



HAL
open science

Impact de l'enquête EPIPAGE 2 sur la prise en charge anténatale et postnatale entre 22 et 26 SA sur trois maternités de type III d'Ile de France

Fanny Salmon

► To cite this version:

Fanny Salmon. Impact de l'enquête EPIPAGE 2 sur la prise en charge anténatale et postnatale entre 22 et 26 SA sur trois maternités de type III d'Ile de France. Gynécologie et obstétrique. 2017. <dumas-01591910>

HAL Id: dumas-01591910

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01591910v1>

Submitted on 22 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.



HAL Authorization

Académie de Paris
École de Sages-Femmes Saint-Antoine-Hôpital Saint-Antoine
Université Pierre et Marie Curie-Faculté de Médecine Paris VI
Mémoire pour le Diplôme d'Etat de Sage-Femme

**Impact de l'enquête EPIPAGE 2 sur la prise en charge
anténatale et postnatale entre 22 et 26 SA sur trois
maternités de type III d'Ile de France.**

SALMON Fanny

Née le 07/09/1992 à Paris

Nationalité : Française

Directeur de mémoire : Pr Gilles Kayem
Co-directrice : Pr Laurence Foix-L'Hélias

Année universitaire : 2016-2017

Académie de Paris
École de Sages-Femmes Saint-Antoine-Hôpital Saint-Antoine
Université Pierre et Marie Curie-Faculté de Médecine Paris VI
Mémoire pour le Diplôme d'Etat de Sage-Femme

**Impact de l'enquête EPIPAGE 2 sur la prise en charge
anténatale et postnatale entre 22 et 26 SA sur trois
maternités de type III d'Ile de France.**

SALMON Fanny

Née le 07/09/1992 à Paris

Nationalité : Française

Directeur de mémoire : Pr Gilles Kayem
Co-directrice : Pr Laurence Foix-L'Hélias

Année universitaire : 2016-2017

REMERCIEMENTS

Je remercie tout particulièrement le Professeur Gilles Kayem, d'avoir accepté de diriger ce mémoire.

Je remercie le Professeur Laurence Foix-l'Hélias pour sa contribution essentielle et son intérêt pour le sujet.

Je remercie Mesdames Rivière, Boye, Yazdanbakhsh, Goichon, Franz, Levêque, Ploquin pour m'avoir accompagnée durant ces six dernières années .

Je remercie chaleureusement mes parents et ma soeur pour leur soutien à tout épreuve.

Enfin, je remercie mes précieuses amies Anouck M, Manon L, Camille L, Pia S.

SOMMAIRE

Contexte	1
INTRODUCTION À L'ÉTUDE	3
I/ Conséquences de la prématurité et prise en charge	3
1) Les principales conséquences de la prématurité	3
2) Définition de la prise en charge active et ses conséquences	4
II/ État des lieux de la prise en charge, du taux de survie et du devenir à plus long terme des extrêmes prématurés à travers différentes publications.	5
1) La prise en charge	5
2) Survie et survie sans morbidité à court terme.	6
3) Le devenir à plus long terme.....	8
III/ Apports de ces publications sur la connaissance de la prématurité.	9
1) Le devenir neuro-développemental.....	9
2) L'existence de facteurs pronostics indépendants de l'âge gestationnel influant le pronostic néonatal.....	10
PROBLÉMATIQUE ET QUESTION DE RECHERCHE.....	12
MATERIELS ET MÉTHODES	13
I/ Déroulement de l'étude	13
1) Phase de pré-enquête :	13
2) Phase d'enquête :.....	13
II/ Population étudiée.....	14
III/ Variables retenues.....	14
IV/ Outils d'analyse	15
RÉSULTATS.....	16
I/ Description de la population.....	16
II/ Principaux résultats	20
1) La prise en charge anténatale.....	20
2) Prise en charge per-partum.....	22
3) Issues.....	23

DISCUSSION	25
I/ Rappel des résultats.....	25
1) Discussion autour des trois hypothèses de recherche.....	25
2) Autres résultats.....	26
II/ Points forts de l'étude	27
1) Forces liées aux centres et à l'homogénéité des deux populations.....	27
2) Analyse statistique	27
3) Autre biais	28
III/ Biais et limite de l'étude	28
1) Qualité de l'échantillonnage	28
2) Données manquantes.....	29
3) Limite de l'étude	29
IV/ Portée de l'étude et perspective.....	29
1) Amélioration de la prise en charge anténatale.....	29
2) Homogénéisation des pratiques	30
3) Importance de la décision collégiale.....	31
4) Choix de la politique française et ouverture vers les pratiques internationales.....	32
CONCLUSION.....	33
ANNEXES.....	34
ANNEXE I	34
ANNEXE II : Grille de recueil.....	35
GLOSSAIRE	38
BIBLIOGRAPHIE.....	39

Contexte

La prématurité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une naissance avant 37 semaines d'aménorrhées (SA) (1). On distingue ensuite plusieurs types de prématurité : la prématurité modérée (33 SA à 36+6 SA), la grande prématurité (28 SA à 32+6 SA), la très grande prématurité (avant 28 SA) et l'extrême prématurité (avant 26 SA) (1). Elle est la principale cause de mortalité et de morbidité périnatale et la première cause de mortalité avant l'âge de cinq ans (2). Dans la plupart des pays développés, la prématurité a augmenté au cours des trois dernières décennies (2). Aux États-Unis, elle a augmenté de 20% depuis 1990 et a atteint 12,7% en 2007. En France ce taux a augmenté de 5,9% en 1995 à 7,4% en 2010 (2). Cela s'explique en partie par l'augmentation des grossesses multiples liées au traitement de l'infertilité, de l'âge maternel lors des grossesses et de la prématurité induite ou consentie pour raison médicale (2).

Les progrès en néonatalogie, depuis les années 1970, ont permis de mieux prendre en charge les prématurés et de plus en plus précocement. Ces avancées nous amènent, dans le même temps, à réfléchir à l'existence d'une limite pour laquelle il serait déraisonnable d'entreprendre une prise en charge active. Or, il est impossible actuellement d'identifier une limite précise de terme au-dessous duquel le pronostic, jusque-là assez favorable, deviendrait mauvais (3). Cette période d'âge gestationnel auquel le pronostic est particulièrement incertain définit la zone grise, zone qui diffère selon les pays comme nous le verrons ultérieurement. Même si en nombre absolu, ces extrêmes prématurés sont peu nombreux (0,2-0,3 % des naissances) (4), ils représentent un véritable enjeu de santé publique par les questionnements médicaux et éthiques qu'ils suscitent au sein des équipes périnatales.

Des études internationales (Express, EPIPAGE, EPICure, EPIbel...) se sont plus particulièrement intéressées à ces prématurissimes et ont eu pour objectifs d'évaluer leur taux de survie et leur devenir à court et moyen termes. Elles ont permis de faire un état des lieux des pratiques propres à chaque pays et d'en mesurer l'évolution sur des périodes différentes. Certaines méta-analyses utilisent également ces résultats pour comparer les pratiques entre différents pays. En France, deux études épidémiologiques prospectives ont été réalisées sur les petits âges gestationnels : EPIPAGE en 1997 et EPIPAGE 2 en 2011.

Au regard de ces publications, il semblerait que la France se situe parmi les pays les moins proactifs face à l'extrême prématurité. De plus, le taux de mortalité est également plus élevé pour ces petits âges gestationnels que dans la plupart des autres pays développés. Les résultats de ces publications et en particulier EPIPAGE 2 nous encouragent à reconsidérer nos pratiques vis-à-vis des extrêmes prématurés.

Il semble intéressant de savoir si les résultats issus de ces différentes publications et en particulier si les résultats d'EPIPAGE 2, ont influencé notre prise en charge récente des situations à risque d'accouchement prématuré ainsi que les décisions de prise en charge des nouveau-nés entre 22 SA et 26 SA.

Pour introduire cette réflexion, nous rappellerons les principales conséquences de la prématurité et ce que l'on qualifie de prise en charge active. Nous établirons ensuite un état des lieux de la prise en charge, du taux de survie et du devenir à plus long terme de ces extrêmes prématurés à travers différentes publications. Enfin, nous nous intéresserons aux apports de ces publications sur la connaissance de la prématurité.

INTRODUCTION À L'ÉTUDE

I/ Conséquences de la prématurité et prise en charge

1) Les principales conséquences de la prématurité

Le nouveau-né prématuré, du fait de son immaturité, est très vulnérable aux conditions exogènes défavorables : hypothermie, hypoxie, hypoglycémie... (3). Cette mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, ajoutée à l'immaturité de ses organes, l'expose à un risque plus important de complications néonatales qu'un enfant à terme. Surtout s'il ne bénéficie pas d'une prise en charge rapide et optimale (5)(6).

Les complications neurologiques sont certainement les plus redoutées, car elles peuvent impacter de manière considérable la vie de l'enfant. On peut observer à court terme des lésions neuro-développementales parmi lesquelles une atteinte de la substance blanche, une hémorragie intraventriculaire et/ou intra-parenchymateuse (6). Ces lésions neurologiques peuvent entraîner un trouble du développement moteur (paralysie cérébrale, trouble de la motricité), un trouble cognitif (déficience mentale et cognitive, trouble du langage et de l'attention...) et des troubles sensoriels (surdité, cécité...)(6). Les troubles sévères révélés avant 2-3 ans concernent 10% des prématurés (6). Il existe également des conséquences respiratoires dues à l'immaturité pulmonaire (maladie des membranes hyalines) qui se compliquent parfois de dysplasies broncho-pulmonaires (1). Les autres complications sont digestives (perforation digestive précoce, entérocolite ulcéro-nécrosante), infectieuses et ophtalmologiques (rétinopathie du prématuré) (1). Les complications neurologiques et respiratoires sont les plus fréquentes pour les termes inférieurs à 26 SA (1).

Dans les recommandations de l'OMS de 2015, sur la prise en charge des prématurés, il est stipulé que la mortalité infantile et les incapacités à long terme dues à la prématurité peuvent être réduites par l'apport d'interventions appropriées à la mère qui présente une menace d'accouchement prématuré et au nouveau-né prématuré après la naissance (5). Quelles sont donc ces interventions appropriées ?

2) Définition de la prise en charge active et ses conséquences

Bien que l'on ne trouve aucune homogénéité dans les prises en charge des prématurés à travers le monde, les critères de prise en charge active sont relativement les mêmes. Pour les prématurissimes, un critère influant sur la survie et les complications néonatales, est la naissance dans une maternité de type III avec un pédiatre sur place. En effet, la prise en charge spécialisée immédiate, naître «inborn» (sur place), est un facteur pronostic positif comparé à la naissance «outborn » (extérieur) et à la nécessité d'un transfert après la naissance. Ce type d'organisation qui existe depuis les années 1970 a montré d'importants bénéfices en termes de santé publique (2).

