HAL
open science

Étude épidémiologique de la grande prématurité au CHU de Rouen : comparaison des années 2000, 2005, 2010 et 2015

Caroline Voisin

To cite this version:

Caroline Voisin. Étude épidémiologique de la grande prématurité au CHU de Rouen : comparaison des années 2000, 2005, 2010 et 2015. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01683966

HAL Id: dumas-01683966

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01683966

Submitted on 15 Jan 2018

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.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2017 N°

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Par

Caroline VOISIN

Née le 22 mars 1987 à Evreux (27)

Présentée et soutenue publiquement le4 septembre 2017

Étude épidémiologique de la grande prématurité au CHU de Rouen : Comparaison des années 2000, 2005, 2010 et 2015

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Stéphane MARRET

DIRECTRICE DE THÈSE : Madame le Docteur Lénaïg ABILY-DONVAL

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

ANNEE 2017 N°

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

Par

Caroline VOISIN

Née le 22 mars 1987 à Evreux (27)

Présentée et soutenue publiquement le4 septembre 2017

Étude épidémiologique de la grande prématurité au CHU de Rouen : Comparaison des années 2000, 2005, 2010 et 2015

PRÉSIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Stéphane MARRET

DIRECTRICE DE THÈSE : Madame le Docteur Lénaïg ABILY-DONVAL

ANNEE UNIVERSITAIRE 2016 - 2017

U.F.R. DE MEDECINE ET DE-PHARMACIE DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESSEURS : **Professeur Michel GUERBET**

Professeur Benoit VEBER

Professeur Pascal JOLY

Professeur Stéphane MARRET

I - **MEDECINE**

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric **ANSELME**	HCN	Cardiologie
Mme Isabelle **AUQUIT AUCKBUR**	HCN	Chirurgie plastique
Mr Fabrice **BAUER**	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya **BEKRI**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal **BENHAMOU**	HCN	Médecine interne
Mr Jacques **BENICHOU**	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mr Olivier **BOYER**	UFR	Immunologie
Mr François **CARON**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe **CHASSAGNE** *(détachement)*	HCN	Médecine interne (gériatrie) – Détachement
Mr Vincent **COMPERE**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas **CORNU**	HCN	Urologie
Mr Antoine **CUVELIER**	HB	Pneumologie
Mr Pierre **CZERNICHOW** *(surnombre)*	HCH	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Nicolas **DACHER**	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan **DARMONI**	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre **DECHELOTTE**	HCN	Nutrition
Mr Stéphane **DERREY**	HCN	Neurochirurgie

Mr Frédéric **DI FIORE**	CB	Cancérologie
Mr Fabien **DOGUET**	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean **DOUCET**	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard **DUBRAY**	CB	Radiothérapie
Mr Philippe **DUCROTTE**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
Mr Frank **DUJARDIN**	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice **DUPARC**	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric **DURAND**	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand **DUREUIL**	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène **ELTCHANINOFF**	HCN	Cardiologie
Mr Thierry **FREBOURG**	UFR	Génétique
Mr Pierre **FREGER**	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François **GEHANNO**	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel **GERARDIN**	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille **GERARDIN**	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel **GODIN** *(surnombre)*	HB	Néphrologie
M. Guillaume **GOURCEROL**	HCN	Physiologie
Mr Dominique **GUERROT**	HCN	Néphrologie
Mr Olivier **GUILLIN**	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier **HANNEQUIN**	HCN	Neurologie
Mr Fabrice **JARDIN**	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie **JOLY**	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal **JOLY**	HCN	Dermato - Vénéréologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël **LECHEVALLIER**	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé **LEFEBVRE**	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry **LEQUERRE**	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie **LEROI**	HCN	Physiologie
Mr Hervé **LEVESQUE**	HB	Médecine interne
Mme Agnès **LIARD-ZMUDA**	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves **LITZLER**	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand **MACE**	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David **MALTETE**	HCN	Neurologie
Mr Christophe **MARGUET**	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle **MARIE**	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul **MARIE**	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc **MARPEAU**	HCN	Gynécologie - Obstétrique

Mr Stéphane **MARRET**	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique **MERLE**	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre **MICHEL**	HCN	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET**	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François **MUIR** *(surnombre)*	HB	Pneumologie
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
Mr Philippe **MUSETTE**	HCN	Dermatologie - Vénéréologie
Mr Christophe **PEILLON**	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian **PFISTER**	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe **PLANTIER**	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier **PLISSONNIER**	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan **PREVOST**	HCN	Endocrinologie
Mr Bernard **PROUST**	HCN	Médecine légale
Mr Jean-Christophe **RICHARD** *(détachement)*	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent **RICHARD**	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie **RIVES**	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace **ROMAN**	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
Mme Céline **SAVOYE–COLLET**	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale **SCHNEIDER**	HCN	Pédiatrie
Mr Michel **SCOTTE**	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne **TAMION**	HCN	Thérapeutique
Mr Luc **THIBERVILLE**	HCN	Pneumologie
Mr Christian **THUILLEZ** *(surnombre)*	HB	Pharmacologie
Mr Hervé **TILLY**	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques **TUECH**	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre **VANNIER** *(surnombre)*	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît **VEBER**	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre **VERA**	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric **VERIN**	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric **VERSPYCK**	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier **VITTECOQ**	HB	Rhumatologie
Mr Jacques **WEBER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle **BARBIER-FREBOURG**	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole **BRASSE LAGNEL**	HCN	Biochimie
Mme Valérie **BRIDOUX HUYBRECHTS**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard **BUCHONNET**	HCN	Hématologie
Mme Mireille **CASTANET**	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie **CHASTAN**	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie **CLAEYSSENS**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
Mr Manuel **ETIENNE**	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge **JACQUOT**	UFR	Immunologie
Mr Joël **LADNER**	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste **LATOUCHE**	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas **MOUREZ**	HCN	Virologie
Mme Muriel **QUILLARD**	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia **ROLLIN**	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mme Pascale **SAUGIER-VEBER**	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mme Dominique **LANIEZ**	UFR	Anglais – retraite 01/10/2016
Mr Thierry **WABLE**	UFR	Communication

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile **BARBOT**	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy **BELLIEN** (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric **BOUNOURE**	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam **CHAGRAOUI**	Physiologie
Mme Camille **CHARBONNIER (LE CLEZIO)**	Statistiques
Mme Elizabeth **CHOSSON**	Botanique
Mme Marie Catherine **CONCE-CHEMTOB**	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile **CORBIERE**	Biochimie
Mr Eric **DITTMAR**	Biophysique
Mme Nathalie **DOURMAP**	Pharmacologie
Mme Isabelle **DUBUC**	Pharmacologie
Mme Dominique **DUTERTE- BOUCHER**	Pharmacologie
Mr Abdelhakim **ELOMRI**	Pharmacognosie

Mr François **ESTOUR**	Chimie Organique
Mr Gilles **GARGALA** (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL **GHARBI-HAMZA**	Chimie analytique
Mme Marie-Laure **GROULT**	Botanique
Mr Hervé **HUE**	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia **LE GOFF**	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
Mme Sabine **MENAGER**	Chimie organique
Mme Tiphaine **ROGEZ-FLORENT**	Chimie analytique
Mr Mohamed **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Malika **SKIBA**	Pharmacie galénique
Mme Christine **THARASSE**	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric **ZIEGLER**	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

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

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**	Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine **DAHYOT**	Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mr Souleymane **ABDOUL-AZIZE**	Biochimie
Mme Hanane **GASMI**	Galénique
Mme Caroline **LAUGEL**	Chimie organique
Mr Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

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

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR

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

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**	UFR	Médecine Générale
Mme Elisabeth **MAUVIARD**	UFR	Médecine générale
Mr Philippe **NGUYEN THANH**	UFR	Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

Mr Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
Mr Emmanuel **HAZARD**	UFR	Médecine Générale
Mme Lucile **PELLERIN**	UFR	Médecine générale
Mme Yveline **SEVRIN**	UFR	Médecine générale
Mme Marie Thérèse **THUEUX**	UFR	Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil **ADRIOUCH** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle **BOUGEARD-DENOYELLE** (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079**)**
Mme Carine **CLEREN** (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain **FRAINEAU** (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline **GAILDRAT** (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas **GUEROUT** (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel **LETELLIER** (med)	Physiologie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

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

HCN - Hôpital Charles Nicolle	*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*
CB - Centre Henri Becquerel	*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*
CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation	*SJ – Saint Julien Rouen*

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

A Monsieur le Professeur Stéphane MARRET,

Merci,

Pour la qualité de votre enseignement et le partage de vos connaissances,

Pour m'avoir permis de réaliser cette année de master 2 au sein de votre laboratoire de recherche,

Pour vos qualités humaines et vos réflexions éthiques,

Pour la confiance que vous m'accordez,

Et pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Laurent STORME

Merci,

De m'avoir accueillie dans votre service de Réanimation Néonatale pendant 6 mois,

Pour la qualité et la rigueur de votre enseignement au lit du malade,

Pour votre disponibilité et votre conception passionnée de la néonatalogie,

Pour le partage de vos connaissances et votre expérience,

Et d'avoir accepté et de me faire l'honneur de juger mon travail de thèse

A Monsieur le Professeur MARPEAU,

Merci,

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

Pour vos staffs animés lorsque j’étais en stage d’externe.

Au Docteur Lénaïg ABILY-DONVAL,

Chère Léna,

Merci,

Pour ta gentillesse et ta bonne humeur permanentes,

La qualité et la précision de ton enseignement,

Ton souci du détail,

Ta disponibilité et tout ce précieux temps que tu as consacré afin de me guider dans la réalisation de ce travail,

Merci pour tout.

Aux personnes qui ont marqué ma formation,

Aux équipes de pédiatrie et néonatalogie dieppoises et havraises où j'ai effectué mes premiers pas d'interne en Pédiatrie, merci pour votre soutien et vos précieux conseils

A l'équipe d'onco-hémato-pédiatrie, merci pour votre formation, et surtout pour ce stage inoubliable.

Aux chefs de néonatalogie :

- A Caroline L : merci à toi pour ta gentillesse, ton soutien et tes références humoristiques,
- A Alexandra C : merci pour ta disponibilité, ton soucis du détail et ta bonne humeur,
- A Stéphanie T : Nous ne nous sommes pas cotoyées en néonat mais rattrapées sur les gardes. Merci pour ton enseignement et ta gentillesse,
- A Gaëlle Pinto-Cardoso : merci de m'avoir guidée lors de mes premiers pas en néonat verte, merci pour ta patience et ta bonne humeur,
- A Didier P : merci pour votre enseignement et votre humour,
- A Stéphane Rondeau : merci pour ton calme en toutes circonstances et nos discussions de voyages à l'autre bout du monde.

Aux chefs de réanimation néonatale et pédiatrique :

A Sophie G : merci pour ton enseignement, le partage de ton expérience à travers ton petit carnet et de tes connaissances,

A Aurélie L : merci pour ta gentillesse, pour tes précieux conseils et tes courbes de poids !!

A Thierry B : merci pour votre enseignement et le partage de vos connaissances, nos discussions enrichissantes et votre enseignement de l'échographie cardiaque (à l'envers !)

Aux chefs de cliniques :

A Lise : merci à toi pour ta bonne humeur quotidienne et ta formation

A Gaelle DV : merci pour ta gentillesse, ta patience et ton soutien

A toute l'équipe paramédicale de néonatalogie et réanimation

Aux secrétaires : Sylvie, Sabine et Patricia, merci pour leur gentillesse et leur souci du détail.

Aux chefs de Pédiatrie

A Clémentine D : pour ta disponibilité, ton écoute et ta bienveillance

A Isabelle M : pour tous ces moments partagés en médecine 5, apprendre à tes côtés c'était top.

A mes co-internes :

Merci à Jean et Romain, co-internes de choc à Dieppe,

Merci à Marie et Guillaume, pour ce super semestre d'onco, sans vous rien n'aurait été pareil,

A Aline, à la fois coloc et co-interne, merci pour ta bonne humeur, ta spontanéité, ton écoute et toutes tes robes…

A Marie B, 6 semaines en verte, c'est court mais intense. Merci pour tout,

A Aïcha, merci pour tous ces fous rires, ces discussions enrichissantes. Ne change rien !!

A Lucile, mon rayon de soleil de réa et ma référence en chaussures,

A Caroline DV, pour ces longues heures passées à faire notre recueil, merci pour ta gentilesse et ta disponibilité

Et tous les autres…

Aux personnes qui ont marqué mon master 2 :

A Bruno G : pour son accueil au sein de son laboratoire

A Carine et Isabelle, pour m'avoir guidée et soutenue lors de mes premiers pas en recherche fondamentale.

A Bérénice, pour toutes ses heures passées à la paillasse, à l'animalerie ou derrière notre ordinateur. Merci pour ta patience et ta bonne humeur !!!

Aux lillois

Merci pour votre accueil chaleureux

Votre bonne humeur

A mes co-internes de choc : Vaïté, Floriane et Kévin, merci pour votre enthousiasme et merci de rigoler de mes blagues

Aux chefs de cliniques : Dori, Sophie, Emilie, Cerise et Marie, merci les filles pour tous ces moments partagés

Aux PH :

- merci à Florence et Damien pour votre bonne humeur,
- merci à Séb pour ta disponibilité même si tes téléphones sonnent, ta patience lors de l'enseignement des échos, tes références bibliographiques aux études de l'équipe de Montpellier et tes super retournements de pancarte lors du tour du midi

Sans oublier Anne, Antoine, Laurence, Abdel et Ayoub.

Merci aux «pupus» et tout particulièrement à Nadia et Ingrid.

Et oui, ce n'est pas un mythe, on pleure quand on quitte Lille…

A mes amis,
Merci

A Aymeric, merci pour ton écoute, tous ces moments d'amitié inoubliables, j'aurais tant aimé qu'il y'en ait pleins d'autres. Tu nous manques.

A Clém, pour notre amitié qui m'est si chère, merci pour ton soutien et ta franchise. La vie à Rouen aurait été différente et n'est plus la même sans toi…Merci pour tout, Routarde de choc !!

A Julie, merci pour tous ces super moments partagés depuis la P1, la vie serait beaucoup plus terne sans toi et toutes tes aventures. Merci pour ton écoute. Vivement notre prochain périple…

A Roro, pour ces aventures à l'autre bout du monde, et ton précieux soutien lors de la D4. Merci pour tout.

A Arthur, tu es Ma Référence en matière de blagues.

A Nico, pour tous ces super moments depuis le début de la fac et tes nouvelles idées qui fusent chaque jour… surtout ne change rien..

A Sophie L, pour ta douceur, ta spontanéité et nos sous colles où il fallait répartir les items !!! Je n'oublierai jamais ton soutien et ton réconfort dans les moments difficiles. Merci pour tout.

A Pauline et Charles, mes amis cousins, merci pour tous ces grands moments partagés, à Prague, à Rouen en passant par le Sénégal... Merci pour votre soutien depuis les bancs de la P1 en mode «keep smiling». Merci à toi Jules, pour tes sourires lors de nos petits déj post-gardes lilloises.

A Manue, chef et amie de choc, merci pour ton soutien et ton écoute. Je sais que je peux compter sur toi jusqu'aux points de suture !!

A Marie LR, pour ce stage d'onco-hémato, ta sensibilité, ton écoute, ta maîtrise parfaite de l'anglais et toutes tes petites cartes qui arrivent dans ma boîte aux lettres, ne change rien, tu es au top...

A Marie Cot, merci pour ta joie de vivre, ta spontanéité et ton soutien. Trois mois de coloc, c'est court mais intense, dire qu'on aurait pu ne pas se rencontrer !! Quelle est la destination de notre prochaine chevauchée ?

A Mimi, Valère et Augustine, merci pour tous ces chaleureux moments passés à vos côtés.

A Zezette, pour tes petites attentions, ces moments simples et authentiques, ce n'est pas commun d'avoir une amie avec qui on parle du BOLHARD.

A Charles, pour nos longues discussions, pour nos excursions à l'autre bout du monde et ton accueil chaleureux rue de Metz pendant le M2.

A Clara, « we did dit !!!! », la rue des arsins c'était top. Merci pour tous ces petits moments que l'on a continué à partager autour de bons petits verres ou pour une activité sportive aquatique !! Merci d'être là.

A Lucile, pour sortir son bouquin «un avion sans elle» quand elle a peur en avion.

A Moussette, mon rayon de soleil havrais

A Lucie P, pour tous ces supers moments et balades à cheval…

A Edith et Anouk, pour tous ces beaux moments partagés depuis le lycée

Et tous les autres…

A mes parents,

Du fond du cœur merci,

Pour votre précieux soutien depuis le début de ces études exigeantes,

Je vous dois tout et n'en serasi pas là aujourd'hui sans votre aide,

Les valeurs que vous m'avez transmises m'aident quotidiennement,

Désolée pour les coups de fils du à 3 heures du matin,

Merci Maman pour ta relecture attentive.

