4):515-23.
13. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics.* oct 1972;50(4):515-25.
14. Crowley PA. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1972 to 1994. *Am J Obstet Gynecol.* juill 1995;173(1):322-35.
15. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* janv 1990;97(1):11-25.
16. ACOG committee opinion. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. Number 147--December 1994. Committee on Obstetric Practice. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* mars 1995;48(3):340-2.
17. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD004454.
18. Guinn DA, Atkinson MW, Sullivan L, Lee M, MacGregor S, Parilla BV, et al. Single vs weekly courses of antenatal corticosteroids for women at risk of preterm delivery: A randomized controlled trial. *JAMA.* 3 oct 2001;286(13):1581-7.
19. Wapner RJ, Sorokin Y, Thom EA, Johnson F, Dudley DJ, Spong CY, et al. Single versus weekly courses of antenatal corticosteroids: evaluation of safety and efficacy. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2006;195(3):633-42.
20. Murphy KE, Willan AR, Hannah ME, Ohlsson A, Kelly EN, Matthews SG, et al. Effect of antenatal corticosteroids on fetal growth and gestational age at birth. *Obstet Gynecol.* mai 2012;119(5):917-23.
21. Crowther CA, Haslam RR, Hiller JE, Doyle LW, Robinson JS, Australasian Collaborative Trial of Repeat Doses of Steroids (ACTORDS) Study Group. Neonatal respiratory distress syndrome after repeat exposure to antenatal corticosteroids: a randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 10 juin 2006;367(9526):1913-9.
22. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R, Obstetrix Collaborative Research Network. Impact of a « rescue course » of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* mars 2009;200(3):248.e1-9.
23. Subtil D, Truffert P, Dufour P, Lucot JP, Codaccioni X, Puech F. Corticothérapie prénatale: aspects pratiques. 1999 [cité 6 oct 2016]; Disponible sur: http://www.cngof.asso.fr/d_livres/1999_GO_153_subtil.pdf
24. Royal College of Obstetricians & gynaecologists. Antenatal Corticosteroids to Reduce Neonatal Morbidity and Mortality. 2010 [cité 10 oct 2016]; Disponible sur: http://www.fiogonline.it/media/lineeguida/profilassi_corticosteroideaRCOG_2010.pdf

25. Goffinet F, Cabrol D, Carbonne B, Dreyfus M, d'Ercole C. Recommandation pour la pratique clinique - La menace d'accouchement prématuré (MAP) à membranes intactes [Internet]. 2002 [cité 29 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.cngof.fr/pratiques-cliniques/recommandations-pour-la-pratique-clinique/aperçu?path=RPC%2BCOLLEGE%252FLa%2Bmenace%2Bd%2527accouchement%2Bpr%25C3%25A9matur%25C3%25A9%2B%2528MAP%2529%2Ba%2Bmembranes%2Bintactes%2B.pdf>
26. Bétaméthasone - Vidal.fr [Internet]. [cité 12 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/substances/561/betamethasone/>
27. Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med*. 14 oct 1999;341(16):1190-6.
28. Canterino JC, Verma U, Visintainer PF, Elimian A, Klein SA, Tejani N. Antenatal steroids and neonatal periventricular leukomalacia. *Obstet Gynecol*. janv 2001;97(1):135-9.
29. Fuchs F, Audibert F, Senat M-V. [Prenatal corticosteroids: short-term and long-term effects of multiple courses. Literature review in 2013]. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. mars 2014;43(3):211-7.
30. Lee BH, Stoll BJ, McDonald SA, Higgins RD, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Adverse neonatal outcomes associated with antenatal dexamethasone versus antenatal betamethasone. *Pediatrics*. mai 2006;117(5):1503-10.
31. Vermillion ST, Soper DE, Newman RB. Is betamethasone effective longer than 7 days after treatment? *Obstet Gynecol*. avr 2001;97(4):491-3.
32. Sehdev HM, Abbasi S, Robertson P, Fisher L, Marchiano DA, Gerdes JS, et al. The effects of the time interval from antenatal corticosteroid exposure to delivery on neonatal outcome of very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. oct 2004;191(4):1409-13.
33. Peaceman AM, Bajaj K, Kumar P, Grobman WA. The interval between a single course of antenatal steroids and delivery and its association with neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. sept 2005;193(3 Pt 2):1165-9.
34. Ring AM, Garland JS, Stafeil BR, Carr MH, Peckman GS, Pircon RA. The effect of a prolonged time interval between antenatal corticosteroid administration and delivery on outcomes in preterm neonates: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. mai 2007;196(5):457.e1-6.
35. Wilms FF, Vis JY, Pattinaja DAPM, Kuin RA, Stam MC, Reuvers JM, et al. Relationship between the time interval from antenatal corticosteroid administration until preterm birth and the occurrence of respiratory morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. juill 2011;205(1):49.e1-7.
36. Mori R, Kusuda S, Fujimura M, Neonatal Research Network Japan. Antenatal corticosteroids promote survival of extremely preterm infants born at 22 to 23 weeks of gestation. *J Pediatr*. juill 2011;159(1):110-114.e1.