Pour ce qui est de la prise en charge anténatale, la cure de corticoïdes à visée maturative et l'administration de sulfate de magnésium (MgSO_4) ont un rôle pronostic majeur sur le devenir néonatal.

La méta-analyse de Dalziel et al. met en évidence une diminution significative des conséquences les plus sévères de l'extrême prématurité dont la mortalité périnatale, le risque d'hémorragie intra-ventriculaire (HIV), d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN), la maladie des membranes hyaline (MMH) (RR : 0,72 IC [0.58 to 0.89]) (7). Une étude Suisse montre qu'au terme de 24 SA, un fœtus, de sexe féminin, qui bénéficie d'une cure de corticoïdes en anténatal a 82% de chance de survie à la naissance, contre 67% sans cure de corticoïdes (8). Soixante-dix pourcent du groupe ayant bénéficié de la cure de corticoïdes survie sans profond handicap contre 53% sans la cure de corticoïdes (8).

Plus récemment, l'utilisation du sulfate de magnésium chez des femmes menaçant d'accoucher prématurément, à des fins de neuroprotection fœtale, a été étudiée. Rouse et al, montre dans une étude contrôlée randomisée que, si le taux de mortalité n'est pas significativement diminué par l'administration de sulfate de magnésium en anténatal, le taux de paralysie cérébrale modéré ou sévère l'est significativement et en particulier avant 28 SA (9). Une méta-analyse incluant cette étude prouve son rôle neuroprotecteur pour le fœtus de moins de 30 SA, avec un risque de morbidité neurologique modérée ou sévère diminué de 46 % (10).

L'administration de corticoïdes à visée maturative et de sulfate de magnésium, apparaît donc comme un moment clef de la prise en charge active anténatale.

Concernant la voie d'accouchement, elle reste controversée. Les données actuelles ne permettent

pas de recommander une voie d'accouchement plutôt qu'une autre dans ce contexte (11). Une revue de la littérature, analysant plusieurs études menées chez des nouveau-nés d'âge gestationnel compris entre 24 et 34 SA, n'a pas retrouvé de bénéfice de l'extraction par césarienne (12). Une étude rétrospective menée sur des nouveau-nés singletons, a comparé les naissances par voie basse et les naissances par césarienne. Le taux de mortalité néonatale était comparable entre les deux groupes, sans bénéfice de la césarienne, y compris pour les nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur à 26 SA (13). En revanche, en présence d'un retard de croissance intra-utérin (RCIU) associé à la prématurité, la césarienne semble diminuer significativement la mortalité (13). Il est important, par ailleurs, de prendre en compte qu'une césarienne, à ces termes très précoces, est associée à une morbidité maternelle et obstétricale non négligeable du fait de l'absence d'ampliation du segment inférieur. Cette particularité anatomique implique un recours plus fréquent à l'incision corporeale lors de la césarienne, avec un sur-risque de complications dans le post-partum et de rupture utérine lors des prochaines grossesses (14)(15).

La prise en charge optimale à la naissance est également un facteur pronostic positif. Éviter l'hypothermie, l'optimisation de la ventilation et de l'hémodynamique néonatale avec une réanimation cardio-respiratoire adaptée, ainsi que l'administration de surfactant exogène en cas de syndrome de détresse respiratoire sont les prises en charges recommandées par l'OMS (5).

Ainsi, la notion de la prise en charge active ne concerne pas uniquement la prise en charge à la naissance avec la décision de réanimation. Il s'agit bien d'une prise en charge globale qui doit, dans la mesure du possible, être organisée en amont de la naissance pour améliorer le pronostic vital et néonatal des extrêmes prématurés.

II/ État des lieux de la prise en charge, du taux de survie et du devenir à plus long terme des extrêmes prématurés à travers différentes publications.

1) La prise en charge

Un état des lieux des recommandations européennes, publié en 2014 dans le BMJ, montre que la France fait partie des pays les moins proactifs en matière de naissance prématurée (16). En effet, il n'existe aucun consensus sur la prise en charge des situations à risque d'accouchement prématuré et de la décision de réanimation en dessous de 25 SA comme on peut le voir dans

d'autres pays (16) . Ainsi, jusqu'à 25 SA, la décision se fait encore au cas par cas alors que la zone grise en Allemagne, en Suède et en Norvège se situe entre 22-23 SA, aux États-Unis, au Canada, et aux Royaume-Unis, elle se situe entre 23-24 SA (17). C'est en Belgique que la prise en charge est la plus tardive avec aucune prise en charge active recommandée avant 25 SA (18).

On note alors en France un taux d'administration de corticoïdes en anténatal à 24 et 25 SA respectivement de 56,7% et 75,5% (19) alors que, pour les mêmes termes, l'étude anglaise EPICure rapporte un taux d'administration de corticoïdes allant de 86% à 88% (20), aux Etats-Unis, d'après l'étude NICHD, ce taux varie de 85% à 86% (21), et pour l'étude Express en Suède, il varie de 95% à 89% (22). Cette différence de prise en charge est encore plus marquée pour les termes inférieurs (Tableau1).

Néanmoins, en France, l'utilisation de corticoïdes en anténatal a significativement augmenté de 10 à 20 % pour les 24-26 SA entre 1997 et 2011 (19).

% D'ADMINISTRATION DE CORTICOÏDES EN ANTENATAL

AG	22 SA	23 SA	24 SA	25 SA	26 SA
EPIPAGE 2 (19)	1,8%	12%	57%	76%	81%
NICHD (USA) (21)	13%	53%	85%	86%	86%
EPICURE (UK) (20)	42%	65%	86%	88%	86%
EXPRESS (SUEDE)(22)	40%	85%	95%	89%	83%

Tableau 1 : Comparaison des taux d'administration de corticoïdes anténatal en fonction des pays et des AG.

2) Survie et survie sans morbidité à court terme.

Les taux de survie entre 22 SA et 26 SA varient de 0% à 71% en Belgique (18), 0% à 75% en France (19), tandis qu'aux mêmes termes ils varient de 2% à 77% en Angleterre (20), 6% à 84% aux États-Unis (18), 10% à 85% en Suède (22), et enfin 34% à 90% au Japon (23) (Tableau 2). Notons que les décès néonataux des 22-24 SA font suite en France, dans 80,9% des cas, à une décision de limitation des soins et de 70,3% entre 25 et 26 SA(19). Cependant, en France, le taux de survie a augmenté de 11% à 25 SA entre 1997 et 2011, et le taux de survie sans morbidité sévère de 14,1% entre 25 et 27 SA sur la même période (19). Par contre, il n'y a aucune amélioration pour les termes entre 22 et 24 SA tant du point de vue de la survie que de celui de la

morbidity (19).

Les comparaisons internationales montrent, malgré ces évolutions, un taux de survie pour les termes inférieurs à 26 SA de 10% à 50% plus élevé qu'en France (19)(ANNEXE I). De plus, elles suggèrent que la prise en charge de l'extrême prématurité améliore la survie des prématurés avec un âge gestationnel plus élevé. On observe, en effet, que dans les pays où la prise en charge active à des termes très précoces était plus consensuelle, les taux de survie restaient plus élevés, au-delà des zones d'incertitudes, y compris pour des termes où la prise en charge active était admise (19)(24). Ainsi des pays comme le Japon, la Suède ou les États-Unis, ont de meilleurs résultats qu'en France y compris à 27 SA, alors que la prise en charge active est pratiquement systématique à ce terme (24).

	% de survie (nombre d'enfants vivants à la sortie d'hospitalisation/nombre de naissances vivantes)				
	22 SA	23 SA	24 SA	25 SA	26 SA
Belgique (EPIbel) (18)	0%	5%	29%	55%	71%
France (2011) EPIPAGE 2 (19)	0%	1%	31%	59%	75%
Suisse (2011) (8)	0%	4%	31%	61%	NR
Angleterre (2006) EPICure (20)	2%	19%	40%	66%	77%
USA (2003-2007) NICHD (21)	6%	26%	55%	72%	84%
Suède (2004-2007) Express (22)	10 %	52%	67%	81%	85%
Japon (2005) (23)	34%	54%	77%	85%	90%

Tableau 2 : Comparaison du taux de survie à 22-26 SA à partir de résultats de cohortes en population et de cohortes internationales.

Comme nous l'avons vu dans l'étude EPIPAGE, l'étude EPICure observe une augmentation du taux de survie de 13% et une augmentation du taux de survie sans déficience de 11% pour les 22-25 SA entre 1995 et 2006 (17). Il est également important de noter que l'augmentation du taux de survie, dans ces deux études, ne semble pas s'accompagner d'une augmentation du taux de déficience chez les survivants, à la sortie du service de néonatalogie.

3) Le devenir à plus long terme

Il est compréhensible qu'une prise en charge plus active en antepartum et perpartum se traduise par un taux de survie plus élevé à la naissance. Mais qu'en est-il des conséquences à plus long terme ?

a- La survie à cinq ans

Une méta-analyse publiée en 2013 par Moore et al, a comparé les taux de survie entre quatre et huit ans d'après neuf cohortes prospectives menées entre 1995 et 1999, dont EPIPAGE 1 (25). Parmi ces neuf cohortes, la France a le taux de survie le plus bas, avec 68% de survie à cinq ans pour les enfants nés entre 22 et 25 SA, contre 88% en Norvège, 96% en Allemagne, et 95% en Finlande (25).

b- Morbidité à long terme

En Belgique, à 3 ans, le taux de survie sans handicap s'élève à 40 % pour les enfants nés entre 23 et 26 SA. Dans 28% des cas il présentera un handicap sévère (26). En France, à 5 ans, parmi les enfants nés entre 24 et 28 SA, EPIPAGE 1 estime à 52% le taux d'enfants survivants sans séquelles, et à 26% le taux de survivants avec des séquelles légères (27). Bien que ce taux de survie sans séquelle ait augmenté de 16% à 25 SA et de 19% à 26 SA entre 1997 et 2011(19), le devenir des prématurissimes reste meilleur en Angleterre ou en Suède. En effet, en Angleterre, à 3 ans, EPICure estime l'absence d'anomalie neurosensorielle ou de forme mineure allant de 70% à 75% entre 22 et 26 SA (28). En Suède, à 2 ans et demi, ces anciens prématurés n'ont pas d'anomalie neurosensorielle ou de forme mineure dans une proportion de 67% à 73% entre 22 SA et 26 SA (29) (Tableau 3). C'est également en Suède, où la prise en charge est des plus active vis-à-vis de l'extrême prématurité, que le taux de paralysie cérébrale est le plus bas, atteignant 7,3% entre 22 et 27 SA (22). Ainsi, les bénéfices de ce type de prise en charge semblent s'observer également sur le long terme, puisque c'est dans les pays les plus proactifs que l'on relève le moins de séquelles neurologiques.