A Hélène,

Merci pour m'avoir supportée et soutenue lors de ces longues années de médecine,

Pour ces précieux moments partagés en famille à la Haye de Calleville qui me font déconnecter,

Merci pour votre accueil à Lesquin lors de ces 6 derniers mois,

Hélène, je suis très fière de la personne que tu es devenue.

A Clément,

Un grand Merci

Un grand merci pour ton accueil pendant mes 6 mois lillois, je suis ravie d'avoir appris à mieux te connaître

Pour ta super cuisine (encore désolée pour les steaks Picards !!)

Pour ta patience afin de me coacher lors de mes premiers pas avec Excel.

A mes grands-parents,

Merci de m'avoir soutenue

Une spéciale dédicace pour ma petite Mamie qui a toujours été la première à m'envoyer des messages de soutien les jours d'exams,

Merci Mamie pour tes super tartes tatins.

A Louis, mon filleul, pour ces bons moments partagés qui me rappellent que les enfants en trop bonne santé existent !

Au Docteur Nathalie DALUZEAU, pour tes précieux conseils et ton soutien depuis le premier jour.

SOMMAIRE

Liste des figures ..... *p 1*
Liste des tableaux ..... *p 2*
Abréviations ..... *p 3*

1. Introduction ..... p 5
1.1 Généralités ..... p 5
1.2 Complications de la prématurité et évolution des prises en charge ..... p 5
1.2.1 Mortalité et morbidité ..... p 5
1.2.2 La paralysie cérébrale ..... p 6
1.3 Stratégies de neuroprotection ..... p 8
1.4 Les soins de développement ..... p 9
1.5 Politique de périnalité ..... p..10
1.6 Étude de cohortes ..... p 11
1.6.1 À l'échelle nationale ..... p 11
1.6.2 À l'échelle locale ..... p 11
1.7 Objectifs de l'étude ..... p 11

2. Matériels et méthodes ..... p 13
2.1. Étude 2015 ..... p 13
2.1.1 Critères d'inclusion ..... p 13
2.1.2 Critères d'exclusion ..... p 13
2.1.3 Données recueillies ..... p 13
2.2 Études 2005 et 2010 ..... p 17
2.3 Étude HANDINNOR ..... p 18
2.4 Analyses statistiques ..... p 18

3. Résultats ..... p 19
3.1. Caractéristiques de la cohorte 2015 ..... p 19
3.1.1 Anamnèse obstétricale et antécédents maternels ..... p 20
3.1.2 Naissance ..... p 21
3.1.3 Morbidité en cours d'hospitalisation ..... p 23
3.1.4 Thérapeutiques post-natales ..... p 28
3.1.5 Mortalité ..... p 30
3.1.6 Sortie de l'enfant ..... p 32

3.2. Comparaison des études 2015, 2010, 2005 et HANDINNOR ..... p 33
3.2.1 Caractéristiques des cohortes ..... p 33
3.2.2 Évolution de la prise en charge obstétricale ..... p 33
3.2.3 Évolution des morbidités néo-natales ..... p 36
3.2.4 Évolution de la prise en charge post-natale ..... p 40
3.2.5 Évolution de la mortalité en cours d'hospitalisation ..... p 43
3.2.6. Comparaison des paramètres de sortie de l'enfant ..... p 44

4. Discussion ..... p 45
4.1 Principaux résultats ..... p 45
4.2 Validité interne ..... p 45
4.3 Validité externe ..... p 46

5. Conclusion ..... p 55

6. Bibliographie ..... p 56

7. Annexes
Annexe 1 : Classification de la rétinopathie du prématuré ..... p 61
Annexe 2 : Protocole d'administration du surfactant ..... p 62
Annexe 3 : Protocole anémie ..... p 64
Annexe 4 : Prise en charge des infections materno-fœtales chez les nouveau-nés de terme inférieur à 34 SA ..... p 68

Liste des figures

Figure 1 : Répartition des grands prématurés en fonction de l'âge gestationnel ..... p 19

Figure 2 : Répartition des grands prématurés selon le poids de naissance ..... p 20

Figure 3 : Type d'accouchement ..... p 22

Figure 4 : Motifs de césarienne ..... p 22

Figure 5 : Pourcentages d'infections en fonction du nom du germe ..... p 24

Figure 6 : Pourcentages d'HIV en fonction du grade
selon la classification de Papile ..... p 25

Figure 7 : Évolution du périmètre crânien (PC) au cours de l'hospitalisation ..... p 27

Figure 8 : Évolution du PC en fonction des enfants
ayant eu des corticoïdes post-nataux ..... p 27

Figure 9 : Pourcentages de rétinopathie en fonction de l'âge gestationnel ..... p 28

Figure 10 : Nombre d'enfants ayant reçu une corticothérapie post-natale
en fonction de leur âge gestationnel ..... p 30

Figure 11 : Répartition de la mortalité en fonction de l'âge gestationnel ..... p 31

Figure 12 : Répartition du type d'alimentation en sortie d'hospitalisation ..... p 32

Figure 13 : Pourcentages de mères > 34 ans en fonction des années ..... p 34

Figure 14 : Évolution des types d'hémorragies intra-ventriculaires ..... p 37

Figure 15 : Pourcentages d'EEG anormaux à J3 et/ou J7 pour les 4 cohortes ..... p 38

Figure 16 : Évolution de la mortalité ..... p 43

Liste des tableaux

Tableau 1 : Complication présentées par les mères, pendant la grossesse ..... p 21

Tableau 2 : Résumé des IRM à terme pathologiques ..... p 26

Tableau 3 : Thérapeutiques respiratoires utilisées ..... p 29

Tableau 4 : Étiologie des décès..... p 31

Tableau 5 : Caractéristiques des cohortes..... p 33

Tableau 6 : Caractéristiques de la grossesse ..... p 35

Tableau 7 : Évolution des complications pendant la grossesse ..... p 36

Tableau 8 : Évolution des morbidités néonatales ..... p 39

Tableau 9 : Comparaison des thérapeutiques respiratoires ..... p 40

Tableau 10 : Évolution des thérapeutiques au cours de l'hospitalisation ..... p 42

Tableau 11 : Évolution des paramètres de sortie de l'enfant ..... p 44

Abréviations

AC : âge corrigé

ACR : arrêt cardio-respiratoire

AG : âge gestationnel

AVB : accouchement par voie basse

AUDIPOG : Association des utilisateurs de dossiers informatisés en pédiatrie, obstétrique et gynécologie.

BNM : bilan neuro-moteur

CAMPS : centre d'action médico-sociale précoce

CHU : centre hospiatlo-universitaire

CLD : chronic lung disease

CPAP : continuous positive airway ppressure

CRP : C reactive protein

DBP : dysplasie broncho-pulmonaire

ECUN : entérocolite ulcéro-necrosante

EEG : électroencéphalogramme

EPIPAGE : Etude EPIdémiologique sur les Petits Ages Gestationnels

EPO : erythropoietine

ETF : échographie transfontanellaire

FIV : fécondation in-vitro

FO : fond d'œil

HELLP syndrome : Hemolysis Elevated Liver enzymes Low Platelet count

HIV : hémorragie intra-ventriculaire

HFO : high frequence oscillation

HRP : hématome rétro-placentaire

ICSI : intra cytoplasmic sperm injection

IMF : infection materno-fœtale

INSURE : Intubation SURfactant Extubation

IRM : imagerie par résonnance magnétique

LISA : Low Invasive Surfactant Administration

LMPV : leucomalacie péri-ventriculaire

MAP : menace d'accouchement prématuré

MMH : maladie des membranes hyalines

NIDCAP : Neonatal Individualized developmental Care and Assessment Program

PAG : petit poids pour âge gestationnel

PC : périmètre crânien

PEA : potentiel évoqué auditif

PMA : procréation médicalement assistée

PN : poids de naissance

PPR : pointes positives rolandiques

RCEU : retard de croissance intra-utérin

RPM : rupture prématurée des membranes

SA : semaine d'aménorhée

STT : syndrome transfuseur-transfusé

TORCH : Toxoplasma Other (syphilis, varicelle, parvovirus B19), rubéole, cytomégalovirus, herpes simplex virus

TIU : transfert in-utéro

1.Introduction

1.1 **Généralités**

La prématurité est définie par une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). L'OMS définit différents stades de prématurité en fonction du terme : la prématurité tardive (entre 34 et 36 SA), la prématurité modérée (entre 32 et 33 SA), la grande prématurité (entre 28 et 31 SA) et l'extrême prématurité (entre 22 et 27 SA). En 2017, dans l'étude EPIPAGE 2, la grande prématurité était définie par une naissance avant 32 SA (EPIPAGE 2).

1.2 **Complications de la prématurité et évolution des prises en charge**

1.2.1 Mortalité et Morbidité

Dans le monde, les naissances prématurées concernent 15 millions d'enfants par an soit 11 % des naissances vivantes. En France, tous les ans, 60 000 enfants naissent prématurément. (Torchin et al., 2015).

Malgré les progrès accomplis en terme de prise en charge et l'amélioration des connaissances, la prématurité est la première cause de mortalité infantile, (Torchin et al., 2015). Le taux de mortalité néonatale a diminué ces dix dernières années mais il reste élevé. Cela peut s'expliquer par la prise en charge d'enfants de plus en plus immatures, le taux de mortalité étant inversement corrélé à l'âge gestationnel. Dans la cohorte EPIPAGE 1, en 1997, le taux de mortalité des prématurés de moins de 29 SA admis en réanimation néonatale ou unité de soins intensifs de néonatalogie avoisinait les 10 %, (Beaino et al., 2010) alors que dans la cohorte EPIPAGE 2, en 2011, le taux de mortalité était de 6,4 % pour les prématurés entre 28 et 31 SA et 1,1 % entre 32 SA et 34 SA avec une survie de 0,7 % des prématurés nés avant 24 SA, 31,2 % à 24 SA, 59,1% à 25 SA et 75,3 % à 26 SA, (Ancel et al., 2015).

La morbidité néonatale reste également élevée. Plusieurs types de complications peuvent survenir chez les grands prématurés :

- les complications neurologiques (atteinte de la substance blanche, hémorragie intra-ventriculaire et/ou intra-parenchymateuse),

- des complications respiratoires (maladie des membranes hyalines, dysplasie broncho-pulmonaire),
- des complications digestives (entérocolite ulcéro-nécrosante),
- des complications infectieuses (infection materno-fœtale, infection nosocomiale),
- des complications ophtalmologiques (rétinopathie du prématuré).

Les lésions cérébrales du nouveau-né prématuré sont à l'origine d'un risque de handicap (moteur, neurosensoriel et comportemental) de sévérité variable à moyen et à long terme avec notamment un risque de paralysie cérébrale.

1.2.2 La paralysie cérébrale

1.2.2.1 Définition

Elle est définie par des troubles permanents du développement, du mouvement et de la posture, responsables de limitations d'activités, imputables à des évènements ou atteintes non progressives survenus sur le cerveau en développement du fœtus ou du nourrisson, (Rosenbaum et al., 2007).

1.2.2.2 Épidémiologie

Elle touche 1.5 à 2.5/1000 naissances vivantes et sa prévalence est inversement proportionnelle au terme et au poids de naissance, (Chang, 2015). L'incidence de la paralysie cérébrale a tendance à être stable depuis ces dernières années malgré les progrès de la prise en charge néonatale, (Hirvonen et al, 2015). Dans un travail de thèse effectué en 2016 chez les moins de 33 SA nés au CHU de Rouen entre 2007 et 2013, l'incidence de paralysie cérébrale par année était stable (p=0.43) et fluctuait non significativement entre 1,3 % (incidence minimum en en 2010) et 9 % (incidence maximum en 2009), l'incidence moyenne était de 4,2%, (Bertrand E, 2016). En Angleterre, le taux de paralysie cérébrale à 3 ans chez les enfants nés avant 27 SA était de 16 % en 1995 et en 2006, (Marlow et al, 2014). Dans la cohorte Epipage 1 (1997), chez les moins de 33 SA, la prévalence de la paralysie cérébrale était de 9 % à l'âge de 5 ans. Dans Epipage 2, le taux global de paralysie cérébrale à 2 ans était de 6,9 % pour les 24-26 SA, 4,3 % pour les 27-31 SA et 1,0 % pour les 32-34 SA, (Pierrat et al, 2017).

1.2.2.3 Étiologies et physiopathologie

La constitution des lésions de la substance blanche est un phénomène complexe combinant des facteurs prénatals, périnatals et postnatals, (Marret and Ancel, 2016). L'encéphalopathie du prématuré est le plus souvent multifactorielle. La naissance prématurée sépare le fœtus de son environnement naturel materno-placentaire avant la fin de la gestation normale et interrompt donc le développement normal du cerveau en supprimant des apports en nutriments, facteurs de croissance, hormones maternelles (facteurs endogènes protecteurs) fournies par la circulation placentaire. Parmi les autres facteurs de risques connus de lésions cérébrales on retrouve : des causes génétiques, des causes toxiques telles que l'alcool ou les médicaments (acide valproïque, (Bolaños and Medina, 1997)), les grossesses multiples (en cas de STT), la pré-éclampsie, la restriction de croissance intra-utérine, la dysthyroïdie maternelle, ou encore des facteurs infectieux et inflammatoires (foetopathie du groupe TORCH). Des facteurs postnatals peuvent intervenir, tels le stress induit par l'environnement, les infections secondaires et les entérocolites ulcéro-nécrosantes. Le statut socio-économique des parents peut également jouer un rôle. Dans une étude suédoise de 2008, il y avait une association entre incidence de la PC et le statut socio-économique de la mère, (Hjern A et al, 2008).

Les atteintes cérébrales prédominent dans la substance blanche. En effet, entre 24 et 30 SA, les cellules progénitrices d'oligodendrocytes et pré-oligodendrocytes sont les cellules prédominantes de la substance blanche du cerveau du prématuré. Ces cellules, de par leur immaturité, sont particulièrement vulnérables au stress environnemental, (Rumajogee et al., 2016).

Malgré de nombreux travaux de recherche sur les lésions cérébrales du nouveau-né, leur pathogénie reste partiellement expliquée et plusieurs facteurs confondants peuvent être impliqués d'où l'importance de mener des études épidémiologiques afin d'évaluer l'évolution de la morbidité néonatale en parallèle de l'évolution des pratiques.

Plusieurs stratégies ont été étudiées ces dernières années à visée de neuroprotection.

1.3 Stratégies de neuroprotection

Aujourd'hui il n'existe pas de traitement curatif de la paralysie cérébrale. Cependant il existe plusieurs pistes thérapeutiques afin de prévenir celle-ci, comme l'utilisation de la bétaméthasone, de l'erythropoïetine, de la mélatonine ou encore du sulfate de magnésium, (Favrais et al, 2014).

Concernant les corticostéroïdes administrés en anténatal à la mère, la méta-analyse de Roberts et Dalziel retrouvait une réduction de 45 % des hémorragies intra-crâniennes chez les enfants des mères ayant reçu de la bétaméthasone en anténatal, (Roberts and Dalziel, 2006).

La mélatonine offre également des pistes de recherche avec des effets neuroprotecteurs dans les modèles animaux. Dans des modèles d'hypoxie-ischémie (modèles murins), la mélatonine diminue la taille de la lésion cérébrale, l'inflammation et la mortalité neuronale. Elle favorise aussi la maturation des oligodendrocytes, (Husson et al, 2002)

Le sulfate de magnésium, administré chez la mère en menace d'accouchement prématuré pour ses effets tocolytiques, a montré un effet préventif sur la survenue des atteintes cérébrales. En effet, une réduction de 32 % du risque de paralysie cérébrale et de 39 % du risque de troubles de la motricité globale chez les enfants âgés de 2 ans a été montrée dans la méta-analyse internationale, (Doyle et al, 2009). De plus, dans 3 essais randomisés : PREMAG (Marret, 2007 et 2008), ACTOMgSO4 (Crowther, 2003) et BEAM (Rouse, 2008), il est démontré que le MgSO4 réduit significativement le développement de la paralysie cérébrale, les troubles de développement moteur ou les troubles de développement moteur combiné au décès. En pratique, l'injection de sulfate de magnésium est recommandée chez toutes les patientes dont l'accouchement est attendu avant 32 SA. Il est recommandé de réaliser une dose de charge de 4 grammes intra-veineuse puis un gramme par heure jusqu'à l'accouchement sans dépasser 12 heures (Marret et al, 2016).

Dans le futur, l'association de ces différentes molécules pourrait être étudiée dans l'idée de potentialiser l'effet neuroprotecteur décrit ci-dessus.

En plus de stratégies de neuroprotection, les soins de développement ont également été mis en place dans plusieurs unités de néonatologie visant à limiter les dystimulations qui seraient impliquées dans certaines complications de la prématurité.

1.4 Les soins de développement

Les grands prématurés naissent pendant une période où le cerveau est en plein développement cérébral. Comme nous l'avons vu précédemment, les cellules neuronales sont vulnérables et subissent l'effet des dystimulations auditives, lumineuses ou encore douloureuses. Les soins de développement visent à centrer les soins sur le rythme de l'enfant et de ses parents afin de limiter les perturbations, (Browne, 2011). Différentes stratégies ont été développées pour favoriser le bien être du bébé et pour prévenir les procédures douloureuses (soutien postural, peau à peau, succion, saccharose, emmaillotement, allaitement au sein), (Lim and Godambe, 2017).