37. Boghossian NS, McDonald SA, Bell EF, Carlo WA, Brumbaugh JE, Stoll BJ, et al. Association of Antenatal Corticosteroids With Mortality, Morbidity, and Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Multiple Gestation Infants. *JAMA Pediatr.* 18 avr 2016;
38. Choi S-J, Song SE, Seo ES, Oh S, Kim J-H, Roh C-R. The effect of single or multiple courses of antenatal corticosteroid therapy on neonatal respiratory distress syndrome in singleton versus twin pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* avr 2009;49(2):173-9.
39. Kosinska-Kaczynska K, Szymusik I, Urban P, Zachara M, Wielgos M. Relation between time interval from antenatal corticosteroids administration to delivery and neonatal outcome in twins. *J Obstet Gynaecol Res.* 23 mars 2016;
40. Ballabh P, Lo ES, Kumari J, Cooper TB, Zervoudakis I, Auld P a. M, et al. Pharmacokinetics of betamethasone in twin and singleton pregnancy. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2002;71(1):39-45.
41. Hashimoto LN, Hornung RW, Lindsell CJ, Brewer DE, Donovan EF. Effects of antenatal glucocorticoids on outcomes of very low birth weight multifetal gestations. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2002;187(3):804-10.
42. Blickstein I, Shinwell ES, Lusk A, Reichman B, Israel Neonatal Network. Plurality-dependent risk of respiratory distress syndrome among very-low-birth-weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2005;192(2):360-4.
43. Kuk J-Y, An J-J, Cha H-H, Choi S-J, Vargas JE, Oh S, et al. Optimal time interval between a single course of antenatal corticosteroids and delivery for reduction of respiratory distress syndrome in preterm twins. *Am J Obstet Gynecol.* sept 2013;209(3):256.e1-256.e7.
44. OMS. Global Database on Body Mass Index [Internet]. [cité 7 oct 2016]. Disponible sur: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>
45. Durrmeyer X, Kayem G, Sinico M, Dassieu G, Danan C, Decobert F. Perinatal Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Gestational Age Infants: A Pregnancy Disorder-Based Approach. *J Pediatr.* avr 2012;160(4):578-583.e2.
46. Poulain P. Survenue d'une fièvre pendant la grossesse, le travail ou le post-partum. 2005 [cité 7 oct 2016]; Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/gynecologie-et-obstetrique/urgences/chap25.pdf>
47. Gillard P, Sentilhes L, Descamps P. Rupture prématurée des membranes en dehors du travail: conduite à tenir. [cité 10 oct 2016]; Disponible sur: http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:qpsEi-wyrGAJ:www.em-consulte.com/getInfoProduit/409674/extrait/chapitre_409674.pdf+&cd=8&hl=fr&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b
48. Ramírez-Huerta AC, Grober-Páez F, Higareda-Almaraz MA, Higareda-Almaraz E, Castillo-Sánchez R. [Clinical risk index for babies II (CRIB II) and weight to predict mortality in preterm infants less than 32 weeks treated with surfactant]. *Gac Médica México.* avr 2015;151(2):192-6.

49. Ezz-Eldin ZM, Hamid TAA, Youssef MRL, Nabil HE-D. Clinical Risk Index for Babies (CRIB II) Scoring System in Prediction of Mortality in Premature Babies. *J Clin Diagn Res JCDR*. juin 2015;9(6):SC08-11.
50. Fayol L. Dysplasie bronchopulmonaire : prévention et prise en charge [Internet]. 2014 [cité 7 oct 2016]. Disponible sur: http://www.reseaperinatmed.fr/download/PACA_OUEST_PEDIATRIQUES/PROT-PED%20N%C2%B020%20DYPALSIE%20BRONCHO-PULMONAIRE%20V2.pdf
51. 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*. avr 1978;92(4):529-34.
52. Melamed N, Shah J, Soraisham A, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, et al. Association Between Antenatal Corticosteroid Administration-to-Birth Interval and Outcomes of Preterm Neonates. *Obstet Gynecol*. juin 2015;125(6):1377-84.
53. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Pappas A, Stoll BJ, Carlo WA, et al. Association of Neurodevelopmental Outcomes and Neonatal Morbidities of Extremely Premature Infants With Differential Exposure to Antenatal Steroids. *JAMA Pediatr*. 1 déc 2016;170(12):1164-72.
54. Yasuhi I, Myoga M, Suga S, Sugimi S, Umezaki Y, Fukuda M, et al. Influence of the interval between antenatal corticosteroid therapy and delivery on respiratory distress syndrome. *J Obstet Gynaecol Res*. 27 déc 2016;
55. Chawla S, Bapat R, Pappas A, Bara R, Zidan M, Natarajan G. Neurodevelopmental outcome of extremely premature infants exposed to incomplete, no or complete antenatal steroids. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. oct 2013;26(15):1542-7.
56. Adams TM, Kinzler WL, Chavez MR, Vintzileos AM. The timing of administration of antenatal corticosteroids in women with indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. mai 2015;212(5):645.e1-4.
57. Schmitz T. [Prevention of preterm birth complications by antenatal corticosteroid administration]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. déc 2016;45(10):1399-417.
58. Dose Reduction of Antenatal Betamethasone Given to Prevent the Neonatal Complications Associated With Very Preterm Birth - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cité 12 mars 2017]. Disponible sur: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02897076?term=BETADOSE&rank=1>