	EPIPAGE 1 (27) à 5 ans	EPIbel (26) à 3 ans	Express (29) à 2 ans ½	EPIcure (28) à 3 ans
Âges gestationnels	24-28 SA	23 SA-26 SA	22SA - 26 SA	22 SA-26 SA
Absence de Handicap	52%	40%	42%	75%
Handicap léger - IMC sans aide à la marche - Atteinte visuelle légère 3/10 unilatérale - QD entre 70 et 84	26%	25%	31%	
Handicap modéré - IMC marche possible avec aide - QD entre 55 et 69	14%		16%	
Handicap sévère (1 critère) - IMC sans marche possible - Atteinte visuelle sévère :AV < 3/10 bilatérale - Atteinte auditive : acuité auditive < 70dB et/ou QD < 55	8%	28%	11%	13%

Tableau 3 : Bilan neuro-développemental à 2-5 ans des enfants nés entre 22 et 28 SA à partir des études EPIpage, EPIbel, Express EPICure.

À la lumière de ces observations, il semblerait qu'il existe un lien entre prise en charge active, survie à la naissance et morbidité à court, moyen et long terme. Aussi, le devenir de ces enfants nés entre 22 et 26 SA paraît étroitement associé à la volonté des équipes soignantes de mettre en place tous les soins optimaux (30).

III/ Apports de ces publications sur la connaissance de la prématurité.

Au-delà d'une simple observation épidémiologique, ces études permettent d'améliorer nos connaissances vis-à-vis de l'extrême prématuré.

1) Le devenir neuro-développemental

Au sein de la cohorte d'EPIPAGE, si l'absence d'anomalie cognitive à cinq ans est de 56% à 24-25 SA, elle n'est que très légèrement augmentée pour des termes supérieurs : 63% à 26, 27 et 28 SA et demeure assez proche même pour des termes encore plus avancés (66% à 29 SA et 65% à 30 SA) (27). La différence de pourcentage concernant l'évolution vers une fonction cognitive normale est ainsi de seulement neuf points entre le sous-groupe 24-25 SA (56%) et le sous-

groupe 30 SA (64%). Il en est de même concernant le taux d'évolution cognitive satisfaisant (normal ou déficit mineur) à cinq ans qui est de 87% pour le sous-groupe 24-25 SA, 78% à 26 SA, 81% à 27 SA, 79% à 28 SA, 90% à 29-30 SA (27). Cela suggère que, si la prise en charge active initiale est plus compliquée chez des nouveau-nés prématurés de 24-25 SA avec un taux de mortalité plus élevé qu'au-delà de 26 SA (taux de mortalité par ailleurs lié à des décisions de limitation des soins à plus de 80% entre 24 SA et 26 SA), il n'est pas démontré de différence significative du point de vue de l'évolution neurocomportementale ultérieure entre ces deux groupes (27). Cela doit nous conduire à nous interroger sur la perception actuelle que nous avons de la prématurité inférieure à 26 SA.

2) L'existence de facteurs pronostics indépendants de l'âge gestationnel influant le pronostic néonatal.

L'étude nord-américaine NICHD met en évidence qu'au-delà du seul facteur de l'âge gestationnel qui nous amène à restreindre notre prise en charge, il existe au moins quatre cofacteurs prédictifs du devenir de l'enfant prématuré à prendre en compte: le sexe, l'administration d'une corticothérapie anténatale, le caractère unique ou multiple de la grossesse et le poids de naissance (21). Ainsi, sur un plan statistique, la réduction du risque chez un fœtus de sexe féminin, eutrophe, issu d'une grossesse unique ayant bénéficié d'une maturation par corticoïdes équivaut au pronostic correspondant à une semaine supplémentaire de gestation (21).

D'autres facteurs sont également reconnus comme associés au pronostic, en particulier la naissance en maternité de type III, la notion de chorioamniotite, l'origine ethnique de la mère, le niveau socio-économique et l'investissement des parents (2). Sur ce dernier point, on montre effectivement que le devenir neurodéveloppemental des prématurés ne dépend pas uniquement des conséquences d'une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine. Il dépend surtout de l'interaction parents-nourrisson en post-natale. Une étude Suisse observe que le quotient de développement des enfants ayant connu la prématurité et possédant un style interactif approprié est semblable à celui des enfants nés à terme (31). À l'inverse, un style interactif moins en phase avec les besoins du nourrisson, favorise la survenue de difficultés comportementales chez l'enfant et semble lié à un devenir développemental péjoratif (31). Le milieu social et l'environnement relationnel ont un impact sur le développement cognitif, émotionnel et sur l'amplitude globale des troubles développementaux et neuropsychologiques (6). L'altération de

ce développement est un des risques principaux de la prématurité (6). Il semble donc que le bon accompagnement des parents autour de ces naissances prématurées ait un impact aussi important qu'une prise en charge active à la naissance.

Ainsi, même si l'âge gestationnel est un facteur pronostic majeur, il ne semble plus être un critère suffisant pour décider d'une prise en charge des extrêmes prématurés.

PROBLÉMATIQUE ET QUESTION DE RECHERCHE

Sans nier les difficultés que représentent la prise en charge des prématurissimes, sur le plan obstétrical et pédiatrique, ajouté à l'incertitude pronostique, il est essentiel de prendre en compte le devenir des survivants pour avoir une attitude juste et objective. Les récentes publications sur leur survie et devenir nous permettent d'organiser notre réflexion à partir d'éléments de plus en plus concrets.

Question de recherche : Les publications d'EPIPAGE 2 ont-elles eu un impact sur nos pratiques vis-à-vis des situations à risque d'accouchement prématuré entre 22 et 26 SA, et de la prise en charge néonatale des extrêmes prématurés.

Notre objectif principal sera de mesurer l'évolution de la prise en charge des situations à risque d'accouchement prématuré et du taux de prise en charge active à la naissance des enfants extrêmes prématurés (22 SA à 26 SA et 6 jours) avant et après les publications d'EPIPAGE 2.

Notre objectif secondaire sera de mesurer l'impact de ces potentielles évolutions sur le pronostic néonatal durant l'hospitalisation.

Hypothèses :

- Les résultats d'EPIPAGE 2 ont eu un impact sur notre prise en charge dans un sens plus proactif.
- Ces modifications de prise en charge ont amélioré la survie des extrêmes prématurés en salle de naissance et au cours de l'hospitalisation.
- Ces modifications de prise en charge ont entraîné une diminution de la morbidité néonatale durant l'hospitalisation.

MATERIELS ET MÉTHODES

I/ Déroulement de l'étude

L'enquête menée est une étude observationnelle rétrospective avant/après les premières publications d'EIPAGE 2. Elle a été réalisée à partir de dossiers obstétricaux et néonataux du 1^{er} novembre 2010 au 31 octobre 2011 pour la « période 1 » et du 1^{er} novembre 2015 au 31 octobre 2016 pour la « période 2 ». Notre étude a été menée dans trois maternités de type III d'Île de France : le Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil (CHIC), la maternité de Port-Royal (PR) et la maternité de Robert Debré (RD).

Afin d'organiser l'extraction des données, une grille de recueil a été élaborée avec les Professeurs Kayem et Foix-L'Hélias (ANNEXE 2).

L'étude s'est ensuite déroulée en deux temps : Une phase de pré-enquête et une phase d'enquête.

1) Phase de pré-enquête :

Dans un premier temps, nous avons pris contact avec chaque maternité, via le chef de service de gynécologie-obstétrique. À cette occasion, nous avons fait une demande d'autorisation d'enquête écrite auprès de chaque établissement. Les sages-femmes coordinatrices ou sages-femmes de recherches nous ont transmis un listing de patientes éligibles pour les deux périodes à partir des critères d'inclusions définis. Avant de commencer l'enquête, la grille de recueil a été testée sur deux dossiers pour chaque période et dans chaque maternité. Cela nous a permis d'évaluer la faisabilité et la pertinence des variables. À l'issue de ce test, il n'a pas été utile d'apporter des modifications à la grille de recueil.

2) Phase d'enquête :

Dans un second temps, nous avons commencé le recueil des données. La majorité des données a été extraite directement du dossier obstétrical des patientes éligibles. Lorsque le dossier était manquant ou non disponible, les informations ont été obtenues grâce au logiciel informatique « DIAMM ». Dans le cas où la consultation informatique ne permettait pas de recueillir suffisamment de données, nous avons préféré exclure les patientes. Cela a été le cas pour douze

d'entre-elles pour les deux périodes. Pour ce qui était de la partie néonatale : dans la plupart des cas, la lecture du compte-rendu d'hospitalisation du nouveau-né était suffisante. En cas de doute ou de manque d'information, l'extraction du dossier était demandée pour vérification. Toutes les données recueillies ont été retranscrites sur tableur Excel.

II/ Population étudiée

Nous avons inclus dans notre étude, toutes les patientes ayant accouché à un terme entre 22 SA+0 j et 26 SA+6 j, quelle que soit l'issue de la grossesse. Les patientes présentant une pathologie intercurrente à la grossesse : pathologies hypertensives, métaboliques, auto-immune (etc...), les interruptions médicales de grossesse (IMG), les morts fœtales in-utéro (MFIU) durant l'hospitalisation ont été incluses dans l'étude.

Par ailleurs, nous avons exclus toutes les naissances out-born, les IMG pour cause malformative, les MFIU avant l'hospitalisation et les grossesses multiples.

La proportion d'extrême prématuré étant très faible, il a été nécessaire de mener notre étude sur une période d'un an afin d'inclure au minimum 20 patientes dans chaque période et dans chaque maternité.

III/ Variables retenues

Les premières variables étudiées ont permis de caractériser nos deux populations et de tester leur homogénéité.

Pour cela, nous avons recueilli pour chaque patiente : l'âge au moment de l'hospitalisation, l'origine ethnique, la gestité et la parité, la situation professionnelle, la régularité du suivi, l'existence d'un traitement de l'infertilité pour obtenir la grossesse, les antécédents personnels de diabète et d'hypertension. Nous avons également recueilli les caractéristiques d'hospitalisation (AG au moment de l'hospitalisation, motifs d'hospitalisation), les caractéristiques obstétricales (le sexe et le poids fœtal, le mode d'accouchement, les modalités d'analgésie).

Ensuite, afin de répondre à la question de recherche, nous avons défini notre critère de jugement principal : le taux de survie des nouveau-nés extrêmes prématurés quelle que soit la décision prise en anténatale.