La prise en charge des enfants prématurés s'effectue en prévenant l'exposition à la lumière, aux odeurs fortes ou encore au bruit. Il existe des recommandations précises de l'académie américaine de pédiatrie concernant le niveau sonore maximal (45dB) dans les unités de soins intensifs de néonatalogie. Cependant, la limitation à l'exposition lumineuse reste discutée, elle peut en effet interférer avec la bonne surveillance de l'enfant, (Jarreau, Réanimation et soins intensifs de Néonatologie, 2016).

Les chambres individuelles sont privilégiées pour favoriser la présence parentale prolongée ainsi que l'individualisation de l'environnement de l'enfant à ses besoins propres. Les bénéfices du peau à peau ont été décrits à court terme. L'impact à long terme est moins connu. L'étude EPIPAGE 2 a permis d'évaluer les bénéfices du peau à peau précoce chez les grands prématurés en évaluant le développement à l'âge de 2 ans par le score ASQ. Le score global moyen était significativement plus élevé chez les exposés versus non-exposés au peau à peau précoce (228,3 vs 219,5, $p<0.001$), (Pierrat et al, 2016)

Une étude originale qualitative française a aussi montré que le chant avant les soins favoriserait l'interaction avec l'enfant et aurait un impact positif sur son comportement pendant les soins, (Medrano Poullain and Milou, 2015).

En 2017, les équipes de néonatalogie sont de plus en plus formées et sensibilisées aux soins de développement. Dans notre service, les équipes médicales et paramédicales se forment depuis 2013 aux soins de développement selon la méthode Bullinger. Ils se sont progressivement mis en place dans les différentes unités. Grâce à ces formations et l'instauration de protocoles dans les services, les soins de développement sont une préoccupation quotidienne des équipes de néonatalogie.

1.5 Politique de périnatalité

La France a mis en place sur les dernières années une politique visant à diminuer la morbi-mortalité des mères et des nouveau-nés à travers plusieurs plans de périnatalité. En effet, il a été démontré que les grands prématurés nés dans une maternité proche d'une réanimation avait un meilleur pronostic, (Cifuentes et al., 2002) (Marret and Marpeau, 2000).

La notion de régionalisation des soins est apparue au début des années 1970 aux États-Unis et au Canada. Cette notion a été intégrée en France dans le décret périnatalité du 9 octobre 1998. La régionalisation des soins périnataux vise à optimiser la qualité de la prise en charge du couple mère/enfant. Elle cherche à assurer l'adéquation entre la sévérité des pathologies et les moyens mis en œuvre pour leur prise en charge. Pour cela, les maternités sont réparties en niveaux (niveau1, 2A, 2B et 3) en fonction du niveau de technicité du centre.

La baisse de morbimortalité périnatale passe également par la promotion des transferts in utéro. Les notions de naissances *in born* et *out born* sont ainsi apparues. En effet, par opposition au terme *out born*, la notion de naissance *in born* est définie par le transfert de la mère dans une maternité de niveau adapté aux soins éventuels de l'enfant à naître (en raison d'un risque d'accouchement prématuré ou d'une pathologie particulière chez la mère ou l'enfant) avant la naissance de celui-ci. Le bénéfice d'une naissance dans un centre de soins approprié et l'effet potentiellement délétère du transfert postnatal ont été démontrés surtout pour les grands prématurés, (Boland et al., 2017).

Le dernier plan de périnatalité entre 2005 et 2008 visait à améliorer la sécurité et la qualité des soins, tout en développant une offre plus humaine et plus proche. Ce plan avait pour but

de réduire la mortalité périnatale à un taux de 5,5 pour 1000 via les réseaux de périnatalité. Ces réseaux ont pour but d'améliorer la prise en charge et le suivi avant et après la naissance en faisant collaborer la médecine de ville et la médecine hospitalière.

Le réseau de périnatalité de Haute-Normandie, a été créé en mai 2000 dans cette logique de coordinations et de réseaux de soins périnataux. Les réseaux ont ainsi plusieurs missions : l'organisation du diagnostic anténatal, l'élaboration de protocoles de transport maternel et néonatal, la mise en place de formation des professionnels de santé au repérage des situations à risque. Le suivi et la prise en charge à long terme des nouveau-nés à risque sont aussi mis en avant au travers de la promotion des centres d'action médico-sociale précoce (CAMPS) visant à la prise en charge le plus tôt possible des nouveau-nés vulnérables.

1.6 Études de cohortes

1.6.1 À l'échelle nationale

Afin d'évaluer la morbimortalité, l'évolution des pratiques ainsi que le devenir à court, moyen et long terme des enfants prématurés, de nombreuses études de cohortes nationales ont été réalisées sur les dernières années dans différents pays à plusieurs années d'intervalle, selon les mêmes critères. On citera les cohortes «EPICure» au Royaume-Uni, «NICHD» aux États-Unis «Express» en Suède et Epipage en France comme détaillé précédemment.

1.6.2 À l'échelle locale

En Haute-Normandie, plusieurs études épidémiologiques ont été effectuées depuis 2000, tous les 5 ans jusqu'en 2010 chez les grands prématurés. Depuis la première en 2000, la mortalité est stable. Pour ce qui est de la morbidité néonatale, les taux de MMH, DBP, d'infections materno-fœtales, d'infections secondaires et d'entérocolites ulcéro-nécrosantes sont restés stables. Les hémorragies intra-ventriculaires ont diminué mais le taux de lésions de la substance blanche n'a pas évolué, (Pinto Cardoso et al, 2013).

1.7 Objectifs de l'étude

Comme nous l'avons décrit précédemment la morbimortalité est globalement stable depuis ces dernières années. Cependant les pratiques évoluent et les protocoles de service sont

actualisés. Par exemple le protocole d'instillation du surfactant a récemment été mis à jour (annexe 1).

De plus, la mise en place des réseaux de périnatalité, la neuroprotection ou encore les soins de développement illustrent bien cette évolution de la prise en charge des prématurés depuis ces dernières années.

En 2015, nous avons réalisé une étude monocentrique, descriptive et prospective pour évaluer la mortalité et la morbidité néonatale des grands prématurés et suivre l'évolution de ces 2 paramètres depuis 15 ans.

2. *Matériels et méthodes*

2.1 Étude 2015

Cette étude est une étude épidémiologique, transversale, descriptive, prospective et monocentrique. Les données ont été recueillies dans les dossiers papiers et informatisés.

2.1.1 Critères d'inclusion

Les patients inclus étaient les prématurés nés strictement avant 33 SA, entre le 1er janvier 2015 et le 31 décembre 2015, hospitalisés à leur naissance ou transférés secondairement au CHU de Rouen dans le service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation (maternité de niveau 3). L'âge gestationnel a été déterminé par la date des dernières règles ou par une échographie précoce avant la 13ème SA, avec mesure de la distance crânio-caudale.

Dans notre étude, nous incluons tous les prématurés nés avant 33 SA afin d'avoir des groupes comparables avec les années 2000, 2005 et 2010.

2.1.2 Critères d'exclusion

Les enfants décédés *in utero* ou en salle de naissance ont été exclus.

2.1.3 Données recueillies

Le recueil des informations obstétricales et néonatales a été prospectif et réalisé de façon homogène par 2 investigateurs internes en pédiatrie qui ont travaillé en même temps, en consultant les dossiers médicaux papiers et informatisés des enfants. Les parents des enfants hospitalisés à leur naissance recevaient une information sur le réseau de périnatalité de Haute-Normandie et les modalités de suivi de leur enfant par la suite. Ainsi, leur consentement à la participation aux études épidémiologiques était recueilli au cours de l'hospitalisation initiale, dans le service de Pédiatrie Néonatale et Réanimation.

Les données recueillies sur la période prénatale et obstétricale regroupaient :

- grossesse spontanée ou induite par des méthodes de procréation médicalement assistée,

- grossesse unique ou multiple,

- consommation d'alcool ou de tabac pendant la grossesse,

- menace d'accouchement prématuré (MAP) ayant nécessité une tocolyse, rupture prématurée des membranes,

- complications vasculaires de la grossesse : pré-éclampsie, hématome rétro-placentaire et placenta prævia,

- complications métaboliques de la grossesse : diabète gestationnel,

- diagnostic de chorioamniotite définie par la présence de deux critères parmi les suivants : tachycardie fœtale supérieure à 160 battements par minute, hyperthermie maternelle présente 48 heures avant l'accouchement, syndrome inflammatoire biologique maternel dans les 48 heures qui précédent l'accouchement (CRP>40 mg/L ou hyperleucocytose > 20G/L), liquide amniotique teinté ou fétide, présence d'un germe dans le liquide amniotique.

- réalisation d'une corticothérapie anténatale par bétaméthasone. La cure était dite complète si la mère recevait 2 injections intramusculaires à 24 heures d'intervalle,

- traitement par sulfate de magnésium, administré à visée neuro-protectrice, par voie intraveineuse en cas d'accouchement prématuré avant 34 SA.

Les données de la période néonatale suivantes étaient relevées :

- naissance *in born* ou *out born,*

- naissance par voie basse ou par césarienne,

- anesthésie lors de l'accouchement,

- caractéristiques du liquide amniotique et du placenta,

- type de prématurité : la prématurité inopinée était définie par une mise en travail prématurée précédée ou non d'une rupture des membranes. La prématurité induite faisait suite à une décision médicale motivée par une cause maternelle ou fœtale,

- score d'Apgar à la naissance,

- manœuvres de réanimation à la naissance : intubation naso-trachéale, massage cardiaque externe, administration d'adrénaline,

- sexe,

- terme de naissance,

- mensurations à la naissance et trophicité selon les courbes AUDIPOG. Un nouveau-né petit pour l'âge gestationnel (PAG) était défini par un poids de naissance inférieur au 10ème percentile et un PAG sévère par un poids inférieur au 3ème percentile.

Les données de morbidité et mortalité néonatales étaient étudiées :

- taux de mortalité (nombre de décès sur le nombre de naissances vivantes),

- complications respiratoires : trouble de la résorption, maladie des membranes hyalines (MMH), dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) définie par une oxygénodépendance à 28 jours de vie et Chronic Lung Disease (CLD) définie par une oxygéno-dépendance au terme corrigé de 36 SA,

- complications digestives : entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) définie selon la classification de Bell (Bell et al, 1978),

- complications infectieuses : infection materno-fœtale probable définie par la présence de signes cliniques et/ou biologiques avec des prélèvements périphériques positifs, infection materno-fœtale certaine en cas d'hémoculture et/ou de ponction lombaire positive et infection secondaire (ou nosocomiale) d'origine bactérienne ou fongique probable ou certaine (selon les mêmes critères que précédemment) ayant nécessité un traitement par antibiotique ou antifongique d'au-moins 7 jours. La suspicion d'infection materno-fœtale précoce était retenue lorsqu'une antibiothérapie avait été débutée dès la naissance en raison de situation à risque infectieux,

- complications métaboliques et hématologiques : les troubles métaboliques ayant nécessité une prise en charge thérapeutique ont été recensés (insulinothérapie, supplémentation en calcium, en sodium, en potassium…), ictère traité par photothérapie, nombre de transfusions.

- complications neurologiques : examen neurologique d'entrée et de sortie, bilan neuro-moteur (BNM) réalisé à terme par un kinésithérapeute du service de néonatologie, électroencéphalogrammes (EEG) à J3, J7, J21, J45, échographies trans-fontanellaires (ETF) à J7, J21 et J45 et IRM cérébrale réalisée à terme, dans certains cas. La réalisation des EEG et ETF est standardisée par un protocole qui a été modifié en 2010. Actuellement, tous les grands prématurés ont systématiquement un EEG entre J3 et J7 de vie puis à J21. Un EEG est réalisé à J45 de vie en fonction de l'état clinique et des résultats des EEG précédents. Tous les grands prématurés ont une ETF à J7 et J21. Les prématurés de moins de 29 SA ont également une ETF à J45. L'IRM cérébrale à terme est réalisée en cas d'anomalies sévères sur les ETF et/ou d'inquiétudes à l'examen clinique neurologique.

Les résultats des EEG sont classés en deux groupes : normal ou pathologique en cas de présence de pointes ondes rolandiques (PPR) de type A ou B, de tracé discontinu ou de tracé dysmature. Les résultats des ETF sont également classés en deux groupes : normal ou pathologique en cas d'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) ou de leucomalacie périventriculaire (LMPV). Les hémorragies intra-ventriculaires sont classées selon la classification de PAPILE établie en 1978 : le grade I correspond à une hémorragie sous-épendymaire isolée, le grade II à une hémorragie intra-ventriculaire sans dilatation ventriculaire, le grade III à une hémorragie intra-ventriculaire avec dilatation ventriculaire et le grade IV à une hémorragie intra-ventriculaire avec extension parenchymateuse. Les leucomalacies périventriculaires sont classées en LMPV hyperéchogènes diffuses et LMPV kystiques.

- complications sensorielles : rétinopathie au fond d'œil, résultat des tests d'oto-émissions acoustiques. Le dépistage de la rétinopathie est réalisé à 6 semaines de vie pour tous les prématurés de moins de 30 SA selon un protocole standardisé qui a été modifié en 2010. Nous avons utilisé la classification internationale de 1984 pour préciser le stade évolutif, la localisation et l'extension de la rétinopathie (Annexe 1).

Les prises en charge thérapeutiques post-natales recueillies étaient :

- traitement respiratoire : oxygénothérapie, ventilation non-invasive (LNHD ou CPAP mono/biphasique), ventilation mécanique (conventionnelle ou par oscillation à haute fréquence (HFO)), corticothérapie post-natale par voie générale (annexe 2), utilisation de

caféine (utilisée en prévention des apnées centrales chez les enfants prématurés de moins de 34 SA).

Depuis 2015, l'administration de surfactant selon INSURE (Intubation SURfactant Extubation), c'est-à-dire réalisation de l'instillation de surfactant via la sonde d'intubation et extubation immédiatement après, et selon LISA (Low Invasive Surfactant Administration), qui signifie que le surfactant est administré grâce à une toute petite sonde puis l'enfant extubé directement après l'instillation, sont pratiqués dans le service, (Annexe 2).

- traitement du canal artériel : traitement médical par Ibuprofène®, ligature chirurgicale ou association des deux traitements. Ce traitement est débuté devant des critères de retentissements cliniques et échocardiographiques du CA. Le traitement par Ibuprofène® consiste en 3 doses d'Ibuprofène® à 24 heures d'intervalle (1 première dose de 10mg/kg puis 2 doses de 5mg/kg).

- traitement à visée hémodynamique : remplissage vasculaire ou recours à des amines.

Enfin, quelques informations concernant l'enfant au moment de sa sortie d'hospitalisation ont été prises en compte :

- les paramètres anthropométriques mesurés à la sortie de chaque enfant et reportés sur les courbes Audipog jusqu'à 43 semaines d'âge gestationnel corrigé. Le retard de croissance extra-utérin (RCEU) a été défini par un poids à la sortie inférieur au 10ème percentile selon ces courbes. L'evolution du périmètre crânien au cours d'hospitalisation est étudié. Un périmètre crânien petit pour le terme est défini par un périmètre crânien inférieur au dixième percentile sur les courbes AUDIPOG.

- alimentation : lait de mère, lait artificiel, hydrolysat de protéines de lait de vache ou allaitement mixte.

2.2 Études 2005 et 2010

En 2005 et 2010, deux études épidémiologiques et prospectives concernant la même population ont été menées dans le service de Pédiatrie Néonatale et de Réanimation du CHU de Rouen. Les critères d'inclusion, les critères d'exclusion ainsi que les données recueillies

étaient identiques. Ces études ont été réalisées par des investigateurs pédiatres différents mais pour les trois périodes nos pratiques étaient basées sur des protocoles informatisés et le tableau de recueil de données était le même afin d'obtenir ainsi un recueil homogène des informations.

2.3 Étude HANDINNOR

Cette étude a été menée dans le même service en 2000, de façon prospective. Les critères d'inclusion et d'exclusion étaient identiques à ceux des études de 2005, 2010 et 2015. Pour cette étude, un seul investigateur a recueilli les données. Certaines d'entre elles, concernant la période obstétricale et la période néonatale, n'ont pas été recueillies en 2000 car le protocole était différent des études de 2005, 2010 et 2015.

2.4 Analyses statistiques

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse statistique descriptive de la cohorte de 2015. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentages et les variables quantitatives en moyennes avec leur écart-type.

Dans un deuxième temps, nous avons comparé nos données à celles des études de 2005, 2010 et HANDINNOR. Pour comparer ces trois années, nous avons fixé un risque alpha de 5%. Pour les variables qualitatives, un test du Chi2 a été effectué. Dans le cas où le test précédant était significatif, des Chi2 deux à deux ont été réalisés en appliquant la correction de Bonferroni (soit au lieu de comparer le degré de signification p au seuil α de 5 %, la valeur de p a été comparée à 0,05/3 = 0,017 pour les 3 comparaisons).

Pour les variables quantitatives, des analyses de variance un facteur (ANOVA) suivies de tests de Newman and Keuls (si nécessaire) ont été utilisées pour comparer les groupes deux à deux.