Annexes

Annexe I : Pratiques actuelles à Port Royal

- Corticothérapie anténatale systématique **entre 24 et 34 SA**
- **Bétaméthasone** (Céléstène Chronodose® IM) : 12 mg par voie intramusculaire à renouveler 24h plus tard, en l'absence de troubles de la coagulation (thrombopénie, CIVD, ...) et en l'absence de traitement anticoagulant efficace. Sinon administrer Céléstène® en IV à la même posologie.
- **Sans attendre** les résultats du bilan infectieux en cas de menace d'accouchement prématuré (MAP) ou de rupture prématurée des membranes (RPM).
- Pas de **réduction de l'intervalle** entre les doses (< 24h)
- Si MAP stable, **pas de renouvellement systématique** de la cure.
- **Renouvellement** si la situation devient instable ou si extraction envisagée, au moins à 2 à 3 semaines d'intervalle.
- **Pas plus de 2 cures** de corticothérapie anténatale

Document validé par Dr E. Lecarpentier, le 08/08/16.

Titre et Résumé

Objectif : Evaluation de la morbi-mortalité néonatale en fonction du délai entre le début de la cure de corticothérapie anténatale (CTC) et l'accouchement.

Patients et méthodes : Etude rétrospective monocentrique observationnelle sur 6 ans, à la Maternité de type III de Port Royal, portant sur 345 nouveau-nés prématurés nés entre 23 et 27 SA + 6 jours dont la mère a reçu une cure unique incomplète ou complète, et comparant trois groupes de délai entre la cure et l'accouchement : moins de 24h, 24h - 7 jours et plus 7 jours.

Résultats : En comparant nos trois groupes, nous avons montré une proportion plus importante de pH artériel au cordon supérieur à 7,20 ($p=0,022$), de score d'Apgar supérieur à 7 à 5 min ($p<0,001$) et une diminution des maladies de membranes hyalines avec une cure complète de CTC ($p=0,009$).

Le score composite et la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) n'étaient pas significativement différents entre une cure incomplète et une cure complète, cependant, nous avons montré que les hémorragies intraventriculaires de grade III et IV étaient significativement diminuées dans le groupe ayant reçu une cure complète ($p=0,015$) ainsi qu'une tendance à la protection contre le décès dans ce groupe ($p=0,055$).

En comparant les issues en fonction du délai après une cure complète (plus ou moins 7 jours), nous n'avons pas rapporté de différence sur les issues néonatales, sauf pour les infections secondaires qui étaient moins fréquentes en cas d'accouchement à plus de 7 jours ($p=0,050$).

Conclusion : Nous avons montré de meilleures issues néonatales chez les nouveau-nés après une cure complète versus une cure incomplète. Par ailleurs, la morbi-mortalité néonatale était semblable entre les nouveau-nés après une cure complète et un accouchement à plus ou moins 7 jours.

Mots clés : extrême prématurité, corticothérapie anténatale, morbidité néonatale

Title and Abstract

Objective: Evaluation of neonatal morbidity-mortality depending on the time period between antenatal corticosteroid (ACS) course and delivery.

Patients et methods: Single-center retrospective study over 6 years, on Port Royal maternity, of 345 premature infants born between 23 and 27 weeks + 6 days, whose mother has received a single partial or complete course of ACS and comparing 3 groups depending on the time period between ACS course and delivery: less than 24 hours, between 24h and 7 days and more than 7 days.

Results: By comparing our 3 groups, we have shown a higher proportion of umbilical cord arterial pH superior to 7, 20 ($p=0,022$), of 5 min Apgar score superior to 7 ($p>0,001$) and a decrease of hyaline membrane disease with a complete course of ACS ($p=0,009$).

The composite outcome and bronchopulmonary dysplasia were not significantly different between a partial and a complete course of ACS, but we have shown that intraventricular hemorrhage grade 3 or 4 were significantly lower in the complete course group ($p=0,015$), and with a tendency to protect against death in this group ($p=0,055$).

By comparing neonatal outcomes according to a complete course of ACS (more ou less 7 days), we did not show a difference, except for secondary infections that were less frequent when birth occurs after 7 days ($p =0,050$).

Conclusion: We have shown better neonatal outcomes after a complete course of ACS than after a partial course of ACS. However, the neonatal morbidity-mortality was similar with a complete course and delivery more or less 7 days.

Keywords: very preterm birth, antenatal corticosteroid, neonatal morbidity.