Nos critères de jugement secondaires correspondent aux :

- Variations des taux de prise en charge des patientes en anténatal (TIU, administration de corticoïdes et de sulfate de magnésium, enregistrement du rythme cardiaque fœtale, extraction par césarienne envisagé en cas d'anomalie du rythme cardiaque fœtal, décision anténatale de réanimation néonatale).
- Variations des taux de réanimation à la naissance.
- Variations des taux de mortalités périnatales.
- Variation des taux de survie et de morbidité néonatale durant l'hospitalisation en unité de réanimation.

Pour ce dernier aspect, la morbidité sévère a été définie par la présence d'une de ces pathologies: Dysplasie broncho-pulmonaire sévère, hémorragie intra-ventriculaire grade III et IV, entérocolite ulcéro-nécrosante, leucomalacie péri-ventriculaire.

IV/ Outils d'analyse

Une fois ces données recueillies et retranscrites sur EXCEL, les données ont été analysées avec les logiciels *R* et *Stata*.

Pour l'analyse descriptive, nous avons réalisé des tests du Khi^2 et de Student. Ils nous ont permis de tester l'homogénéité des deux populations. Pour répondre à notre question de recherche, nous avons comparé : les taux de survie, la prise en charge des patientes à risque d'accouchement prématuré, la prise en charge néonatale des extrêmes prématurés, en période 1 et en période 2 à l'aide des mêmes tests. Afin d'affiner nos degrés de significativité, nous avons calculé les *Odds-Ratio* par des régressions logistiques.

Un ajustement à partir des âges gestationnels, centres et poids de naissance a été nécessaire afin d'éviter certains biais.

RÉSULTATS

I/ Description de la population

Le nombre total d'accouchements sur la période 1 est de 8098 et de 11991 sur la période 2. Entre 22 SA et 26 SA et 6 jours, nous avons 155 accouchements en période 1 et 218 en période 2 soit un taux d'accouchement de prématurissimes de 1,9% en période 1 et de 1,8% en période 2. Après exclusion des grossesses multiples, des IMG pour malformation, et des MFIU avant l'hospitalisation, nous avons inclus 86 patientes en période 1 et 134 en période 2. Douze patientes ont ensuite été exclues au cours de l'étude car les dossiers obstétricaux étaient introuvables.

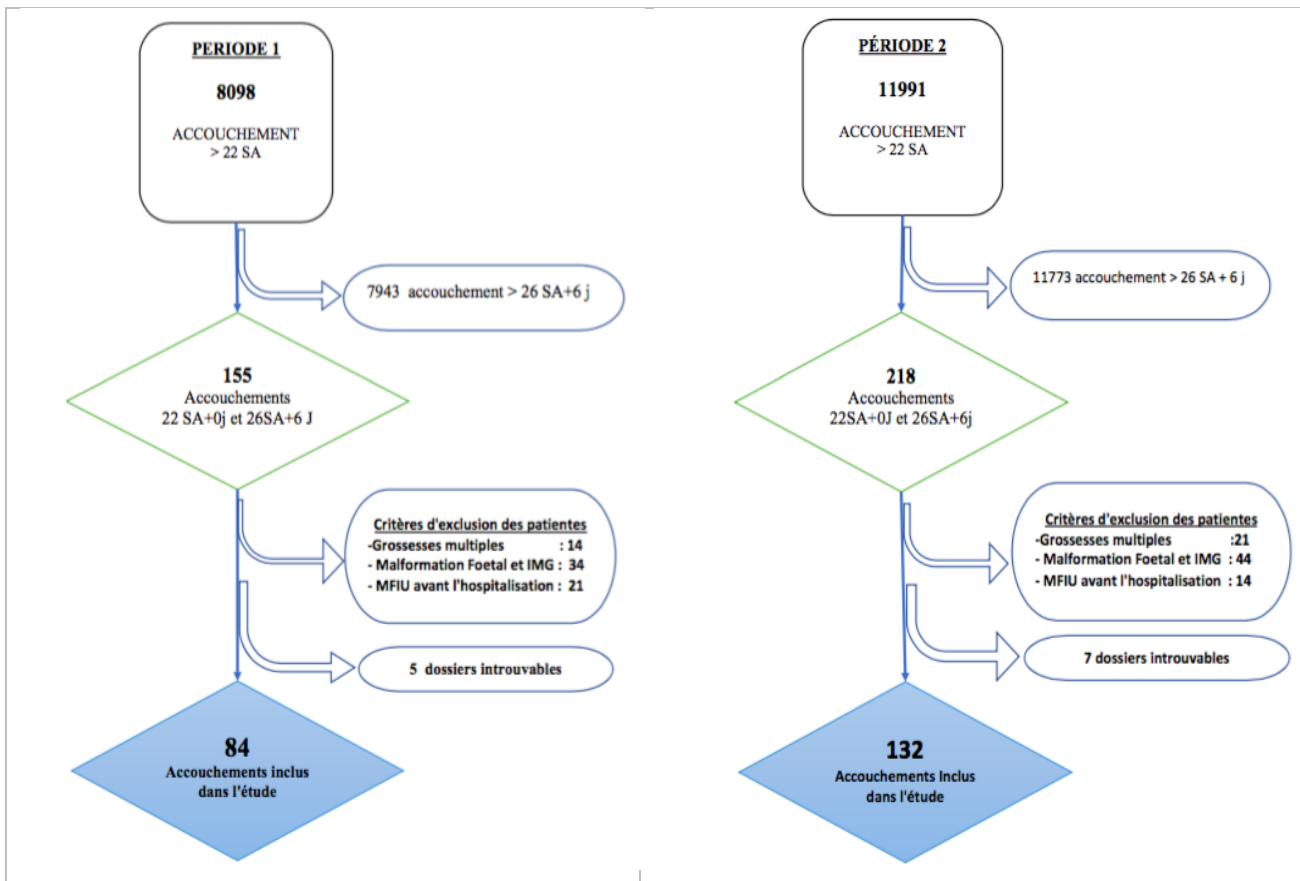


Figure 1 : Diagramme d'inclusion en période 1 et en période 2

Les caractéristiques de la population étudiée ont été présentées dans le tableau I.

Tableau I : Comparaison des caractéristiques générales des patientes des période 1 et période 2 (test du Khi² et test de Student)

	Période 1 N = 84 n(%) m ± sd	Période 2 N= 132 n(%) m ± sd	p-value
Age patientes	30,4 ± 5,73	30,8 ± 6,04	0.59 [-2.05 1.17]
Ethnie			
• France/Europe	26 (31)	38 (28,8)	0.31
• Maghreb	13 (15,5)	18(13,6)	
• Afrique	26 (31)	56 (42,42)	
• Autre	19 (22,6)	20 (15,15)	
Couverture sociale			
• SS+/-Mutuelle	31(36,9)	66 (50)	0.70
• AME ou CMU	5 (5,95)	12(9,09)	
• Aucune	2 (2,38)	6(4,54)	
• NR	46 (54,8)	48 (36,4)	
En couple	68 (81)	102 (77,3)	0.70
Situation vis-à-vis de l'emploi			
• Travail	56 (66,7)	80 (60,60)	0.70
• Sans emploi	17(20,2)	34 (25,76)	
• Chômage	3 (3,57)	4 (3,03)	
• NR	8(9,52)	14 (10,6)	
Traitement de l'infertilité	8 (9,52)	11 (8,33)	0.76
Suivi régulier au cours de la grossesse	77 (91,7)	116 (87,9)	0.35
Gestité	2,68 ±1,7	2,81 ± 1,84	0,57 [-0,62;0,34]
Parité	0,84 ± 1,25	0,93 ± 1,15	0,61 [-0,42;0,25]
Diabète	1 (1,19)	2 (1,51)	0,99
HTA	9 (10,71)	17 (12,88)	0,63

m = moyenne ; sd = standard deviation ; N=effectif total ; n= nombre

Les deux populations sont homogènes, puisqu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative sur les caractéristiques générales ($p > 0,05$).

Nous avons également comparé les caractéristiques d'hospitalisation et les caractéristiques obstétricales entre ces deux groupes (Tableau II et III).

Tableau II : Comparaison des caractéristiques d'hospitalisation entre les patientes en période 1 et en période 2 (test du χ^2 et test de Student)

	Période 1 N = 84 n(%) m ± sd	Période 2 N= 132 n(%) m ± sd	p-value
Centres			
• CHIC	29 (34,5)	28 (21,21)	0.10
• PR	36 (42,86)	68 (51,51)	
• RD	19 (22,62)	36 (27,27)	
AG à l'Hospitalisation (en jour)	170,8 ± 10,4	168,3 ± 9,3	0.078 [-0.28;5.23]
Motifs d'Hospitalisation			
• MAP	44 (52,38)	81 (61)	0,25
• RPM	29 (34,52)	53 (40,15)	0,49
• RCIU	15 (17,86)	21 (15,90)	0,70
• PE	14 (16,67)	27 (20,45)	0,49
• Eclampsie	2 (2,38)	1 (0,76)	0,69
• Métrorragies	6 (7,14)	11 (8,33)	0,75

m = moyenne ; sd = standard deviation ; N=effectif total ; n= nombre

La répartition entre les centres, l'âge gestationnel moyen à l'hospitalisation, ainsi que les motifs d'hospitalisation ne sont pas significativement différents entre les périodes 1 et 2.

Tableau III : Comparaison des caractéristiques obstétricales entre les patientes en période 1 et en période 2 (test du Khi ₂ et test de Student)

	Période 1 N = 84 n(%) m ± sd	Période 2 N= 132 n(%) m ± sd	p-value
Sexe du foetus			
• M	50 (59,5)	68 (51,51)	0,24
• F	34 (40,5)	64 (48,48)	
Présentation			
• Céphalique	41(48,80)	57 (43,18)	0,76
• Siège	37 (44,0)	63 (47,72)	
• Transverse	4 (4,76)	6 (4,54)	
• NR	2 (2,38)	6 (4,54)	
Anesthésie			
• Sans	10(11)	12(9)	0,47
• APD	42(50)	77(58)	
• Rachianesthésie	16(19)	26(19)	
• AG	13(15)	11(8,3)	
• Autre	3(3,4)	6(4,5)	
AG à la naissance			
• 22 SA	6 (7,32)	15 (11,36)	0,03
• 23 SA	8 (9,76)	18 (13,63)	
• 24 SA	19 (23,2)	28 (21,21)	
• 25 SA	16 (18,3)	41 (31,61)	
• 26 SA	35 (41,5)	30 (22,72)	
Poids de naissance (g)	694,3 ± 161,6	656.5 ± 156.6	0,094 [-6.5 ; 82.1]

m = moyenne ; sd = standard deviation ; N=effectif total ; n= nombre

La majorité des caractéristiques obstétricales, sont identiques dans les deux populations. En effet, on ne retrouve pas de différence significative concernant les modes d'anesthésie, la présentation fœtale ainsi que le sexe, ou le poids de naissance.