Certaines variables sont manquantes en 2000. Nous avons donc comparé ces variables seulement avec les études de 2005 et 2010. Pour cela, nous avons utilisé un test du Chi2 pour les variables qualitatives et un test de Student pour les variables quantitatives.

3. Résultats

3.1 Caractéristiques de la cohorte 2015

Dans notre étude en 2015, nous avons inclus 196 prématurés de moins de 33 SA. Parmi eux, on retrouvait 46,9 % (92/196) de filles et 53,1 % (104/196) de garçons. Le sex-ratio était de 1,3. L'âge gestationnel moyen était de 29 SA +/- 2 SA. Le taux de grands prématurés issus de grossesses gémellaires était de 38,8 % (76/196).

Le poids moyen de naissance moyen était de 1308 g +/- 334,8 g avec un poids minimum de 490 g et maximum de 2300 g.

Parmi les enfants, 10,7 % (21/196) avaient un PAG à la naissance (poids de naissance inférieur au 10ème percentile) et 6,1 % (12/196) avaient un PAG sévères (poids de naissance inférieur au 3ème percentile). La taille de naissance moyenne était de 38,4 cm +/- 3,4 cm (12 données manquantes) et le périmètre crânien de naissance moyen de 27 cm +/- 2.7 cm (3 données manquantes).

La figure 1 représente la répartition des grands prématurés en fonction de leur âge gestationnel puis la figure 2 la répartition des grands prématurés en fonction de leur poids de naissance.

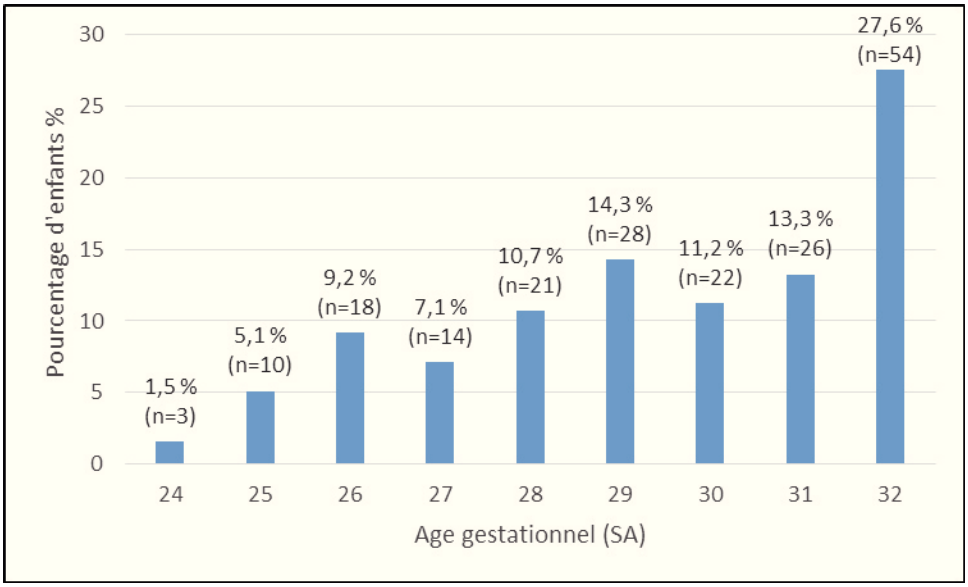

Figure 1 : Répartition des grands prématurés en fonction de l'âge gestationnel

(en pourcentage et en nombre absolu)

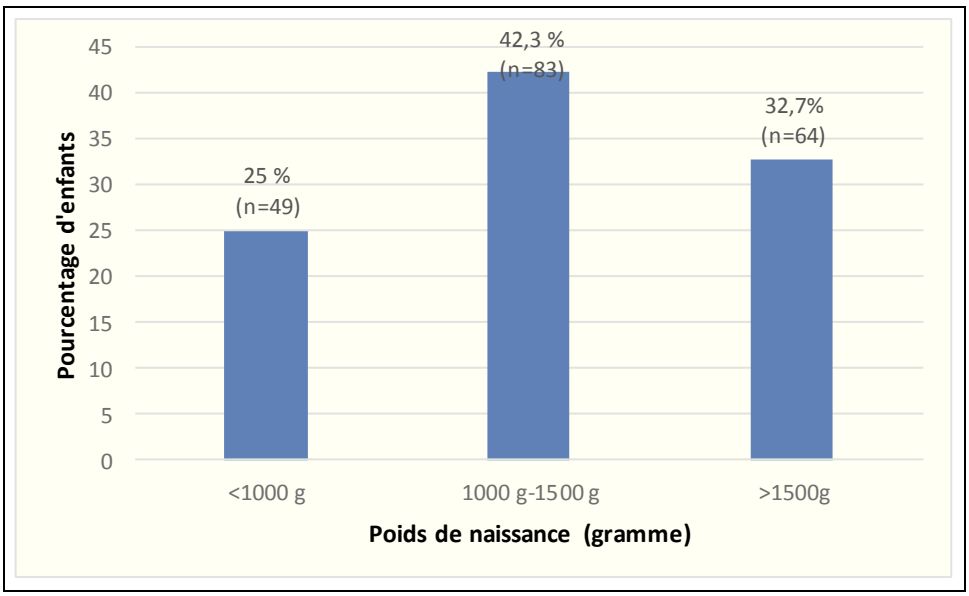

Figure 2 : Répartition des grands prématurés selon le poids de naissance

(en pourcentage et en nombre absolu)

3.1.1 Anamnèse obstétricale et antécédents maternels

L'âge maternel moyen était de 29,5 ans +/- 5,2 ans, avec un âge minimal de 17 ans et maximal de 43 ans. Pendant la grossesse, 2 % (4/196) des femmes ont déclaré avoir consommé de l'alcool. Le tabagisme actif concernait 24,9 % (48/193) des femmes enceintes.

Un transfert *in utero* a été réalisé chez 60,2 % (118/196) des patients.
Dans notre cohorte, 19,4 % (38/196) des grossesses étaient obtenues par PMA (stimulation ovarienne, FIV, ICSI et don ovocyte). Parmi ces 38 grands prématurés, 30/38 (78,9 %) étaient issus de grossesses gémellaires.

Le tableau 1 résume les complications présentées par les mères au cours de leur grossesse.

Dans notre population, il y avait eu 49,0 % (96/196) de menaces d'accouchement prématuré avec hospitalisation. La tocolyse avait été réalisée dans 54,6 % des cas (107/196). Le terme moyen de première menace d'accouchement prématuré hospitalisée était de 27 SA +/- 3 (96 MAP hospitalisées).

La corticothérapie anténatale (béthaméthasone) a été administrée chez 96,0 % (188/196) des mères ayant accouché avant 33 SA. Parmi elles, 80,3 % (151/188) ont eu une cure de corticothérapie complète (2 doses).

Le sulfate de magnésium a été administré en anténatal chez 90,3 % (une donnée manquante) des grands prématurés.

	Nombre de grands prématurés(N=196)	Pourcentage (%)
Complications vasculaires		
Prééclampsie	34/196	17,3 %
HELLP syndrome	3/196	1,5 %
Placenta prævia	4/196	2,0 %
HRP	7/196	3,6 %
Complications métaboliques		
Diabète gestationnel	9/196	4,6 %
Complications infectieuses		
Rupture prématurée des membranes	75/196	38,3 %
Chorioamniotite	18/196	9,2 %

Tableau 1 : Complications présentées par les mères pendant la grossesse

3.1.2 Naissance

La prématurité était inopinée dans 66,8 % (131/196) des cas et induite dans 33,2 % (65/196) des cas. Dans notre population, 96,4 % (189/196) des enfants étaient nés au CHU de Rouen c'est-à-dire *inborn* et 3,6 % (7/196) étaient nés *outborn*, c'est-à-dire dans une maternité autre et transférés secondairement.

Dans notre cohorte, 51,5 % (101/196) des nouveau nés sont nés par voie basse et 48,5 % (95/196) sont nés par césarienne. Le type d'accouchement est précisé dans la figure 3 et les motifs de césarienne sont détaillés dans la figure 4. Les décisions de césarienne étaient majoritairement liées à des troubles du rythme cardiaque fœtal. Dans les causes diverses on retrouvait entre autres : stagnation de la dilatation, hématome rétro-placentaire, placenta prævia, procidence du cordon, retard de croissance intra-utérin sévère ou encore crise vaso-occlusive.

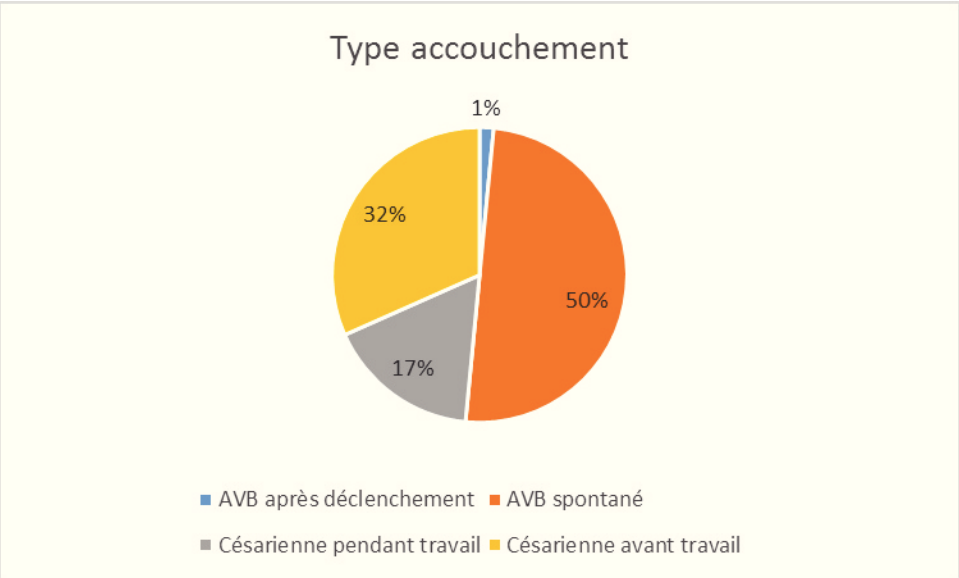

Figure 3 : Type d'accouchement

(en pourcentage et en nombre absolu)

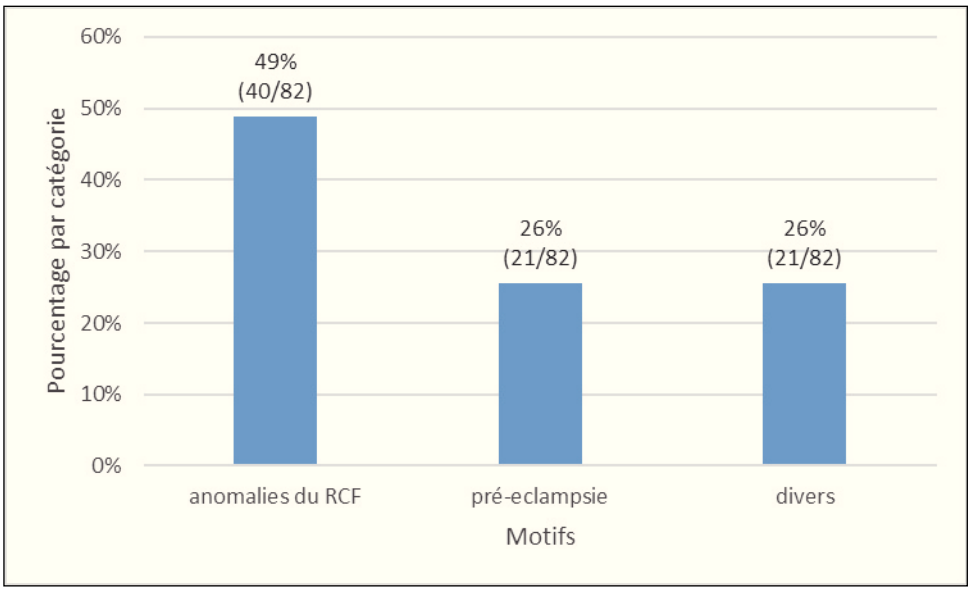

Figure 4 : Motifs de césarienne

(en pourcentage et en nombre absolu)

En ce qui concerne l'anesthésie au moment de l'accouchement, 6,6 % (13/196) des mères n'avaient eu aucune anesthésie, 45,5 % (90/196) avaient eu une anesthésie locale par rachianesthésie ou par péridurale et 17,3 % (34/196) avaient eu une anesthésie générale.

Le score d'Apgar moyen était de 6 à 1 minute, 8 à 5 minutes et de 9 à 10 minutes. Au total 37,2 % (73/196) des enfants ont bénéficié d'une réanimation en salle de naissance :

- 31,1 % (61/196) ont été intubés sans nécessité de réanimation cardiaque,
- 2,0 % (4/196) ont été intubés et ont eu un massage cardiaque,
- 3,1 % (6/196) ont bénéficié d'un massage cardiaque externe, ont été intubés et ont reçu au moins une dose d'adrénaline.

3.1.3 Morbidités au cours de l'hospitalisation

3.1.3.1 *Complications respiratoires*

Le diagnostic de MMH a été posé dans 46,9 % (92/196) des cas et 41,3 % (81/196) des enfants ont reçu du surfactant.

Parmi les patients, 5,1 % (10/196) ont eu un pneumothorax et 49,5 % (97/196) ont eu un trouble de la résorption.

3.1.3.2 *Complications digestives et nutrition*

Dans notre cohorte, 1,0 % (2/196) des enfants ont fait une entérocolite ulcéro-nécrosante et 10,2 % (20/196) une entéropathie.

De plus, 90,8 % des grands prématurés (178/196) ont bénéficié d'une alimentation parentérale. La durée moyenne d'alimentation parentérale était de 15,1 jours +/- 9,5 jours (la durée minimale d'alimentation parentérale était d'une journée, la maximale de 90 jours). La durée moyenne d'alimentation entérale exclusive était de 23,6 +/-10,2 jours. L'autonomie alimentaire était acquise en moyenne à 39,5 +/-16,7 jours.

3.1.3.3 *Complications infectieuses*

Nous avons recensé 67,3 % (132/196) suspicions d'infections materno-fœtales et 2,6 % (5/196) d'infections materno-fœtales certaines. Les germes retrouvés étaient Haemophilus Influenzae pour deux d'entre elles, Escherichia coli pour deux autres et Streptocoque b pour la dernière.

Une infection secondaire (nosocomiale) a été suspectée chez 29,6 % (58/196) des grands prématurés. Parmi celles-ci, au moins un germe avait été identifié dans les hémocultures chez 81,0 % (47/58) des patients. Les germes identifiés sont détaillés dans la figure 5.

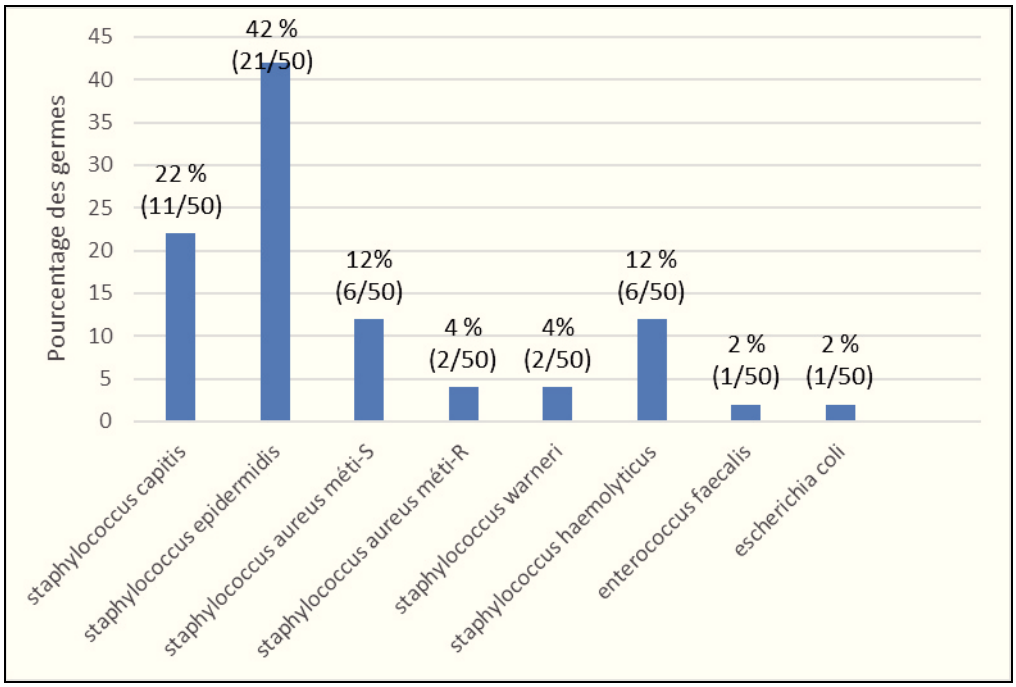

Figure 5 : Pourcentage d'infections en fonction du nom du germe

(en pourcentage et en nombre absolu)

3.1.3.4 *Complications métaboliques*

Parmi les patients, 17,3 % (34/196) ont présenté des hyperglycémies ayant nécessité un traitement par insuline et 11,2 % (22/196) ont fait des hypoglycémies précoces.

3.1.3.5 *Complications hématologiques*

Chez les enfants, 62,2% (122/196) ont présenté un ictère du prématuré et ont nécessité de la photothérapie. La durée moyenne de photothérapie était de 3 +/- 2,0 jours.

Pendant leur séjour, 38,7 % (74/196) patients ont été transfusés en culot globulaire rouge au moins une fois. Le nombre de transfusions moyen par enfant était de 2,0 +/- 1,8 transfusions.

3.1.3.6 *Complications neurologiques*

Les ETF ont été réalisées selon le protocole du service. 92,3 % (181/196) des enfants avaient eu une ETF et 20,1 % (37/181) des ETF retrouvaient une HIV. Le type d'HIV est résumé dans la figure 6 suivante.

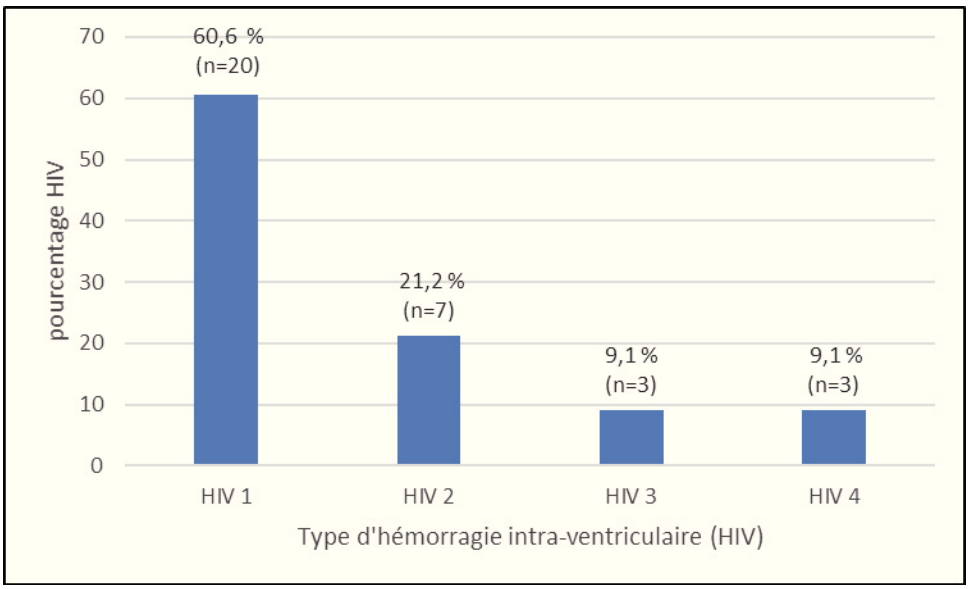

Figure 6 : Pourcentage d'HIV en fonction du grade selon la classification de Papile

(en pourcentage et en nombre absolu)

Aucune leucomalacie périventriculaire n'a été retrouvée chez les moins de 33 SA en 2015.

Concernant les EEG, 93,4 % (183/196) des grands prématurés ont eu un EEG à J7 et/ou J21 et 6,6 % (12/183) des enfants ont un EEG anormal. Parmi les EEG anormaux, 50,0 % (6/12) retrouvaient des PPRB, 41,7 % (5/12) étaient discontinus et 8,3 % (1/12) étaient plats.

De plus, 6,1 % (12/196) des enfants avaient eu une IRM à terme et 75,0 % (9/12) de ces IRM étaient anormales. Le tableau 2 résume les IRM pathologiques. Parmi les enfants ayant un IRM pathologique à terme, 88,9 % (8/9) avaient une ETF anormale à J7 et/ou à J 21.

Numéro du cas	**RÉSULTAT DE L'IRM**
Cas n° 15	Stigmates d'hémorragie sous épendymaire et intra-cérébelleuse latéralisées à gauche sans dilatation ventriculaire associée, aspect hétérogène de la substance blanche profonde
Cas n° 42	Stigmates d'hémorragie sous épendymaires bilatérales prédominant à gauche avec dilatation passive du ventricule latéral gauche sans hydrocéphalie
Cas n° 43	Hydrocéphalie tri-ventriculaire avec signes d'hyperpression sus et sous-tentorielle débutants
Cas n° 71	Stigmates d'hémorragie intra-ventriculaire sans dilatation associée
Cas n° 67	Stigmates d'hémorragie sous épendymaire droite et intra-ventriculaire
Cas n° 118	Dilatation tri-ventriculaire modérée. Stigmates d'hémorragie sous-épendymaire, intra-ventriculaires et au sein des hémisphères cérébelleux
Cas n° 170	Dilatation tri-ventriculaire
Cas n° 171	Atrophie de l'hémisphère cérébelleux
Cas n° 189	Stigmates d'hémorragies épendymaire et intraventriculaire prédominant à gauche

Tableau 2 : Résumé des IRM à terme pathologiques

À leur sortie, 76,0 % (149/196) des enfants ont bénéficié d'un examen clinique neurologique. Ce dernier était satisfaisant pour 85,2 % (127/149) des grands prématurés, suspect pour 1,3 % (2/149) et anormal pour 13,4 % (20/149). Le BNM a été réalisé chez 68,9 % (135/196) des enfants. Il était normal pour 70,4 % (102/143), et anormal ou suspect pour 28,7 % (41/143) des patients.

L'étude des périmètres crâniens à la naissance puis à la sortie est détaillée dans la figure 7 ci-après.

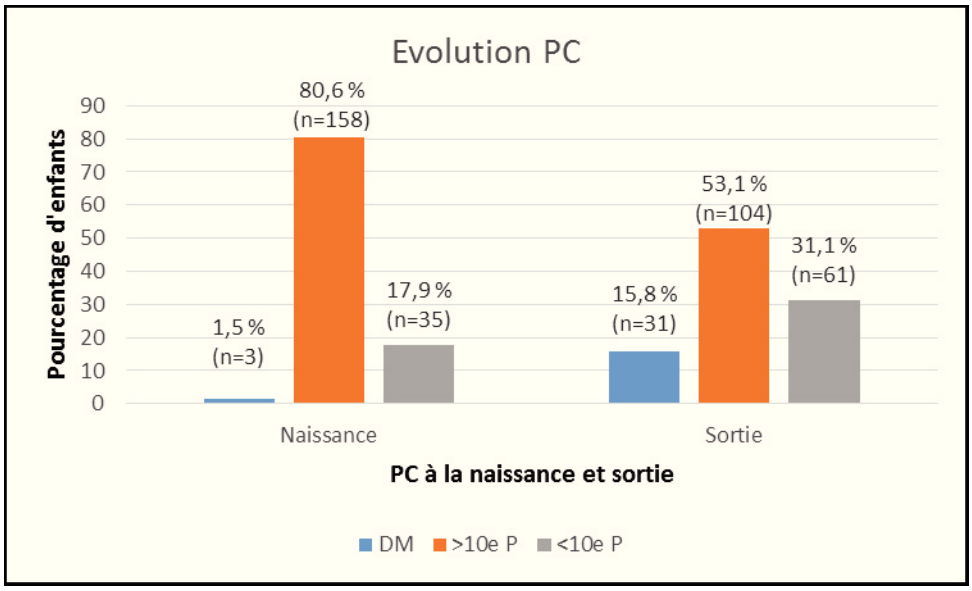

Figure 7 : Évolution du périmètre crânien (PC) au cours de l'hospitalisation
(en pourcentage et en nombre absolu)

Nous nous sommes intéressés à l'évolution des périmètres crâniens chez les 12 enfants ayant reçu des corticoïdes en post-natal. Le taux d'enfants ayant un périmètre crânien inférieur au 10ème percentile est plus élevé en sortie d'hospitalisation qu'à la naissance

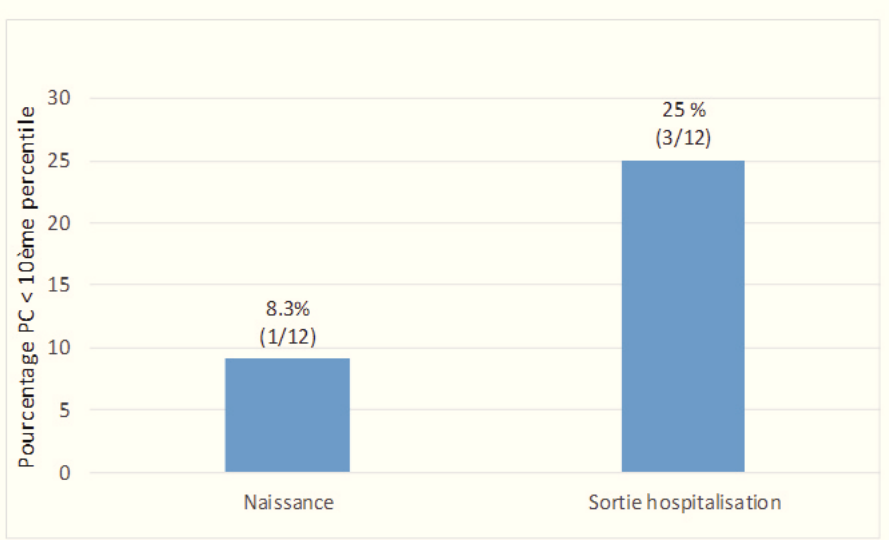

Figure 8 : Évolution du PC en fonction des enfants ayant eu des corticoïdes post-nataux

(en pourcentage et en nombre absolu)

3.1.3.7 *Complications sensorielles*

Chez 5,2 % (8/153) des enfants testés, le PEA était négatif pour au moins un des deux côtés. Un fond d'œil a été réalisé chez tous les enfants de moins de 30 SA. Parmi eux, 11 rétinopathies ont été diagnostiquées : 5 rétinopathies de grade I et 6 rétinopathies de grade II. Aucune rétinopathie de haut grade n'avait été retrouvée. La figure 9 illustre le pourcentage de rétinopathies en fonction de l'âge gestationnel.

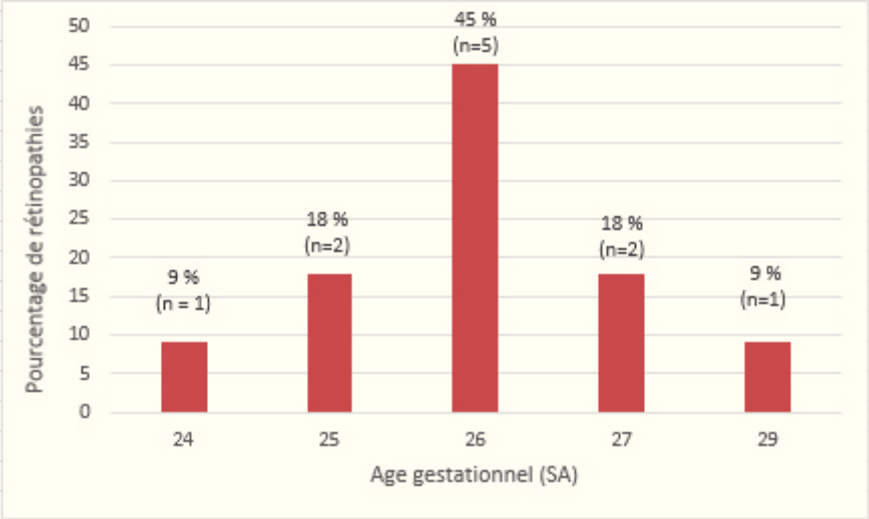

Figure 9 : Pourcentage de rétinopathie en fonction de l'âge gestationnel

(en pourcentage et en nombre absolu)

3.1.4 Thérapeutiques post-natales

3.1.4.1 *Traitement à visée respiratoire*

Le tableau 3 détaille les thérapeutiques utilisées pour les patients de notre cohorte.

	Grands prématurés (=196)	Pourcentage (%)	Durée en jours (M +/- SD)
Ventilation Mécanique (VAC et/ou HFO)	83/196	42,3	4.7 +/- 6.2
HFO	17/196	8,7	4.9 +/-4.0
CPAP et/ou LNHD	171/196	87,2	13,8 +/-17,5
Oxygénothérapie	42/196	21,4	24.7 +/-16.7
Corticothérapie post-natale	12/196	6,1	
Surfactant	81/196	41,3	

Tableau 3 : Thérapeutiques respiratoires utilisées

(en pourcentage, en nombre absolu et moyenne)

Quarante et un virgule trois pourcent des enfants ont reçu au moins une dose de surfactant. Le délai moyen de la première dose était de 2,6 heures +/- 5.2 après la naissance. Parmi ces enfants, 77,8 % (63/81) ont reçu une dose, 18,5 % (15/81) ont reçu deux doses et 2,5 % (2/81) ont reçu 3 doses.

En 2015, 18 enfants ont reçu du surfactant selon INSURE, c'est-à-dire ont été extubés directement après l'instillation de surfactant et 1 selon LISA (surfactant administré grâce à une toute petite sonde gastrique et enfant extubé directement après l'instillation).

Parmi les grands prématurés, 6,1 % (12/196) ont reçu une corticothérapie post-natale après J21 afin de favoriser leur extubation. La figure 10, ci-dessous, détaille les âges gestationnels des enfants ayant reçu une corticothérapie post natale. Parmi ces enfants, tous étaient oxygéno-dépendants à J28 (DBP) et 91,6 % de ces enfants (11/12) nécessitaient un support ventilatoire à 36 SA d'âge corrigé.

Dans notre population totale, 22,1% (39/176) étaient oxygéno-dépendant à 28 jours de vie (DBP) et 16,0 % (28/175) avaient de l'oxygène à 36 SA d'âge corrigé (CLD).

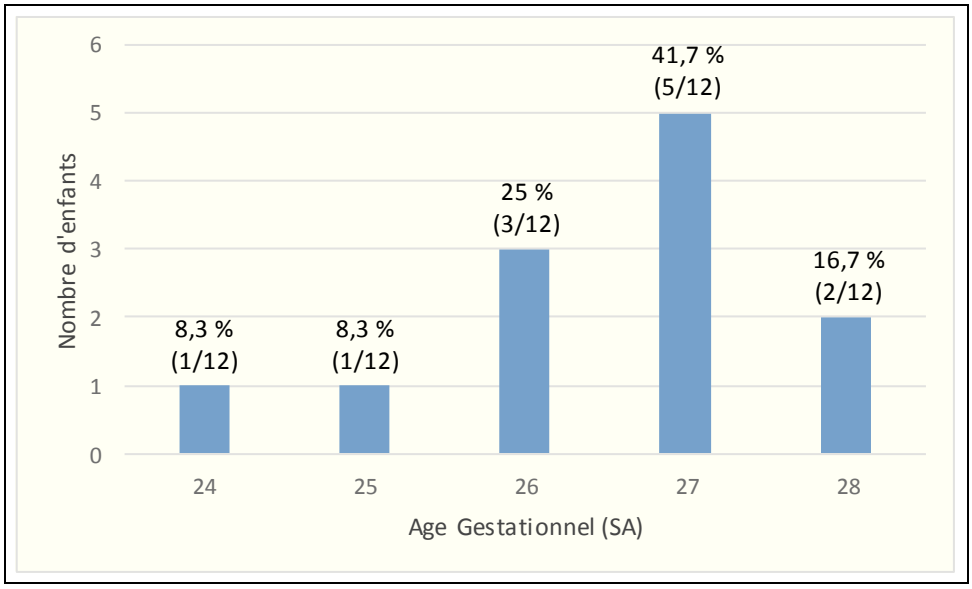

Figure 10 : Nombre d'enfants ayant reçu une corticothérapie post-natale en fonction de leur âge gestationnel

(en pourcentage et en nombre absolu)

3.1.4.2 *Traitement du canal artériel et troubles hémodynamiques*

Une cure de canal artériel a été réalisée chez 12,2 % (24/196) des prématurés (médicamenteux et/ou chirurgical). Un traitement par Ibuprofène a été administré chez 83,3 % (20/24) des grands prématurés et parmi eux 16,7 % (4/24) ont bénéficié d'une ligature chirurgicale après échec du traitement médicamenteux.

En 2015, 14,3 % (28/196) des grands prématurés ont reçu un traitement à visée hémodynamique par catécholamines.

3.1.5 Mortalité

Dans notre cohorte, 10,7% (21/196) des grands prématurés étaient décédés au cours de l'hospitalisation. L'âge médian de survenue du décès était de 6 jours et la durée moyenne de vie était de 2,7 jours. Parmi les enfants décédés, 28,6 % (6/21) avaient un PAG. Parmi les enfants ayant un PAG, 28,6 % (6/21) sont décédés. Le taux de mortalité pour chaque âge gestationnel est résumé dans la figure 11 ci-dessous.