Néanmoins, on retrouve une distribution différente pour ce qui est de l'âge gestationnel avec une plus grande proportion d'âges gestationnels les plus petits en période 2 qu'en période 1 (p=0,03). Or, ce critère étant reconnu, en France, comme le critère majeur de décision de prise en charge active ou non des extrêmes prématurés, il peut influencer de manière importante sur nos résultats. Nous ajusterons donc nos résultats sur l'âge gestationnel à la naissance.

II/ Principaux résultats

1) La prise en charge anténatale

Le tableau IV montre l'impact de la période 1 ou 2 sur la prise en charge anténatale avant et après ajustement sur l'âge gestationnel de naissance. Le tableau V montre l'impact de la période sur les décisions de prise en charge à la naissance, avant et après ajustement sur l'âge gestationnel de naissance.

Tableau IV : Impact de la période sur la prise en charge anténatale avant et après ajustement sur l'âge gestationnel de naissance.

	Période 1 N = 84 n(%)	Période 2 N= 132 n(%)	p	OR	OR Ajusté
Transfert In-Utero	46 (55,4)	69 (52,2)	0,75	0,9[0,52 ;1,57]	
Corticothérapie Anténatale	58 (69)	93 (70)	0.83	1,07[0,59;1,94]	2.34[0.94;5.64]
Surveillance RCF Durant hospitalisation	50(63,3)	72(57,6)	0.18	0,66[0,35;1,22]	0,78[0,30 ; 2,09]
MGSO4 toute indication	6 (7,14)	14 (10,6)			
• PE/E	6 (100)	5 (35)			
• Neuroprotection	0 (0)	9 (64,3)	0.024	NC	NC

NC = Non Calculable

Tableau V : Impact de la période sur les décisions de prise en charge à la naissance avant et après ajustement sur l'âge gestationnel de naissance.

	Période 1 N = 84 n(%)	Période 2 N= 132 n(%)	p	OR	OR Ajusté
Décision de césarienne si aRCF					
• Non	36 (43,3)	67 (52,3)	0,26	NC	NC
• Oui	19 (22,9)	33 (25)			
• NR	29 (33,7)	32 (22,6)			
Décision de césarienne si aRCF					
• Oui	19 (22,9)	33 (25)	0,26	0,72[0,42 ;1,26]	0,85[0,44 ;1,65]
• Non	36(43)	67(52)			
Décision de réanimation					
• Complète ou raisonnable	39 (46,4)	78 (59.1)	0.07	1.66[0.96;2.89]	2.61[1.36;4.98]
• Pas de réanimation ou non mentionnée	45(53,6)	54(40,9)			
Décision de réanimation					
	N=54	N=116			
• Complète ou raisonnable	39(72)	78(67)	0,63	0.84[0.41;1.69]	0.77[0.30;1,96]
• Pas de réanimation	15(27)	38(32)			
Décision de prise en charge formalisée	54 (65.1)	116 (87.9)	<0.001	3,0[1,95 ;7,79]	2[2,08 ;8,60]

NC = Non Calculable

Avant ajustement, la période d'étude ne semble pas avoir d'impact sur les principaux critères de la prise en charge anténatale. Les taux de transfert in-utéro, d'administration de corticoïdes, de surveillance du RCF sont en effet comparables entre les deux périodes. Il en est de même pour les décisions de césarienne en cas d'aRCF et décisions anténatales de réanimation néonatale.

Par contre, nous pouvons noter un taux d'administration de sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice plus important en période 2 qu'en période 1. En effet, ce taux s'élève à 6,8% en période 2 alors qu'il était de 0% en période 1.

Après ajustement, le taux d'administration de corticoïdes anténataux n'est toujours pas augmenté de façon significative, mais néanmoins, à la limite de la significativité puisque l'intervalle de confiance est légèrement inférieur à 1.

Concernant les décisions anténatales de réanimation, après ajustement sur l'âge gestationnel, on observe qu'il y a plus de décision de réanimation complète ou raisonnable que de décision de ne pas réanimer ou non renseignées avec un *Odds-ratio* à 2,6. Si nous ne prenons pas en compte les données non renseignées, cette différence n'est plus significative. Ces deux résultats ne nous permettent pas de conclure car nous ne pouvons pas préjuger de ce qu'implique la non mention d'une telle décision. Il est, en outre, intéressant de noter que les décisions de prise en charge à la naissance quelles qu'elles soient, sont plus fréquemment renseignées dans les dossiers obstétricaux en période 2 qu'en période 1, et de manière très significative ($p < 0,001$).

2) Prise en charge per-partum

Tableau VI : Impact de la période sur la prise en charge fœtale et néonatale

	Période 1 N = 84 n(%)	Période 2 N= 132 n(%)	p	OR
Surveillance RCF				
Durant le travail	41 (51,3)	57 (43,5)	0.41	0,80 [0,46;1,38]
Voie d'accouchement				
• AVB	55 (65,5)	97 (73,5)	0,21	NC
• Césarienne d'indication fœtale	20 (23,8)	27 (20,5)		
• Césarienne d'indication maternelle	9 (10,7)	8 (6,1)		
Voie d'accouchement	N = 75	N=124		
• AVB	55 (73)	97 (78,2)	0,4	1,3[0,7;2,5]
• Césarienne d'indication fœtale	20 (26,7)	27 (21,8)		

NC = Non calculable

Concernant la prise en charge en salle de naissance, le RCF n'est pas plus surveillé durant le travail en période 2 qu'en période 1. Il n'y a pas de taux plus important de césarienne pour indication fœtale entre les deux périodes.

3) Issues

Tableau VII : Impact de la période sur la survie néonatale et le pronostic néonatal durant l'hospitalisation avant et après ajustement sur l'âge gestationnel de naissance, le centre et le poids de naissance.

	Période 1 N = 84 n(%)	Période 2 N= 132 n(%)	p	OR	OR ajusté sur AG/Centre/Poids de Naissance
Statut vital à la naissance					
Décès per-partum	7 (8,3)	19 (14,3)	0,38	NC	NC
Vivant	63 (75)	95 (72)			
MFIU/IMG	14(16,7)	18 (13,63)			
	n= 63	n = 95			
Réanimation à la naissance					
	57(90)	75 (79)	0.056	0,39[0,15 ;1,04]	0,65[0,19 ;2,20]
	n= 57	n=75			
Échec ou abandon de la réanimation					
	6 (10,5)	2 (2,6)	0,08	0,23(0,04 ;1,2)	0,82[0,13 ;5,08]
	N=46	N=53			
DBP sévère					
	18(39,1)	20(37,7)	0,9	0,96 [0,4-2,19]	0,80[0,33 ;1,95]
	N=50	N=64			
HIV 3-4					
	7 (14,0)	10 (15,6)	0,5	1,51 [0,48 ;4,8]	1,90[0,56 ;6,56]
	N=47	N= 64	0,39		
ECUN					
	2 (4,25)	1(1,56)		0,34[0,02 ;3,9]	0,51[0,04 ;6,08]
	N=49	N=64			
LPVK					
	3(6,12)	0 (0)	0,16	NC	NC
	N=47	N=64			
IMF					
	3(6)	13(20)	0,06	3,6[0,95 ;13,4]	4,7 [1,11 ;20,1]
	N = 84	N = 132			
Mortalité périnatale sur toutes les grossesses					
	43(51)	81(61)	0,17	1,47[0,84 ;2,58]	1[0,52;2,14]
	N=70	N=114			
Mortalité périnatale sur tous les fœtus vivant en début de W					
	27(39)	57(50)	0,09	1,7[0,92 ;3,14]	1,2 [0,57 ;2,52]
	N=63	N=95			
Mortalité périnatale Sur les naissances vivantes					
	20(31)	38(40)	0,22	1,5[0,77 ;3,01]	0,97[0,44 ;2,12]

Concernant le statut vital, la période n'a pas d'influence sur le taux de survie du nouveau-né à la naissance.

Pour ce qui est de la réanimation néonatale à la naissance, avant ajustement, il semble y avoir plus de réanimation en période 1 qu'en période 2 avec une p-value proche de la significativité (p = 0,06). L'ajustement confirme cette non significativité.

Avant et après ajustement, nous n'observons pas de diminution significative sur la survenue de pathologies sévères durant l'hospitalisation tel que : la DBP sévère, l'HIV 2-3 ou l'ECUN.

Néanmoins on retrouve significativement plus d'infection néonatale bactérienne précoce certaine en période 2 qu'en période 1 avec un risque multiplié par 4,7 après ajustement.

Concernant les décès au cours de l'hospitalisation, nous observons plus de décès en période 2 qu'en période 1 de manière non significative avant et après ajustement.

Concernant, la mortalité périnatale - qu'elle soit calculée sur toutes les grossesses ou sur la population des fœtus vivant en début de travail ou encore sur la population des enfants nés vivants - nous ne retrouvons pas de différence entre les deux périodes. La période n'a donc pas d'impact sur la mortalité périnatale dans notre étude.

On observe que la mortalité est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel.

Tableau VIII : Décision de prise en charge active et prise en charge active en fonction des centres.

	p-value	OR ajusté à l'AG
Décision de PEC active		
• CHIC - Port Royal	0,97	0,99[0,48 ;2,03]
• CHIC-Robert Debré	0,91	0,96[0,41;2,20]
Taux d'administration de corticoïdes		
• CHIC-Port Royal	0,004	3 [1,43;6,32]
• CHIC-Robert Debré	0,47	0,76[0,35;1,61]

Lorsque l'on compare la prise en charge anténatale en fonction des centres ajustés à l'âge gestationnel et en fonction de la période, on remarque que Port-Royal a augmenté de 3 fois le taux d'administration de corticoïdes par rapport au Centre Intercommunal de Créteil entre les deux périodes. Par contre, nous ne retrouvons pas de différence concernant la corticothérapie anténatale entre le Centre Intercommunal de Créteil et Robert Debré.