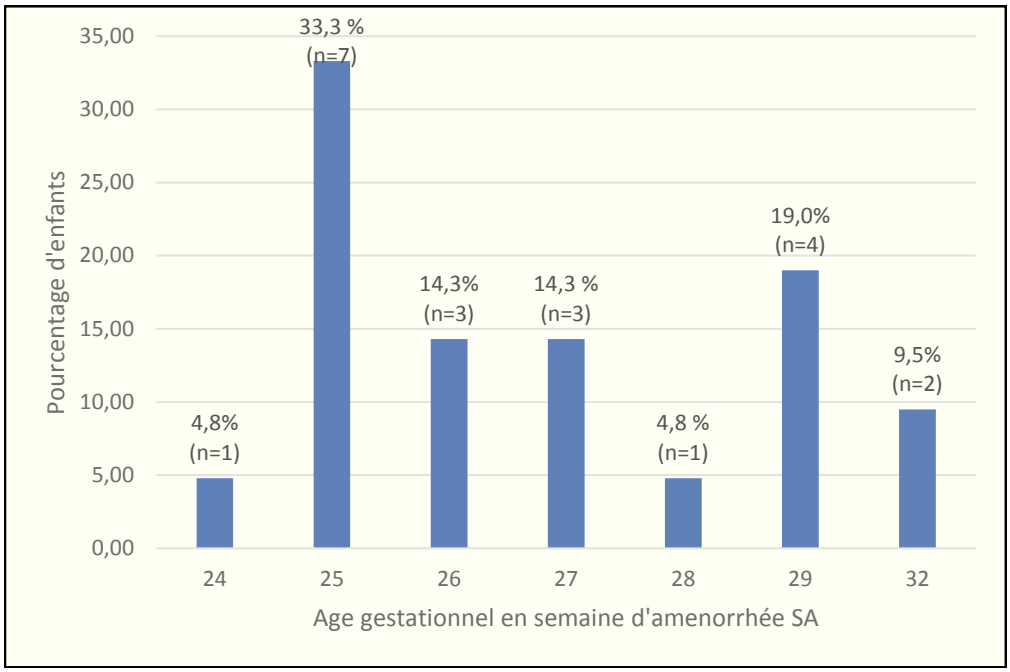

Figure 11 : Répartition de la mortalité en fonction de l'âge gestationnel

(en pourcentage et en nombre absolu)

Le tableau 4 résume les étiologies des décès.

Etiologie du décès	**Nombre d'enfants**
Choc septique	4
Anoxie sévère	2
Défaillance multiviscérale sur perfuso-péritoine	1
Hypoxémie réfractaire avec HTAP	5
Hémorragie pulmonaire	2
Choc hypovolémique (hyperplasie congénitale des surrénales)	1
Epidermolyse bulleuse	1
ECUN	1
Choc hémorragique d'origine digestive	1
Hernie diaphragmatique droite	1
HIV grade 4 avec dilatation majeure	1
Défaillance multiviscerale	1

Tableau 4 : Etiologies des décès

3.1.6 Sortie de l'enfant

Soixante-dix-huit virgule trois pourcent (137/175) des enfants étaient sortis au domicile alors que 21,7 % (38/175) ont été transférés dans des hôpitaux pour rapprochement familial.

Le poids de sortie moyen était de 2401,8 grammes +/- 321,9 g.

Trente-neuf virgule un pourcent (63/161) des enfants avaient un RCEU en fin d'hospitalisation.

Le périmètre crânien moyen à la sortie était de 31,5 cm +/- 2,3 cm. Trente-sept pourcent avaient un périmètre crânien inférieur au 10ème percentile. Parmi les enfants eutrophes à la naissance pour le périmètre crânien, 28,3 % (45/159) avaient un petit périmètre crânien pour le terme à la sortie (PC < 10ème percentile).

Le mode d'allaitement des enfants lors de leur sortie +d'hospitalisation est détaillé dans la figure 12 ci-après.

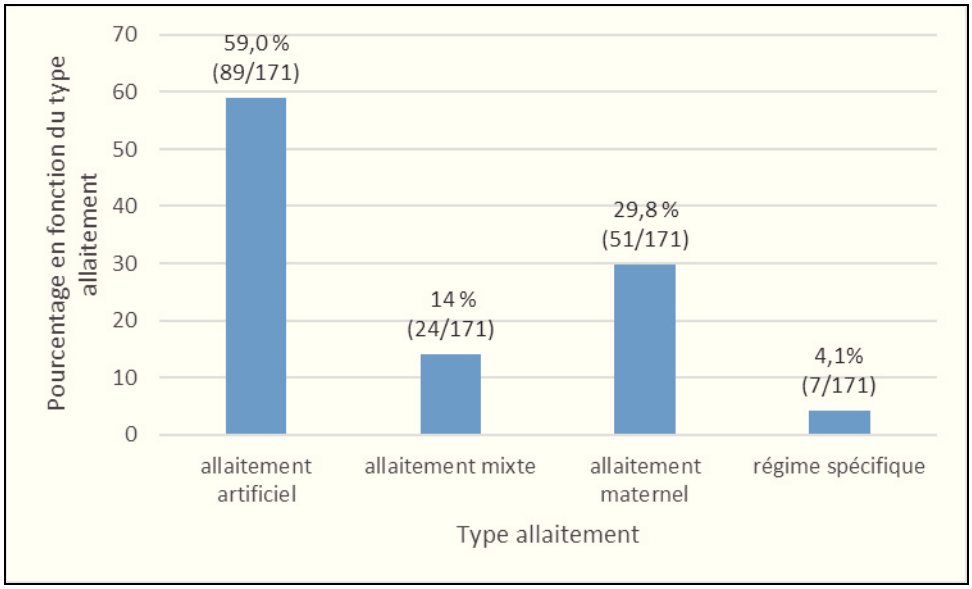

Figure 12 : Répartition du type d'alimentation en sortie d'hospitalisation.

(en pourcentage et en nombre absolu)

3.2 Comparaison des études 2015, 2010, 2005 ET HANDINNOR

3.2.1 Caractéristiques des cohortes

Les caractéristiques des trois cohortes sont résumées dans le tableau 5.

	Année 2000	Année 2005	Année 2010	Année 2015	p-value
Sexe					
Filles n/N (%)	68/170 (40,0)	83/173 (48,0)	86/193 (44,6)	92/196 (46.9)	ns
Garçon n/N (%)	102/170 (60,0)	90/173 (52,0)	107/193 (55,4)	104/196 (53.1)	ns
Sexe ratio	1,5	1,1	1,2	1,1	
Mensurations					
PN moyenne +/- SD	1328,2 +/- 429,9	1395,3 +/- 408,9	1332,3 +/- 391,7	1308+/-334.8	ns
PAG n/N (%)	23/170 (13,5)	22/172 (12,8)	18/193 (9,3)	21/196 (10,7)	ns
PC moyen +/- SD	27 +/- 2,5	27,5 +/- 2,5	26,9 +/- 2,5	27,0+/-2,7	ns
Âge gestationnel					
AG moyen +/ SD	29,4 +/- 2,3	29,9 +/- 2,2	29,6 +/- 2,2	29,4 +/-2,0	ns
AG < 28 n/N (%)	37/170 (21,7)	34/173 (19,6)	36/193 (21,1)	45/196 (23,0)	ns

Tableau 5 : Caractéristiques des cohortes

Le périmètre crânien moyen à la naissance et la proportion de périmètres crâniens inférieurs au 10ème percentile à la naissance sont restés stables (tableau 5).

3.2.2 Évolution de la prise en charge obstétricale

Le taux de grossesse gémellaire a tendance à augmenter progressivement depuis l'étude de 2000 (augmentation non significative) (Tableau 6).

Le nombre de grossesses obtenues PMA avait progressé significativement entre 2000 et 2015 (6,5 % versus 19,4 %, p=0.0003) et entre 2005 et 2015 (8,7 % versus 19,4 %, p=0.0034). Il n'y a pas de différence significative entre 2010 et 2015 (tableau 6).

On ne retrouve pas de différence significative en terme de prématurité inopinée entre les 4 cohortes, (Tableau 6).

Même si l'âge maternel moyen est similaire dans les cohortes de 2005, 2010 et 2015, le taux de mères âgées de plus de 34 ans est significativement plus faible en 2015 comparativement à 2010 (p<0.0001) et 2005 (p=0.007). La figure 13 illustre ce résultat.

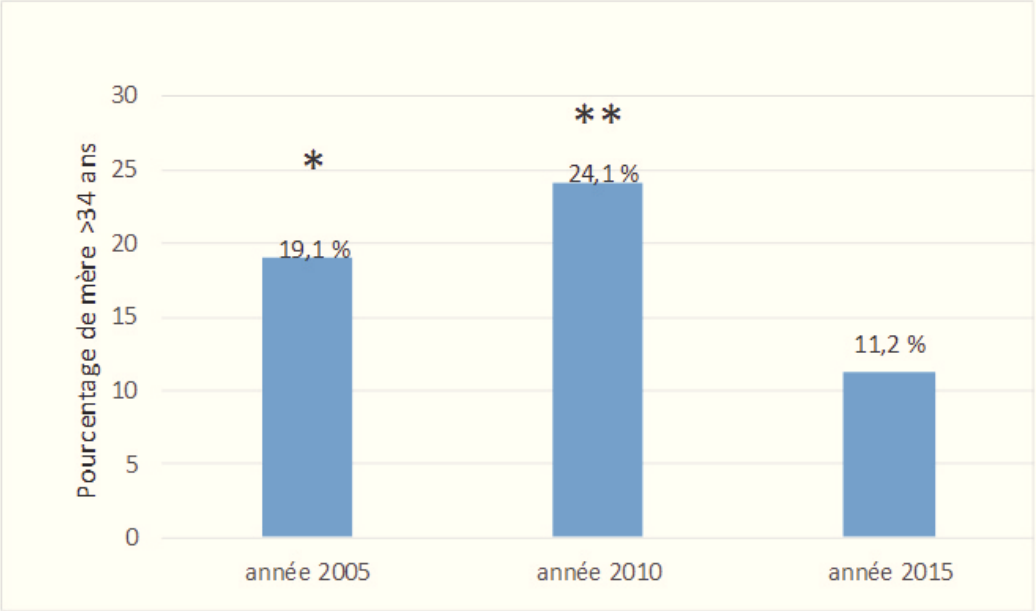

Figure 13 : pourcentage de mères de plus de 34 ans en fonction des années,

(p = 0.007 et ** p <0.0001)*

Le nombre de transferts *in utero* a significativement augmenté entre 2010 et 2015 (50,2 % versus 60,2 %, p = 0.04) et entre 2005 et 2015 (35,7 % versus 60,2 %, p<0.0001), (Tableau6).

L'antibiothérapie per-partum a tendance à augmenter en 2015 (36,3 % en 2010 versus 43,4 % en 2015, 33,5 % en 2000 versus 31,8 % en 2010, p non significatif), (Tableau 6).

Alors que l'utilisation de la corticothérapie anténatale était déjà élevée pour les années 2000, 2005 et 2010 (de 78,0 % à 83,9 %), elle est significativement augmenté en 2015 (96,0 %) comparativement aux 3 années étudiées précédemment, (p<0.0001 pour 2000, 2005 et 2010), (Tableau 6).

	Année 2000	Année 2005	Année 2010	Année 2015	p-value
Caractéristiques de la mère					
Age moyen +/- SD	-	29,7 +/- 5,8	30,3 +/- 5,8	29,5+/- 5,2	ns
Gestité M +/- SD	-	2,3 +/- 1,6	2,3 +/- 1,5	2,5+/-1,8	ns
Parité M +/- SD	-	1,9 +/- 1,2	2,2 +/- 1,3	2,1 +/-1,2	ns
Type de grossesse					
PMA n/N (%)	11/170 (6,5)	15/173 (8,7)	35/193 (18,1)	18/196 (19,4)	<0,001
TIU n/N (%)	88/170 (51,7)	61/173 (35,7)	97/193 (50,2)	118/196 (60,2)	<0,001
Grossesse					
Unique n/N (%)	124/170 (72,9)	120/173 (69,4)	127/193 (65,8)	117/196 (59,7)	ns
Multiple n/N (%)	46/170 (27,1)	53/173 (30,6)	66/193 (34,2)	76/196 (38,8)	
Prématurité					
Inopinée	96/169 (56,8)	112/173(64,7)	127/193 (65,8)	131/196 (66.8)	ns
Induite	73/169 (43,2)	61/173 (35,2)	66/193 (34,2)	65/196 (33,2)	
Lieu de naissance					
Inborn	144/170 (84,7)	140/173 (80,9)	160/193 (82,9)	181/196 (97,4)	<0,001
Outborn	26/170 (15,3)	33/173 (19,1)	33/193 (17,1)	15/196 (7,7)	
Corticothérapie anténatale n/N (%)	138/170 (81,1)	135/173 (78,0)	162/193 (83,9)	188/196 (96,0)	<0,001
Antibiothérapie perpartum n/N (%)	57/170 (33,5)	55/173 (31,8)	70/193 (36,3)	85/196 (43,4)	ns

Tableau 6 : Caractéristiques de la grossesse

Le nombre d'HRP a diminué significativement entre 2010 et 2015 (respectivement 10,6 % versus 3,6 %, p=0.0084) alors qu'il n'y a pas de différence significative entre 2005 et 2015 (p non significatif), (Tableau 7).

Le nombre de MAP a significativement augmenté entre 2005 et 2015 (20,2 % versus 49,0 %, p<0.0001). On ne retrouve pas de différence significative entre 2010 et 2015 (41,0 % versus 49,0 %, p non significatif) (Tableau 7).

Le nombre de chorioamniotites a significativement diminué depuis 2000, (18,8 % en 2000, 16,8 % en 2005 et 9,2 % en 2015, p=0.0293 et p =0,0074). Il n'y a pas de différence significative entre 2010 et 2015 (p=0.8971) (Tableau 7).

Le taux de rupture prolongée des membranes a significativement augmenté entre 2010 et 2015 (22,8 % versus 38,3 %, (p<0.001) et entre 2000 et 2015 (27,6 % et 38,3 %, p=0.0316) (Tableau 7).

	Année 2000	Année 2005	Année 2010	Année 2015	p-value
Complications vasculaires					
Pré-éclampsie	27/170 (15,9)	25/173 (14,4)	39/193 (20,2)	34/196 (17,3)	ns
HELLP syndrome	8/170 (4,7)	4/173 (2,3)	7/193 (3,6)	3/196 (1,5)	ns
Placenta prævia	-	6/173 (3,5)	10/193 (5,2)	4/196 (2,0)	ns
Hématome retro-placentaire	-	9/173 (5,2)	20/193 (10,4)	7/196 (3,6)	0,0175
Diabète gestationnel	-	10/173 (5,8)	4/193 (2,1)	9/196 (4,6)	ns
MAP		35/173 (20,2)	79/193 (41,0)	96/196 (49,0)	<0,0001
Complications infectieuses					
Chorioamniotite	32/170 (18,8)	29/173 (16,8)	17/193 (8,8)	18/196 (9,2)	0,0053
Rupture prolongée	47/170 (27,6)	53/173 (30,6)	44/193 (22,8)	75/196 (38,3)	0,0087

Tableau 7 : Évolution des complications pendant la grossesse

3.2.3 Évolution des morbidités néonatales

Nous avons comparé les morbidités néonatales entre les 4 cohortes, celles-ci sont résumées dans le tableau 8.

Le taux de BDP et CLD ont tendance à diminuer dans notre cohorte de 2015 comparativement aux autres années, (p non significatif).

Quant au taux d'HIV, il a tendance à augmenter entre 2010 et 2015 (12,4 % versus 20,1 %, p non significatif). Cependant ce taux est stable par rapport aux cohortes de 2000 et 2005. Nous avons regardé l'évolution des HIV grade par grade (selon la classification de Papile) (Figure 14).

Concernant le taux d'HIV grade 2, il a tendance à diminuer en 2015 comparativement à 2010 (21,2 % versus 29,2 %) alors que ce taux est identique à celui de 2005 (21 %). Pour ce qui est des HIV grade 3, le taux de 2015 est comparable à ceux de 2000 et 2005 (respectivement 9,1 %, 9% et 9 %) alors qu'en 2010 ce taux était inférieur (4,2 %) (Figure 14).

Pour les HIV grade 4, on remarque une diminution de leur incidence en 2015 comparativement à 2005 et 2010 (respectivement 9,1 % versus 19 % et 20,8 %) (Figure 14).

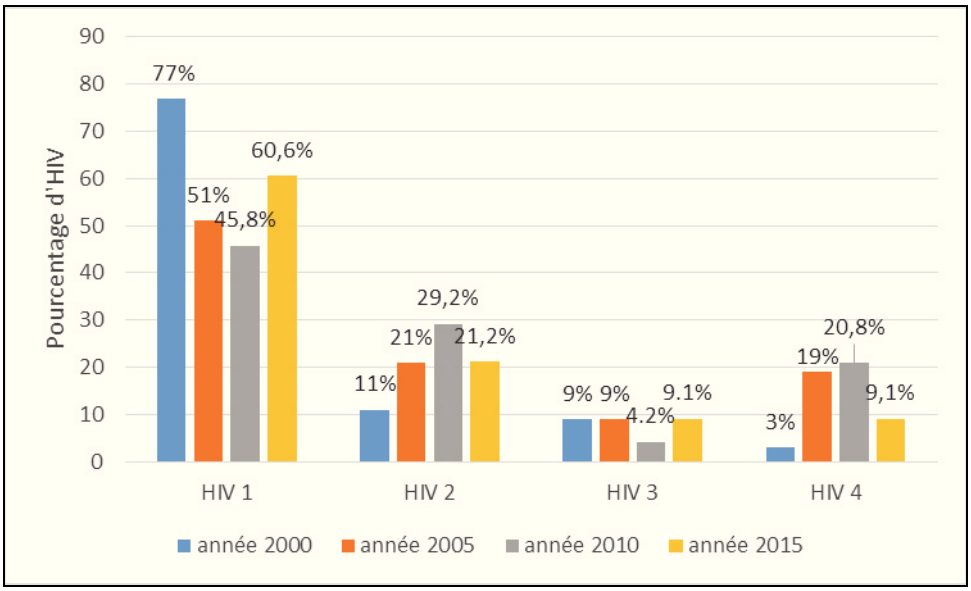

Figure 14 : Évolution des types d'hémorragies intra-ventriculaires

Au contraire, le taux de LMPV à diminuer significativement en 2015 comparativement à 2010, 2005 et 2000 (0 % versus respectivement 7,2 %, 8,1 % et 14,1 %, p< 0.001) (tableau 8).

Le taux d'EEG anormaux à J3 et/J7 a diminué depuis l'année 2000, comme illustré dans la figure 15 ci-après.

Le taux d'entérocolites ulcéro-nécrosantes a tendance à diminuer entre 2010 et 2015 (3,6 % versus 1,0 %, p non significatif) alors que le taux d'infection materno-fœtale a diminué de façon significative entre 2000 et 2015 (5,9 % versus 2,6 %, p=0,0042) et 2005 et 2015 (10,4 % versus 2,6 %, p=0,0027) (Tableau 8). Quant au taux d'infections nosocomiales (secondaires), il est resté stable (Tableau 8).

Le taux de rétinopathie en 2015 (14,7 %) est stable comparativement aux autres années, (Tableau 8).

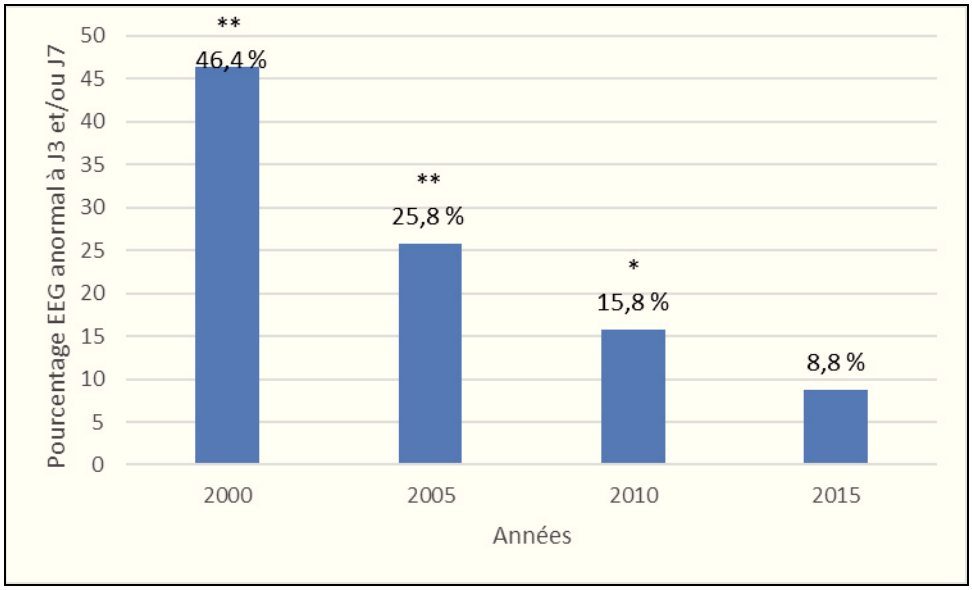

Figure 15 : Pourcentage d'EEG anormaux à J3 et/ou J7 pour les 4 cohortes

*(** p < 0,001 et * p = 0,0048)*

	Année 2000	Année 2005	Année 2010	Année 2015	p-value
Respiratoires					
MMH n/N (%)	78/170 (45,8)	93/173 (53,7)	90/193 (46,6)	92/196 (46,9)	ns
DBP (oxydep28j) n/N (%)	48/158 (30,4)	41/158 (25,9)	47/181 (26,0)	39/176 (22;1)	ns
CLD(oxyd36sa)n/N (%)	27/157 (17,2)	27/155 (17,4)	31/179 (17,3)	28/175 (16,0)	ns
Digestives					
ECUN n/N (%)	7/169 (4,1)	4/173 (2,3)	7/193 (3,6)	2/196 (1,0)	ns
Infectieuses					
IMF n/N (%)	16/170 (5,9)	18/173 (10,4)	13/193 (6,7)	5/196 (2,6)	0,0122
Infections secondaires n/N (%)	51/170 (30,0)	51/173 (29,5)	52/193 (27,0)	58/196 (29,6)	ns
Ictère n/N (%)	-	129/173 (74,6)	160/193 (82,9)	122/196 (62,2)	<0,001
Rétinopathie n/N (%)	10/170	9/79 (11,4)	10/62 (16,1)	11/75 (14,7)	0,041
Neurologiques					
BNM anormal n/N (%)	8/91 (8,8)	32/95 (33,7)	21/111 (18,9)	41/143(28,7)	<0.001
HIV n/N (%)	35/170 (20,6)	43/173 (24,8)	24/193 (12,4)	38/189 (20,1)	0,0233
LMPV n/N (%)	24/170 (14,1)	14/173 (8,1)	14/193 (7,2)	0/196	<0.0001
EEG anormal	78/168 (46,3)	38/147 (25,8)	29/183 (15,8)	12/183 (6,6)	<0,0001

Tableau 8 : Évolution des morbidités néonatales

3.2.4 Évolution de la prise en charge post-natale

Le tableau 9 résume les comparaisons des traitements respiratoires.

	Année 2000	Année 2005	Année 2010	Année 2015	p-value
Surfactant					
Total n/N (%)	78/170 (45,8)	93/173 (53,7)	90/193 (46,6)	81/196 (41,3)	ns
Délai d'administration (heure) Moyenne +/-SD	3,5 +/- 7,2	2,4 +/- 4,8	3,4 +/- 7,3	2,6 +/- 5,2	ns
Corticothérapie post natale					
Total n/N (%)	34/170 (20,0)	10/173 (5,8)	15/193 (7,8)	12/196 (6,1)	<0,001
Ventilation mécanique					
Total n/N (%)	107/170 (63,0)	113/173 (65,3)	123/193 (63,7)	83/196 (42,3)	<0.0001
Durée (jours) Moyenne +/- SD	9.4 +/- 16,2	3.8 +/- 6,2	4.9 +/- 9.4	4,7 +/- 6.2	0.0003
HFO					
Total n/N (%)	27/170 (0,15)	19/173 (11,0)	20/193 (10,1)	17/196 (8,7)	<0.0001
Durée (jours) Moyenne +/- SD	5,1 +/- 3,9	3,8 +/- 3,4	5,2 +/- 5,0	4,9 +/-4,0	ns
CPAP/LNHD					
Total n/N (%)	125/170 (73,5)	129/173 (74,6)	157/193 (81,3)	171/196 (87,2)	0.0053
Durée (jours) Moyenne +/- SD	8,5 +/- 11,1	11,0 +/- 13,0	9,0 +/- 12,1	13.8 +/- 17.5	0.0044
Oxygénothérapie					
Total n/N (%)	48/170 (28,2)	98/193 (50,8)	117/193 (60,6)	42/196 (21,4)	<0.001
Durée (jours) Moyenne +/- SD	89,6 +/- 82,2	23,4 +/- 33,3	18,4 +/- 20,8	20,6 +/- 18.5	<0.0001

Tableau 9 : Comparaison des thérapeutiques respiratoires

Le taux d'enfants ayant nécessité une ventilation mécanique a significativement diminué (42,3 % contre 63,0 %, 65,3 % et 63,7 % respectivement pour 2015, 2000, 2005 et 2010, $p < 0.001$). Pour les enfants intubés, la durée de ventilation mécanique en 2015 est significativement inférieure à celle de 2000 (9,4 +/- 16,2 jours versus 4,7 +/- 6,2 jours, p= 0,0003). (Tableau 9).

Le taux d'enfants ventilés en CPAP et/ou LNHD a augmenté significativement entre 2000, 2005 et 2015 (87,2 % versus 73,5 % ($p = 0.0014$) et 74,6 % ($p = 0.0018$)). Même si ce taux a tendance à augmenter entre 2010 et 2015, cette progression n'est pas significative. En revanche, la durée de ventilation en CPAP et /ou LNHD augmente significativement entre 2010 et 2015 (9,0 +/- 12,1 jours versus 13,8 +/- 17,5 jours, $p = 0.0041$). (Tableau 9).

L'utilisation de l'oxygénothérapie aux lunettes a significativement diminué en 2015 comparativement aux cohortes de 2005 et 2010 (21,4 % versus 50,8 % et 60,6 %, p<0,0001) alors qu'il n'y a pas de différence significative en terme de durée d'oxygénothérapie aux lunettes entre les 3 cohortes. (Tableau 9).

En 2015, le recours à la corticothérapie post-natale à visée respiratoire était stable comparativement à 2005 et 2010 (p non significatif) alors qu'il était significativement inférieur au taux de corticothérapie de 2000 (6,1 % versus 20,0 %, $p < 0.001$) (Tableau 9).

Le tableau 10 résume les autres thérapeutiques utilisées lors du séjour en néonatalogie.

	Année 2000	Année 2005	Année 2010	Année 2015	p-value
Canal artériel traité n/N (%)	26/170 (15,3)	31/173 (17,9)	39/193 (20,2)	24/196 (12,2)	ns
Traitement à visée hémodynamique n/N (%)	34/170 (20,0)	50/173 (28,9)	38/193 (19,7)	28/196 (14,3)	0.0066
Parentérale n/N (%)	170/170 (100,0)	154/173 (89,0)	173/193 (89,6)	178/196 (90,8)	< 0.0001
Parentérale (jrs) M +/- S	19,8 +/- 15,5	17,8 +/- 21,9	14,6+/- 15,3	15,1+/- 9,5	0,005
Transfusions Total n/N (%)	91/148 (61,5)	92/173 (53,2)	82/193 (42,5)	74/196 (38,7)	0,0002
Moyenne +/- SD	3,5 +/- 2,7	0,6 +/- 0,5	3,0 +/- 3,0	0,8 +/- 1,5	< 0,0001

Tableau 10 : Évolution des thérapeutiques au cours de l'hospitalisation

Le taux d'enfants ayant bénéficié d'une alimentation parentérale a significativement diminué entre 2000 et 2015 (100 % versus 90,8 %, p = 0.003). La durée d'alimentation parentérale en 2015 est comparable à celle de 2010. En revanche, elle a significativement diminué entre 2015 comparativement à 2000 et 2005 (15,1 jours versus respectivement 19,8 jours (p=0.0038) et 17,8 jours (p=0.03)) (Tableau 10).

Les enfants ont été significativement moins transfusés en culot globulaire en 2015, comparativement à 2000 et 2005 (38,7 % versus respectivement 61,5 % et 53,2 %, p < 0.0001 et p = 0.01). C'est en 2005 que le nombre de transfusions par enfant est le plus faible. (Tableau 10)

3.2.5 Évolution de la mortalité en cours d'hospitalisation

La figure 16 résume l'évolution de la mortalité.

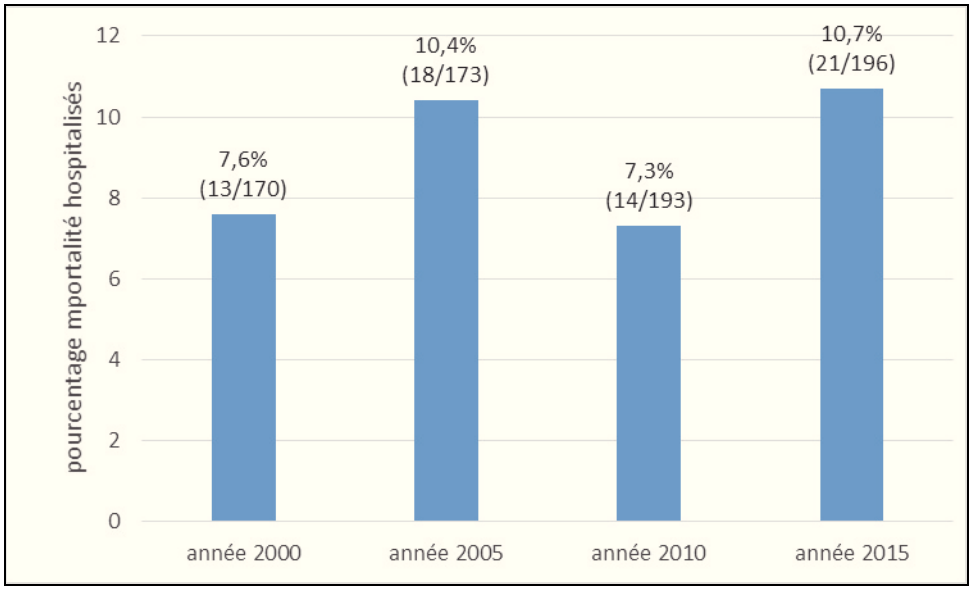

Figure 16 : Évolution de la mortalité

(en pourcentage et en nombre absolu)

Il n'y a pas de différence significative du taux de mortalité pour les enfants de moins de 33 SA hospitalisés au CHU de Rouen en 2000, 2005, 2010 et 2015.

Parmi les enfants décédés, la durée moyenne de vie était de 2,7 jours. En comparant avec les années 2000, 2005 et 2010, on ne retrouve pas de différence significative.

3.2.6 Comparaison des paramètres de sortie de l'enfant

Les paramètres de sortie de l'enfant sont résumés dans le tableau 11.

	Année 2000	Année 2005	Année 2010	Année 2015	p-value
Mensuration de sortie					
Poids (g) Médiane	2845,0	2810,0	2570,0	2320,0	<0.0001
RCEU n/N (%)	30/131 (22,9)	33/130 (25,4)	64/164 (39,0)	63/161 (39,1)	0.0019
Taille (cm) Médiane	47,0	46,2	45,5	44,0	<0.0001
PC (cm) Médiane	34,0	33,5	33,0	31,5	0.0088
Allaitement (total ou mixte) n/N (%)	44/157 (28,0)	37/151 (24,5)	89/175 (50,9)	75/171 (43,9)	<0.0001
Age Corrigé sortie Moyenne	40,0	39,4	38,7	37,1	<0,0001

Tableau 11 : Évolution des paramètres de sortie de l'enfant

Le taux de RCEU à la sortie est significativement plus important en 2015 comparativement à 2000 et 2005 (39,1 % versus respectivement 22,9 % et 25,4 %, p = 0.003 et p 0.01). Il n'y a pas de différence significative entre 2015 et 2010 (39,1 % versus 39,0 %) (Tableau 11).

L'allaitement total ou mixte avait augmenté significativement entre 2005 et 2015 (respectivement 24,5 % et 43,9 % , p = 0.0003 et p<0.001), il a tendance à diminuer lorsque l'on compare 2010 et 2015 (respectivement 50,9 % versus 43,9 %, p non significatif) (Tableau 11).

4. Discussion

4.1 **Principaux résultats**

Nos 4 cohortes ont les mêmes caractéristiques générales avec un âge gestationnel et un poids de naissance moyen identiques.

Le recours à la PMA et l'âge moyen maternel sont stables depuis 2010. Le nombre de transfert *in utero* a significativement augmenté tout comme le taux de naissance *in born*. Le taux de chorioamniotite a augmenté significativement si on le compare à 2010 alors que le taux de ruptures prolongées des membranes est resté stable.

La mortalité est restée stable depuis 15 ans (10,8 %) en 2015.

La morbidité néonatale s'est peu modifiée : les taux de maladie des membranes hyalines, de dysplasie broncho-pulmonaires, d'entérocolites ulcéro-nécrosantes, d'infections materno-fœtales, les rétinopathies et d'infections secondaires sont restés stables.

Les recours à la ventilation mécanique et l'oxygénothérapie aux lunettes ont significativement diminué. L'utilisation de la ventilation non invasive a augmenté depuis 2000 tout comme sa durée moyenne. L'utilisation de l'alimentation parentérale et sa durée, le recours à la corticothérapie post-natale et le taux de transfusions ont significativement diminué depuis 2000. Sur le plan neurologique, le taux d'hémorragie intra-intraventriculaire est resté stable mais aucune leucomalacie péri-ventriculaire n'a été retrouvée en 2015. Le taux de RCEU (39,1 %) reste préoccupant mais stable depuis 2010.

4.2 **Validité interne**

Il s'agit d'une étude monocentrique. Le recueil des données des quatre années a été réalisé de façon prospective afin de diminuer les erreurs de recueil et de renforcer l'exactitude des données. Nous avons inclus de façon successive tous les prématurés de moins de 33 semaines hospitalisés dans le service de Pédiatrie Néonatale et de Réanimation du CHU de Rouen en 2000, 2005, 2010 et 2015. Il faut souligner que les deux tiers des enfants de la région de moins de 33 semaines d'aménorrhées sont hospitalisés initialement dans notre service.