DISCUSSION

I/ Rappel des résultats

1) Discussion autour des trois hypothèses de recherche

Nous nous étions demandés au début de ce travail, si les publications d'EPIPAGE 2 avaient modifié notre prise en charge anténatale et postnatale vis-à-vis des extrêmes prématurés. Afin de répondre à cette question nous avons émis trois hypothèses de recherche :

Hypothèse 1 : Les publications d'EPIPAGE 2 ont eu un impact sur notre prise en charge dans un sens plus proactif. Cette hypothèse est en partie validée car nous avons mis en évidence des modifications de prise en charge en période 2 par rapport à la période 1. Elles concernent essentiellement la prise en charge anténatale qui est plus formalisée et cadrée lors de la seconde période ($p < 0.001$). On retrouve également une augmentation significative de l'administration de sulfate de magnésium ($p = 0.024$) bien que ce taux reste faible (6,8%), et une tendance à l'augmentation de l'administration de corticoïdes sans que cette variation ne soit significative (OR: 2.34 IC [0.94;5.64]). Par contre, il n'est pas retrouvé de modifications sur les autres critères de prise en charge anténatale (TIU, surveillance du RCF, décision de réanimation) ou en salle de naissance (césarienne d'indication fœtale, enregistrement du RCF, réanimation néonatale). Aussi, même s'il existe une légère amélioration de la prise en charge des extrêmes prématurés, les modifications sont moins importantes que ce qui était attendu.

Hypothèse 2 et 3: Ces modifications de prise en charge ont amélioré la survie des extrêmes prématurés en salle de naissance et au cours de l'hospitalisation. Elles ont également entraîné une diminution de la morbidité néonatale durant l'hospitalisation. Ces deux hypothèses sont invalidées, car il n'a pas été retrouvé de différence vis-à-vis du taux de survie ou du taux de morbidité entre les deux périodes. Les légères modifications observées n'ont peut-être pas été suffisantes pour entraîner une amélioration du pronostic néonatal des extrêmes prématurés.

Pour tenter de comprendre nos résultats, il est intéressant de les comparer aux données nationales. On remarque que le taux d'extrême prématurité dans ces centres est plus élevé que dans les autres maternités (1,8% et 1,9% versus 0,2-0,3%). Ce résultat n'est pas étonnant puisque nous avons

choisi comme lieux d'étude des maternités de type III. Nous avons donc plus de probabilité d'être confronté à l'extrême prématurité que dans la population générale. Or, cela peut avoir une influence sur nos résultats car il est établi que les prématurissimes pris en charge dans des structures habituées à cette population ont un meilleur pronostic. De plus, nous relevons un taux d'administration de corticoïdes à visée maturative légèrement plus important qu'au niveau national (69-70 % versus 65 % entre 22 et 26 SA) , un taux de naissances vivantes également plus élevé, (72-75% versus 48%) (24), et enfin, un taux de réanimation néonatale de 79% et 90% parmi les nouveau-nés nés vivants entre 22 et 26 SA contre 71% dans ÉPIPAGE 2 pour les mêmes termes (24). Durant la réanimation, 2,6 % à 10,5% sont décédés contre 22% dans EPIPAGE 2 (19).

Tous ces éléments nous amènent à être prudents quant à l'interprétation de nos résultats, puisque dès la période 1, nos centres semblent déjà plus proactifs qu'au niveau national avec des taux de survies sûrement surestimés. Par conséquent, on peut émettre l'hypothèse que l'importance des modifications attendues soit amoindrie dans notre étude.

De plus, pour des questions de faisabilité, nous avons choisi une première période allant du 1^{er} novembre 2010 au 31 octobre 2011. Ainsi, sur 8 mois, notre étude a été menée de manière concomitante avec EPIPAGE 2. Or, nous savons que le seul fait d'observer des pratiques peut entraîner une modification de ces pratiques. Les prises en charges des professionnels en 2011 ont donc pu être influencées par la réalisation d'EPIPAGE 2, encourageant les soignants à être plus proactifs face à l'extrême prématurité dès la période 1. Ceci expliquerait une sous-estimation des modifications de prise en charge entre les périodes 1 et 2 de notre étude.

Pour objectiver de manière plus fiable la modification de prise en charge des extrêmes prématurés avant et après EPIPAGE 2, il aurait fallu que l'on choisisse une période indépendante d'EPIPAGE 2, ce qui n'était pas envisageable puisque les dossiers antérieurs à 2010 sont archivés en dehors de Paris.

2) Autres résultats

Réanimation

À la naissance, bien que ce ne soit pas significatif, nos résultats évoquent qu'on réanime moins en période 2 qu'en période 1 (OR:0,65[0,19;2,20]). Par contre, le taux d'échec ou d'abandon de réanimation paraît moindre en période 2 qu'en période 1. On peut penser que les critères de décisions de réanimer ou non sont plus pertinents dans la seconde période. Toutefois, cela n'a eu

aucun impact sur le taux de survie.

Disparité inter-centre

L'utilisation de la corticothérapie à visée maturative diffère selon le centre étudié. Cette disparité de prise en charge établit sur un seul de nos résultats est retrouvée dans la littérature. On observe, en effet, que la prise en charge peut-être plus ou moins active selon la maternité où l'on se situe, avec des répercussions importantes sur la morbi-mortalité néonatale. Cette disparité peut-être expliquée du fait qu'il n'existe pas de consensus en France concernant la prise en charge des extrêmes prématurés.

II/ Points forts de l'étude

1) Forces liées aux centres et à l'homogénéité des deux populations.

Notre étude est multicentrique ce qui nous a permis d'avoir un échantillon de 216 patientes et de limiter les biais de sélections.

De plus, l'analyse statistique des données nous a montré que nos deux populations étaient identiques vis-à-vis des caractéristiques générales et de la majorité des caractéristiques obstétricales (âge gestationnel moyen à l'hospitalisation, motifs d'hospitalisation, modes d'anesthésie, présentation fœtale ainsi que le sexe ou le poids de naissance). Or tous ces critères ont une influence sur l'adaptation à la vie extra-utérine, l'APGAR, ainsi que sur le pronostic néonatal. L'homogénéité des deux groupes concernant ces critères était favorable à leur comparaison, sans induire de biais de confusion.

2) Analyse statistique

La réalisation ou non d'une réanimation de l'enfant est dépendante du centre de prise en charge ainsi que de l'âge gestationnel de naissance. Pour analyser l'effet de la période de prise en charge sur la décision ou non de réanimation ainsi que sur le pronostic des enfants, nous avons ajusté nos résultats par une analyse multivariée en fonction de l'âge gestationnel, des centres et des poids de naissance. Ceci nous a permis de limiter les facteurs confondants.

3) Autre biais

Le recueil des données entre les deux années et dans les trois centres s'est fait de la même manière et par la même personne. Il n'y a donc pas de biais lié à une variabilité inter-enquêteur.

III/ Biais et limite de l'étude

Au cours de l'étude et durant l'analyse des données, plusieurs éléments peuvent remettre en cause la fiabilité de nos résultats.

1) Qualité de l'échantillonnage

Faible puissance de l'échantillon

Mise à part l'utilisation du sulfate de magnésium et la traçabilité de la décision dans les dossiers, notre étude n'a pas montré de différence significative de prise en charge entre les deux périodes d'étude. Cependant, on peut retrouver dans certains cas une élévation proche de la significativité. C'est le cas, par exemple, pour l'augmentation du taux de corticoïdes qui a un *Odd-Ratio* à 2,34 et un intervalle de confiance à la limite de la significativité avec une borne inférieure légèrement en dessous de 1 (OR: 2.34 IC [0.94;5.64]). On peut évoquer, ici, un manque de puissance.

Échantillon non représentatif de l'ensemble des maternités françaises.

Notre population d'étude n'est pas représentative de la population générale puisqu'elle n'inclut que trois maternités d'Ile-de-France. Or il existe une disparité régionale et nationale des prises en charge. Cette disparité peut se retrouver à l'échelle de notre étude puisque les maternités semblent plus proactives qu'au niveau national comme évoqué précédemment.

Il faudrait augmenter le nombre de centres d'étude pour nous rapprocher des données nationales et pour pouvoir extrapoler nos résultats.

Aspect non étudié.

Un autre élément n'a pas été étudié dans ce travail et pourrait influencer sur la qualité de l'échantillonnage : les grossesses multiples. Elles représentent un aspect non négligeable de l'extrême prématurité puisque, jusqu'à récemment, on considérait que leur pronostic était moins favorable que pour une grossesse simple. Même si cette donnée a récemment été remise en cause, il peut persister que la prise en charge des grossesses multiples soit différentes de celle des

grossesses simples. Ne les incluant pas dans l'étude, il est possible que nous surestimions la survie et la survie sans morbidité des extrêmes prématurés de notre étude.

Ces arguments ne nous permettent pas de généraliser nos résultats à l'ensemble des maternités de type III en France.

2) Données manquantes

Nous avons effectué une étude rétrospective et certains dossiers inclus n'ont pas été retrouvés: 10 dossiers néonataux et 26 dossiers obstétricaux. Ces pertes diminuent la puissance de nos résultats. Pour y pallier, nous avons fait une recherche sur le logiciel DIAMM qui a permis la récupération d'informations de 14 dossiers obstétricaux. En revanche, sur les 10 dossiers néonataux aucune information n'a pu être récupérée par informatique.

3) Limite de l'étude

Notre étude a été menée uniquement dans des maternités de type III. Nous n'avons donc pas pu étudier la décision de transfert in-utéro des menaces d'accouchement prématurés entre 22 et 26 SA dans les maternités de niveau inférieur. Or, il s'agit d'un point important de la prise en charge, puisque la naissance dans un niveau inadapté est une perte de chance pour le nouveau-né.

IV/ Portée de l'étude et perspective

Même si notre étude n'est pas tout à fait représentative des pratiques françaises, elle permet une réflexion sur les améliorations possibles concernant la prise en charge de l'extrême prématurité.

1) Amélioration de la prise en charge anténatale

Sulfate de magnésium

Devant les bénéfices de cette prophylaxie, qui diminuerait la morbidité neurologique de l'enfant de 46%, on peut s'étonner du fait que seulement 6,8% des fœtus en aient bénéficié. Cela peut s'expliquer par le fait que les études montrant d'une part son innocuité à faible dose et d'autre part son efficacité vis-à-vis de la neuroprotection foetal, sont relativement récentes (32).

Son utilisation a fait l'objet de récentes recommandations (33) et sa pratique doit donc être encouragée.

La corticothérapie anténatale

Le taux d'administration de corticoïdes anténatals, qui est un critère pronostique majeur, n'a montré qu'une tendance à l'augmentation depuis EPIPAGE 2 et reste faible par rapport aux autres pays.

Afin d'améliorer ce taux, on pourrait envisager d'anticiper l'administration de la première dose de corticoïdes dès 23 SA dans le cas des menaces d'accouchement prématuré (MAP) très instables pour donner toutes les chances au fœtus d'avoir une cure complète à 24 SA. C'est ce qui est d'ailleurs recommandé au niveau Européen. Toutefois, l'effet délétère des cures répétées de corticoïdes sur le fœtus impose de ne proposer cela qu'aux MAP instables. Notons, qu'une étude contrôlée randomisée "Bétadose" est actuellement en cours pour tenter de réduire la cure de corticoïdes à une seule injection. Selon les résultats de cette étude, nos pratiques vis-à-vis de cette prophylaxie pourraient se voir totalement modifiées.

Transfert in-utéro

L'amélioration de la prise en charge des prématurés pourrait passer par la sensibilisation des soignants des centres de types I et II pour que les prises en charges soient homogènes : décision de transfert vers un type III avec une première injection de corticoïdes et sulfate de magnésium, afin d'éviter tout retard de prise en charge et perte de chance.

Toutes ces mesures préventives jouent un rôle essentiel dans l'amélioration du pronostic et doivent donc être réfléchies et encadrées.

2) Homogénéisation des pratiques

Les nouvelles publications sur les extrêmes prématurés nous apportent des pistes de réflexions concrètes pour tenter de les prendre en charge de manière plus adaptée et de façon plus homogène. Malgré ces nouvelles données on se retrouve toujours face à une très grande disparité de pratiques pour ces âges gestationnels, au niveau international mais également au niveau national (16). Azria et al, évoquent que cette grande hétérogénéité des pratiques dans le contexte de l'extrême prématurité, rend compte que le savoir médical n'est pas le seul déterminant de la pratique (34). On pourrait envisager, pour dépasser cette difficulté, de proposer un modèle qui

permettrait de réfléchir à des critères fiables en réduisant ainsi l'influence de nos convictions personnelles. Il ne s'agit pas de proposer un protocole, car cela ne serait pas en accord avec la volonté d'une prise en charge individualisée, mais d'une aide à la réflexion qui permettrait à tous les soignants concernés de réfléchir sur les mêmes critères pronostics. C'est ce qui est fait depuis 2013 dans le cadre du DHU Risques et Grossesse. Cette aide décisionnelle consiste à classer le fœtus dans une catégorie : A, B, C, ou D.

- Catégorie A : Pas de réanimation proposée et les parents ne peuvent la demander.
- Catégorie B : La réanimation est peu acceptable mais le choix des parents est respecté.
- Catégorie C : La réanimation est acceptable mais le choix des parents est respecté.
- Catégorie D: Réanimation recommandée et les parents ne peuvent refuser la décision de réanimation.

La décision de ce classement doit se faire en collégialité et prendre en compte tous les critères pronostiques retrouvés à travers les diverses études (l'âge gestationnel, l'estimation de poids fœtal par une échographie du jour, les dopplers ombilicaux, l'ethnie maternelle, le sexe fœtal, la corticothérapie, les risques infectieux, la présence d'une pathologie intercurrente, l'enregistrement du RCF). En fonction de ce classement, l'information donnée aux parents et la proposition de prise en charge sera beaucoup plus individualisée et adaptée à la situation que si l'on ne se base que sur l'âge gestationnel. Il persiste une zone grise qui correspond ici aux catégories B et C. Cette classification permettrait de réduire les disparités de prise en charge et d'apporter une cohérence à nos pratiques.

3) Importance de la décision collégiale.

Dans le contexte de la prématurité, l'importance d'une réflexion inter-disciplinaire entre obstétriciens, pédiatres et sages-femmes paraît capitale pour plusieurs raisons:

La première est que nous sommes à la frontière entre deux spécialités, avec une prise en charge anténatale qui concerne un fœtus sous la responsabilité de l'obstétricien, et une prise en charge postnatale avec un nouveau-né sous la responsabilité du pédiatre. La nécessité d'une prise en charge homogène et cohérente implique donc de concilier ces deux spécialités pour assurer une continuité entre la prise en charge anténatale, postnatale et vis-à-vis des parents. Communication et concertation semblent être des conditions nécessaires à la production d'une décision adaptée.

La seconde, car il s'agit d'un sujet qui soulèvent de nombreux problèmes éthiques où la

subjectivité et les convictions personnelles peuvent faire irruption dans la décision. La réflexion collective permet de limiter les erreurs personnelles dans l'analyse et reste plus favorable à la production de la décision la plus juste et objective (35).

L'implication de la sage-femme dans ces discussions et réflexions semble essentielle. Même si ces sujets n'entrent pas, à priori, dans ses domaines de compétences, il persiste que cette profession se situe à l'interface des deux spécialités et qu'elles sont, de ce fait, des interlocutrices privilégiées auprès des parents. Cela implique que leurs connaissances soient précises et mises à jour pour assurer une information fiable sur les données épidémiologiques, les risques de complications et de séquelles.

D'un point de vue plus technique, le fait qu'elles soient les premières à prendre en charge ces nouveau-nés leur confèrent également cette responsabilité. Responsabilité d'autant plus grande en maternité de types I ou II où le pédiatre n'est pas toujours sur place.

4) Choix de la politique française et ouverture vers les pratiques internationales.

Selon Janvier et Mercurio, les recommandations concernant la prise en charge des prématurissimes sont généralement basées sur deux paramètres : le taux de survie et taux de survie sans morbidité au niveau national (36). Ainsi le seuil de non intervention avant 24 SA, en France, est en partie basé sur les résultats d'EPIPAGE 1 qui ne rapportait aucun survivant pour ces termes. Or, s'il n'était reporté aucun survivant c'est, en partie, qu'aucune réanimation n'était entreprise pour ces termes (24). Si nous observons le taux de survie dans d'autres pays, à 23 SA par exemple, ces taux ne sont pas nuls : aux États-Unis 26%, en Suède 52%, et au Japon 54% (21) (22) (23).

Pour avoir une réelle notion de l'extrême prématurité il semble important de prendre toutes les données disponibles en considération. Le code de déontologie médicale rappelle, par ailleurs, que: « toute décision médicale doit être prise en application des données actuelles de la science » (37).

CONCLUSION

Cinq ans après les premières publications d'EPIPAGE 2, il apparaît que l'extrême prématurité est au coeur d'une réflexion éthique et médicale d'un grand nombre de professionnels de la périnatalité. EPIPAGE 2 a mis en évidence le fait que la France a des taux de survie à la naissance et des taux de survie sans morbidité, plus faibles que dans d'autres pays développés. On apprend également, à la lecture de ces publications, que le pronostic neurocomportemental des prématurissimes est comparable à celui des prématurés de 26 à 28 SA. Il apparaît enfin que les choix de prise en charge étant fondés sur nos seuls résultats nationaux, les perspectives d'amélioration s'en trouvent limitées par le fait même.

L'ensemble de ces données incite donc à reconsidérer notre perception actuelle des extrêmes prématurés et à remettre en cause nos pratiques. Qu'en est-il ?

On a montré qu'EPIPAGE 2 a permis de mieux cadrer la prise en charge en anténatale des situations à risque d'accouchement prématuré. Même si l'on doit noter que ces changements n'ont pas eu de réel impact sur le pronostic néonatal.

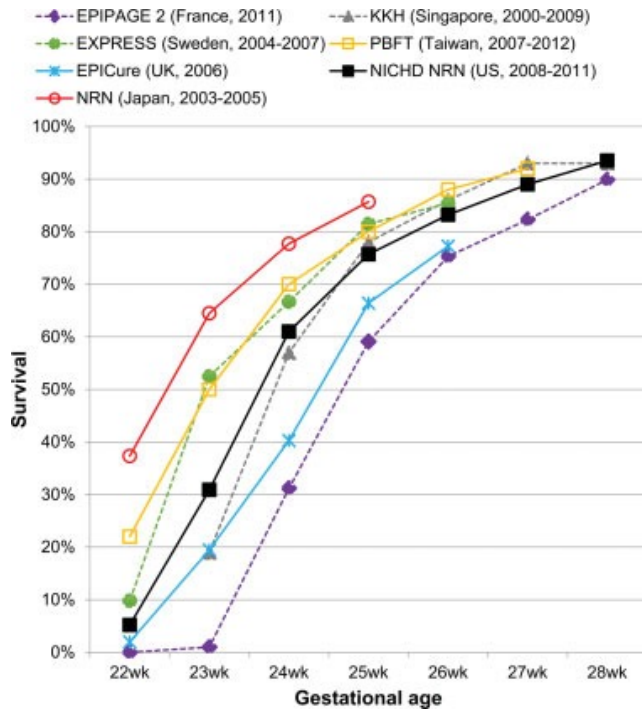
Notre étude aura néanmoins permis de cibler les améliorations possibles de prise en charge : prophylaxie par sulfate de magnésium et corticoïdes anténataux (dont les taux restent faibles) et surtout de la nécessité d'une homogénéisation des pratiques dans la prise en charge. Sur ce dernier point, il apparaît qu'au sein d'une même région (Ile-de-France) existent des disparités importantes de prise en charge et donc de pronostic ; ce qui interroge sur le principe d'égalité d'accès aux soins.

C'est d'ailleurs dans cette optique qu'a été créé un groupe de réflexion national piloté par P.-Y Ancel, réunissant obstétriciens, pédiatres, épidémiologistes, sages-femmes et usagers, en vue d'une harmonisation des pratiques.

C'est en effet dans la voie d'un approfondissement de cette réflexion et d'une meilleure connaissance des données épidémiologiques et statistiques internationales que l'on peut envisager, comme le préconise le groupe responsable d'EPIPAGE 2, de « reconsidérer notre vision de l'extrême prématurité ».

ANNEXES

ANNEXE I : Pourcentage de survie par rapport à l'âge gestationnel à partir de plusieurs cohortes (38).



ANNEXE II : Grille de recueil

RECUEIL DE DONNÉES

Inclusion: Accouchement à un terme entre **22 SA+ 0 j et 26 SA +6 j** (inborn) quelles que soient les pathologies intercurrentes à la grossesse et l'issue de l'accouchement.

Inclusion de MFIU et IMG (hors malformations)

Exclusion : IMG pour malformation, MFIU avant hospitalisation Grossesses multiples.

Périodes d'inclusion :

Période 2011 : 1^{er} novembre 2010 – 31 Octobre 2011

Période 2015 : 1^{er} novembre 2015 – 31 Octobre 2016

Variables étudiés

1) Caractéristique de la mère

- Age de la mère à l'accouchement
- Origine géographique
- Couverture sociale
- En couple ou non
- Situation vis-à-vis de l'emploi
- Gestité
- Parité
- Suivi régulier au cours de la grossesse
- Traitement de l'infertilité
- ATCD médicaux

2) PEC anténatale

- AG au moment de la dernière hospitalisation menant à l'accouchement
- Causes principales de l'hospitalisation
 - MAP (non= 0 ; oui = 1)
 - RPM avant terme (non= 0 ; oui = 1)
 - RCIU (non = 0 ; oui = 1)
 - PE (non = 0 ; oui = 1)
 - Autre (non = 0 ; oui = 1)
- Sexe de l'enfant (0 = masculin ; 1 = féminin)
- Pour cet enfant, y a-t-il eu discussion d'IMG, de limitation ou d'arrêt des thérapeutiques active devant se dérouler **pendant la grossesse ou lors de l'hospitalisation**
 - Motif(s) ayant mené à la discussion
 - MAP (non= 0 ; oui = 1)
 - RPM avant terme (non= 0 ; oui = 1)

- RCIU (non = 0 ; oui = 1)
- Causes maternelles : non = 0 ; oui = 1
 - Si oui, prééclampsie : non = 0 ; oui = 1
- Autre
- PEC anténatal
 - Surveillance par enregistrement du RCF en GHR et pendant le W (non= 0 ; oui = 1)
 - Extraction par césarienne envisagée si aRCF (non= 0 ; oui = 1 ; 2 = non précisé)
 - Corticothérapie à visée maturative (0= non ; 1 = oui)
 - Nombre d'injection :
 - Non faite ou incomplète car W trop rapide (0 = non ; 1 = oui)
 - AG lors de la première injection
 - Administration anténatale de Sulfate de Magnésium au cours de la dernière hospitalisation (0= non ; 1 = oui)
 - Si oui, indication (1 = Prééclampsie ; 2 = Neuroprotection ; 3= autre)
- Pour toutes ces décisions, la situation a-t-elle débouché sur une MFIU (non= 0 ; oui = 1)
- Si oui, AG de la MFIU
- À la suite des discussions anténatales y a-t-il eu une décision portant sur la PEC pédiatrique à la naissance (non= 0 ; oui = 1)
- Si oui, Options de PEC
 - 1 – Offrir une réanimation complète
 - 2 – Ne pas réanimer quel que soit l'état à la naissance
 - 3 – Réanimer selon l'état de l'enfant à la naissance ou « réanimation raisonnable »
 - 4 – Faire ou débiter soins palliatifs ou soins de confort en SDN
- TIU d'un autre établissement (0 : non ; 1 : oui)

3) Accouchement

- AG à la naissanceSA +.....J
- Poids de naissance
- Présentation fœtale (0 : Céphalique ; 1 : Siège ; 2 : Transverse)
- Statut vital de l'enfant (1 : mort-né ; 2 : né vivant ; 3 MFIU)
- pH apgar à 1/3 et 5 min
- Mode d'accouchement (AVB ; Césarienne pour cause fœtale, césarienne pour cause maternelle)
- Anesthésie

4) PEC du nné en SDN

- Des thérapeutiques actives de réanimation ont-elles été entreprises en SDN ?
(0 = non, 1 = oui)
- Issue de la PEC ped

5) Morbidité et mortalité hospitalière

- Pathologie au cours de l'hospitalisation en néonatalogie (dans les 28 jours)
 - MMH (0 = non ; 1 = oui)
 - DBP (0 = non ; 1 = oui)
 - LPV (0 = non ; 1 = oui)
 - HIV 3 ou 4 (0 = non ; 1 = oui)
 - ECUN (0 = non ; 1 = oui)
 - IMF certaine (0 = non ; 1 = oui)
 - Sepsis (0 = non ; 1 = oui)
 - Autre : préciser (0 = non ; 1 = oui)

- Décès du nouveau-né durant l'hospitalisation (0= non ; 1 = oui)
 - Si oui, l'âge du décès

GLOSSAIRE

aRCF : Anomalie du rythme cardiaque fœtal

AVB : Accouchement voie basse

BMJ : British Medical Journal

CHIC : Centre hospitalier intercommunal de Créteil

DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire

ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante

HIV : Hémorragie intra-ventriculaire

HTA : Hypertension artérielle

IMG : Interruption médicale de grossesse

LPVK : Leucomalacie péri-ventriculaire kystique

NICHD : National Institute of Child Health and Human Development

MAP : Menace d'accouchement prématuré

MFIU : Mort foetale in-utéro

MGSO₄: Sulfate de Magnésium

MMH : Maladie des membranes hyalines

NR : Non renseigné

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds-Ratio

PE : Pré-éclampsie

PEC : Prise en charge

PR: Port-Royal

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

RD: Robert Debré

RPM : Rupture prématuré des membranes

SA : Semaines d'Aménorrhées

TIU : Transfert in-utéro

BIBLIOGRAPHIE

1. Ancel P-Y, Torchin H, Jarreau P-H, Goffinet F. Épidémiologie de la prématurité : prevalence, evolution devenir des enfants. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* oct 2015;44(8):723-31.
2. V. Lacroze. Prématurité: définitions, épidémiologie, étiopathogénie, organisation des soins. *J Pédiatrie Puériculture.* Février 2015;28(1):47-55.
3. Moriette G, Rameix S, Azria E, Fournié A, Andrini P, Caeymaex L, et al. Naissances très prématurées : dilemmes et propositions de prise en charge. Première partie : pronostic des naissances avant 28 semaines, identification d'une zone « grise ». *Arch Pédiatrie.* mai 2010;17(5):518-26.
4. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, Dehan M, André M, Burguet A, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mars 2004;89(2):F139-144.
5. Organisation mondiale de la Santé. Recommandation de l'OMS sur les interventions visant à améliorer l'issue des naissances prématurées. 2015 Août p. 1-8.
6. Zupan-Simunek V. Conséquences neurologiques de la prématurité. *Rev Prat.* mars 2012;62(3):371-6.
7. Robert D, Brown J, Medley N, Daziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3.
8. Berger TM, Bernet V, El Alama S, Fauchère J-C, Hösli I, Irion O, et al. Perinatal care at the limit of viability between 22 and 26 completed weeks of gestation in Switzerland. 2011 revision of the Swiss recommendations. *Swiss Med Wkly.* 2011;141:w13280.
9. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, et al. A Randomized, Controlled Trial of Magnesium Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy. *N Engl J Med.* 28 août 2008;359(9):895-905.
10. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* août 2009;114(2 Pt 1):354-64.
11. Mottet N, Riethmuller D. Mode d'accouchement en cas de prématurité spontanée. *Obstet Gynecol.* Octobre 2016. 45(10):1434-45.
12. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Lusky A, Reichman B, Israel Neonatal Network. The relationship between delivery mode and mortality in very low birthweight singleton vertex-presenting infants. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* déc 2004;111(12):1365-71.

13. Wylie BJ, Davidson LL, Batra M, Reed SD. Method of delivery and neonatal outcome in very low-birthweight vertex-presenting fetuses. *Am J Obstet Gynecol.* juin 2008;198(6):640.e1-7; discussion e1-4.
14. Eslier M, Lemonnier M, Koné M, Roumieux S, Dreyfus M. Pronostic obstétrical après un antécédent de césarienne réalisée avant 28 semaines d'aménorrhée – étude cas-témoins. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* nov 2016;45(9):1144-50.
15. Baeza C, Mottet N, Coppola C, Desmarests M, Ramanah R, Riethmuller D. Pronostic obstétrical des patientes présentant un antécédent de césarienne réalisée avant 32 semaines d'aménorrhée. *Gynecol Obstet* 28 oct 2016;44:629-35.
16. Gallagher K, Martin J, Keller M, Marlow N. European variation in decision-making and parental involvement during preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 2014;99(3):F245-249.
17. Guillén Ú, Weiss EM, Munson D, Maton P, Jefferies A, Norman M, et al. Guidelines for the Management of Extremely Premature Deliveries: A Systematic Review. *Pediatrics.* août 2015;136(2):343-50.
18. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al. The EPIBEL Study: Outcomes to Discharge From Hospital for Extremely Preterm Infants in Belgium. *Pediatrics.* 1 sept 2004;114(3):663-75.
19. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* mars 2015;169(3):230-8.
20. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ.* 2012;345:e7976.
21. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive Care for Extreme Prematurity — Moving Beyond Gestational Age. *N Engl J Med.* 17 avr 2008;358(16):1672-81.
22. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 3 juin 2009;301(21):2225-33.
23. Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T, et al. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics.* févr 2009;123(2):445-50.
24. Perlberg J, Ancel PY, Khoshnood B, Durox M, Boileau P, Garel M, et al. Delivery room management of extremely preterm infants: the EPIPAGE-2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* sept 2016;101(5):F384-390.

25. Moore GP, Lemyre B, Barrowman N, Daboval T. Neurodevelopmental outcomes at 4 to 8 years of children born at 22 to 25 weeks' gestational age: a meta-analysis. *JAMA Pediatr.* oct 2013;167(10):967-74.
26. De Groote I, Vanhaesebrouck P, Bruneel E, Dom L, Durein I, Hasaerts D, et al. Outcome at 3 years of age in a Population-Based Cohort of extremely preterm infants. *Obstet Gynecol.* oct 2007;110(4):855-64.
27. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *The Lancet.* mars 2008;371(9615):813-20.
28. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ.* 4 déc 2012;345:e7961.
29. Serenius F, Källén K, Blennow M, Ewald U, Fellman V, Holmström G, et al. Neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants at 2.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* 1 mai 2013;309(17):1810-20.
30. Winer N, Flamant C. Prématurité inférieure à 26 SA: quelle prise en charge. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* oct 2015;44(8):732-40.
31. Forcada-Guex M, Pierrehumbert B, Borghini A, Moessinger A, Muller-Nix C. Early dyadic patterns of mother-infant interactions and outcomes of prematurity at 18 months. *Pediatrics.* juill 2006;118(1):e107-114.
32. Azria E, Tsatsaris V, Goffinet F, Kayem G, Mignon A, Cabrol D. Le sulfate de magnésium en obstétrique : données actuelles. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2004;33:510-17.
33. Marret S, Ancel P-Y. Protection cérébrale de l'enfant né prématuré par le sulfate de magnésium. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 12 juin 2016;45(10):1418-33.
34. Azria E, Tsatsaris V, Moriette G, Hirsch E, Schmitz T, Cabrol D, et al. Comment décider avec justesse, justice et équité? Réflexion sur la décision en situation d'extrême prématurité. Première partie: problématique de la décision dans le contexte de la prématurité extrême. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2007;36:238-44.
35. Azria E, Tsatsaris V, Moriette G, Hirsch E, Schmitz T, Cabrol D, et al. Comment décider avec justesse, justice et équité? Réflexion sur la décision en situation d'extrême prématurité. Deuxième partie: comment tendre vers une décision optimale? Définition des condition d'exercice de la décision. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2007;36:245-52.
36. Janvier A, Mercurio MR. Saving vs creating: perceptions of intensive care at different ages and the potential for injustice. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* mai 2013;33(5):333-5.

37. Ministère de la santé publique et de l'assurance maladie. Décret 95-1000 du 6 septembre 1995, in Code de déontologie médicale. In 1995. p. 133305-10.
38. Patel RM. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. Am J Perinatol. févr 2016;33(3):318-28.