Nous avons inclus exclusivement les grands prématurés nés vivant et exclu ceux qui étaient décédés en salle de naissance. Cependant, certaines études de la littérature prennent en compte les enfants

mort-nés ou décédés en salle de naissance, ce qui peut modifier certains résultats comme le taux de mortalité et rendre plus difficile la comparaison avec nos données. Dans le cas des grossesses multiples, chaque enfant a été pris en compte pour chaque critère étudié alors que plusieurs études ne comptabilisent «qu'une grossesse» pour décrire certaines variables comme par exemple les complications lors de la grossesse. De plus, certaines études de morbidités néonatales sont réalisées en fonction du poids de naissance et non de l'âge gestationnel. Ces choix peuvent donc modifier nos résultats par rapport à certaines données de la littérature.

Notre étude s'expose également à un biais de classification car les investigateurs étaient différents pour le recueil des quatre périodes et ont pu classer les informations de façon différente. De plus, pour l'année 2000 certaines variables n'ont pas été recueillies, nous effectuons une comparaison seulement sur 10 ans pour certains items.

Certains protocoles ont été modifiés durant ces dix dernières années notamment celui de l'instillation du surfactant, de nutrition, de prise en charge de l'ictère, de transfusions et de surveillance neurosensorielle. De plus, la cohorte de 2015 compte les premiers patients ayant reçu du surfactant selon le protocole INSURE ou LISA. L'effet de certains changements de pratiques sont difficilement mesurables dans ce type d'étude avant/après avec plusieurs facteurs confondants qui peuvent influencer nos résultats et fragiliser nos interprétations. Il s'agit d'une limite majeure des études avant/après.

4.3 Validité externe

La prématurité (naissance avant 37 SA) concerne 11 % des naissances vivantes dans le monde et 60 000 par an (7,4 %) en France. La mortalité néonatale diminue mais reste élevée. Elle dépend fortement de l'âge gestationnel de naissance, (Torchin et al. 2015).

Dans notre cohorte, le taux de mortalité est de 10,7 % (enfants décédés pendant leur hospitalisation) et diffère en fonction des âges gestationnels. Si on considère la survie pour les termes très précoces, notre taux à 24 SA est de 66,6 %, alors qu'il est de 30 % à 25 SA et de 83,3 % à 26 SA. Ces résultats sont bien évidemment à nuancer devant les petits effectifs pour les âges gestationnels très précoces (3 enfants nés à 24 SA, 10 nés à 25 SA et 18 nés à 26 SA). Pour ces termes très précoces, lorsque l'on parle de risque de mortalité, il paraît essentiel de ne pas considérer seulement l'âge gestationnel mais d'apprécier la globalité du contexte clinique. En effet, il est important de prendre en compte plusieurs caractéristiques : le poids de naissance, la corticothérapie anténatale, le sexe, le type de grossesse unique ou multiple, comme le soulignent Tyson et ses collaborateurs dans leur étude en 2008. Dans cette étude, il démontre que les enfants ayant reçu une corticothérapie anténatale, de sexe féminin,

singletons et eutrophes ont un taux de mortalité et un risque de séquelles neuro-développementales réduits, (Tyson et al. 2008).

De plus, en fonction des centres et des pays, ce taux de survie diffère fortement surtout pour les petits âges gestationnels. En effet, dans certains pays comme le Japon, la Suède ou les États-Unis, on retrouve des taux de survie (enfants sortant vivants de l'hôpital) compris entre 6 % et 34 % dès 22 SA, puis entre 26 % et 54 % pour les 23 SA et entre 55 % et 77 % pour les 24 SA. En France ces taux sont de 0 % pour les 22 SA, 1% pour les 23 SA et 31 % pour les 24 SA (EPIPAGE 2), (Torchin et al. 2015). Ces différences entre les taux de survie sont dues aux différences de prise en charge anténatale et néonatale. Le Japon, les États-Unis ou encore la Suède réalisent des prises en charge actives dès 22 SA : administration de corticothérapie anténatale, réalisation de césariennes et de gestes de réanimation en salle de naissance.

En France, dans de nombreux centres, cette prise en charge active n'est réalisée qu'à partir de 24 SA en raison d'inquiétudes sur le développement ultérieur des extrêmes prématurés. À Rouen, en 2015, la corticothérapie anténatale était réalisée à 25 SA en cas de risque d'accouchement prématuré. Elle était discutée, après information claire et recueil de l'avis des parents, à partir de 24 SA. Il en était de même pour la prise en charge active en salle de naissance.

Nos pratiques ont évolué depuis quelques années avec la prise en charge de nouveaux nés avec des âges gestationnels de plus en plus précoces. Ainsi, en 2000 les enfants naissant avec un âge gestationnel de moins de 26 SA n'étaient pas pris en charge de façon active. Cette évolution de prise en charge est bien illustrée dans nos résultats par un taux de prématurés strictement inférieurs à 28 SA qui a tendance à augmenter depuis la cohorte de 2000. L'étude de Diguisto, à partir de la cohorte Epipage 2, montre qu'en France la prise en charge «active» change significativement en fonction du centre. La période de gestation entre 24 SA et 25 SA est qualifiée de «zone grise». Cette période est associée à une double incertitude en cas de naissance prématurée : incertitude pronostique, en ce qui concerne la mortalité et la morbidité et, par conséquent, incertitude sur l'attitude thérapeutique à mener. Les soins actifs ne sont pas institués à 22 SA et le sont, exceptionnellement à 23 SA. À partir de 24 SA, les prises en charges se font au cas par cas après avoir recueilli l'avis des parents, (Moriette et al. 2010).

Le pourcentage d'enfants nés *in born* a augmenté significativement en 2015 par rapport aux cohortes de 2000, 2005 et 2010. Ceci est à mettre en lien avec l'augmentation en parallèle du nombre de transferts *in utero*. L'organisation régionale grâce aux réseaux périnataux et la meilleure articulation entre les maternités de différents niveaux ont probablement permis cette amélioration de la prise en charge anténatale, (Cifuentes et al. 2002).

Le taux de corticothérapie anténatale a lui aussi significativement augmenté en 2015 par rapport aux années précédemment étudiées. Cette augmentation est également observée à l'échelle nationale. Dans l'étude Epipage 2, on constate que son utilisation est plus élevée en 2011 (Epipage 2) qu'en 1997 (Epipage 1) à partir de 24 SA (excepté pour les 27 SA ou le taux de corticothérapie anténatale est identique), (Ancel et al. 2015). Même son utilisation est «protocolisée» à partir d'un certain terme, il se pose toujours la question d'administration, ou pas, pour des âges gestationnels extrêmes (entre 22 et 24 SA voir 25 SA). L'attitude est, là encore, pays voir centre dépendant, (Torchin et al. 2015). En effet, l'administration anténatale de corticoïdes, considérée comme des soins actifs périnataux, augmente les chances de survie et de survie sans séquelles pour l'enfant, (Saizou et al. 2005). Ce traitement réduit significativement la survenue de dysplasie broncho-pulmonaire et d'hémorragie intra-ventriculaire, (Crowley 2000)

Alors que le taux de chorioamniotite avait diminué entre 2005 et 2010, il est resté stable entre 2010 et 2015. En revanche, le taux de rupture prolongée des membranes a augmenté entre 2010 et 2015. Ces données sont rassurantes et sont le reflet d'une antibiothérapie per-partum plus efficace. Dans notre étude, ce taux d'antibiothérapie tend à augmenter. En cas de rupture prolongée des membranes, il est connu que les antibiotiques diminuent non seulement le risque de chorioamniotite mais aussi les risques de sepsis néonataux et d'atteintes cérébrales, (Ancel P-Y 2004). Cependant, une revue de la littérature récente est en contradiction avec l'étude d'Ancel car elle montre que les chorioamniotites n'influenceraient pas la survenue d'atteintes de la substance blanche et de paralysie cérébrale, (Maisonneuve et al. 2017). Il sera donc intéressant d'évaluer le retentissement de la diminution du taux de chorioamniotite avec le suivi de notre cohorte à l'âge de 2 ans.

Concernant les enfants PAG (poids de naissance < 10ème percentile), ils représentent 10,7 % (21/196) des enfants de notre cohorte. Leur mortalité au cours d'hospitalisation, comparativement aux enfants nés eutrophes, est presque 3 fois plus élevée, (28,6 % versus 10,7 %). Dans la littérature, le risque relatif de mortalité chez les prématurés ayant un PAG est 2 à 4 fois plus élevé que chez les enfants eutrophes, (Zeitlin et al. 2010). Nos chiffres peuvent être sous-estimés car notre cohorte ne comprend que les enfants hospitalisés en réanimation et ne comptabilise pas les enfants décédés en salle de naissance contrairement à certaines études.

Dans notre étude, les prématurés avec un PAG nécessitent plus souvent des manœuvres de réanimation en salle de naissance que les enfants sans PAG (29,4 % versus 18,9 %). Ce risque augmenté de mauvaise adaptation à la vie extra-utérine est retrouvé dans l'étude d'Ananth, (Ananth and Vintzileos 2009).

Nous avons aussi mis en évidence un taux de RCEU à la sortie d'hospitalisation (ou hypotrophie acquise) élevé et inquiétant en 2015. En effet, 39,1 % des enfants sortaient avec un poids inférieur au 10ème percentile. Ce taux était stable en comparaison avec 2010 alors qu'il avait significativement augmenté en 2010 par rapport à 2000 et 2005. En parallèle, on constate une diminution du poids de sortie médian. Cependant cette donnée est à nuancer car l'âge corrigé de sortie est plus précoce dans notre cohorte comparativement aux cohortes précédentes. Pourtant le protocole de nutrition parentérale du service suit les recommandations ESPHGAN et a été modifié en 2010 : augmentation de la quantité de protides jusque 4g/kg/j et de lipides jusque 2g/kg/j, (Fusch et al, 2009). Nos perfusions individualisées d'alimentation parentérale sont adaptées tous les jours à la prise de poids de l'enfant, à son état clinique et à son ionogramme sanguin. L'une des causes de cette augmentation du nombre de RCEU pourrait être un taux d'enfants bénéficiant d'une nutrition parentérale significativement plus faible en 2015 comparativement à 2005 et à 2000. De plus, la durée de ces alimentations parentérales est significativement plus faible en 2015 qu'en 2000. L'indication de cette perfusion parentérale est à bien évaluer, et réévaluer quotidiennement, car elle nécessite un cathéter central, ce qui augmente considérablement le risque d'infection secondaire, le risque d'épanchement péricardique, ou encore de thrombose vasculaire, (Jarreau 2016). Dans le service, elle est généralement arrêtée lorsque l'enfant bénéficie d'une alimentation entérale bien tolérée et enrichie d'environ 120 ml/kg/j.

Le taux d'enfants prématurés alimentés au lait de mère à leur sortie d'hospitalisation a augmenté significativement entre 2005 et 2010 (respectivement 24,5 % et 50,9 %, $p<0.001$) et a eu tendance à diminuer entre 2010 et 2015 (respectivement 50,9% et 43.9%). Certaines études, comme celles de Carlson, ont montré que les enfants prématurés alimentés au lait de mère avaient une croissance pondérale plus faible que ceux alimentés au lait artificiel, avec un rattrapage staturo-pondéral plus tardif, ce qui pourrait expliquer notre taux de RCEU, (Carlson and Ziegler, 1998). Même si le taux d'allaitement maternel exclusif et/ ou mixte, en sortie d'hospitalisation, augmente significativement depuis la cohorte de 2000, il reste faible (43,9 % en 2015). Ce taux est très variable d'un centre à l'autre. À Lille (centre hôpital ami des bébés IHAB depuis 2015), ce taux était 72 % (dont 89,3 % d'allaitement exclusif) en sortie d'hospitalisation chez les prématurés de moins de 33 SA nés à l'hôpital Jeanne de Flandre (Céline RIAZUELO, infirmière référente en lactation, hôpital JDF, CHRU Lille, données non publiées). Dans les unités IHAB, la présence de professionnels formés à l'allaitement totalement détachés des soins, des pièces réservées pour que les mamans puissent tirer leur lait, des formations pour tous les professionnels de santé sont des mesures mises en place pour promouvoir et soutenir l'allaitement. En effet, les bénéfices de l'allaitement maternel sont largement diffusés tant pour ses propriétés immunologiques, ses propriétés sur développement cognitif et la diminution des

hospitalisations lors de la première année de vie, (Vohr et al. 2006). À Rouen, la mise en place de mesures simples ainsi que l'éducation et la sensibilisation du personnel de santé pourrait permettre d'augmenter ce taux dans les années à venir.

Même si la durée d'alimentation parentérale et donc la durée de maintien du cathéter central sont diminuées, le taux d'infections nosocomiales reste élevé en 2015.

Ce taux élevé et inquiétant concerne 29,6 % des enfants. La première cause d'infection secondaire est l'infection sur cathéter central, (Cantey and Milstone 2015). Ce taux reste élevé malgré des conditions d'asepsie rigoureuse lors de la pose et les précautions à suivre lors des changements de lignes de perfusion. Depuis 2010, certaines unités de réanimation et de soins intensifs de néonatalogie participent au réseau NEOCAT (CClin Paris Nord) ayant pour but de mesurer l'incidence des bactériémies nosocomiales liées aux cathéters veineux centraux. Lors de l'analyse de 2012, l'incidence des bactériémies sur cathéter veineux central était de 15 %, (L'Hériteau et al. 2012).

Chez les prématurés de moins de 1500 grammes, les infections nosocomiales sont responsables d'une surmortalité de plus de 50 %, (Stoll et al. 2002) et d'une augmentation du taux de paralysie cérébrale, (Mitha et al. 2013). À distance, ces infections majorent le risque de séquelles neurologiques chez le prématuré, (Van der Ree et al. 2011).

Les micro-organismes les plus fréquemment responsables de bactériémies liées aux cathéters sont les staphylocoques à coagulase négatives suivis des staphylocoques aureus puis des entérobactéries (Cantey and Milstone 2015). Cette répartition bactériologique, par ordre de fréquence, est retrouvée dans notre cohorte.

Concernant les infections materno-fœtales certaines (2,6 %), leur taux diminue dans notre cohorte. Ceci est sans doute la conséquence d'une antibiothérapie en pré-partum plus précoce et prolongée en cas de situation à risque infectieux. Le nombre d'infections materno-fœtales certaines est minime comparativement au nombre d'enfants recevant une antibiothérapie probabiliste (2,6 % versus 63,3 %). La suspicion d'IMF chez le nouveau-né prématuré génère en effet une prescription importante d'antibiotiques. Mitha et al rapportent en 2013 dans EPIPAGE 2, une antibiothérapie pour suspicion d'infection chez plus de 50 % des nouveau nés de poids de naissance inférieur à 1000 grammes durant l'hospitalisation, (Mitha et al. 2013). L'utilisation d'antibiotiques n'est pas sans effets secondaires, ils entraînent une modification du microbiote qui pourrait, à plus long terme, augmenter les manifestions allergiques, la survenue de pathologies dysimmunitaires ou encore le risque de surpoids (notion de programming fœtal), (Rutten et al. 2015). Dans notre étude, sur les 5 enfants ayant une infection

materno-fœtale, tous ont bénéficié d'une réanimation en salle de naissance. Seulement un nécessitait un support ventilatoire à 28 jours de vie et à 36 SA d'âge corrigé et un avait développé une rétinopathie grade 2. En revanche, ils avaient tous une ETF pathologique à J7 ou J21.(3 ont eu une HIV grade 1 alors que 2 ont eu une HIV grade 3). Les germes retrouvés étaient : un Escherichia Coli pour deux d'entre eux, un Haemophilius pour deux autres et un streptocoque B pour le dernier. Dans le service, un nouveau protocole de prise en charge des suspicions d'infections materno-fœtales a été mis en place. L'objectif est de diminuer le taux d'antibiothérapie dans les suspicions d'infection materno-fœtales, (Annexe 4). Il sera intéressant d'évaluer les effets de ce protocole dans les années à venir.

Dans notre cohorte, le taux de dysplasie broncho-pulmonaire (ayant un support ventilatoire à 28 jours ou à 36 SA d'âge corrigé) à tendance a légèrement diminuer comparativement aux années antérieures. Il s'agit de la principale séquelle respiratoire des grands prématurés. Il s'agit d'une pathologie du développement pulmonaire distal qui est interrompu prématurément aboutissant à une alvéolisation diminuée, des alvéoles peu nombreuses et larges ainsi qu'une raréfaction du lit capillaire avec des vaisseaux dystrophiques. Le principal facteur de risque de la dysplasie broncho-pulmonaire est la prématurité. D'autres facteurs de risques sont reconnus. Parmi eux, le retard de croissance intra-utérin est également un facteur de risque majeur. La dysplasie broncho pulmonaire est plus fréquente chez les garçons. L'inflammation anténatale (chorioamniotite par exemple) ou post-natale (infections secondaires) peuvent aussi contribuer à la dysplasie broncho-pulmonaire. La persistance du canal artériel et des apports hydro-sodés excessifs lors des premiers jours de vie favorisent également cette complication, (Saliba, 2016). Dans notre étude, la diminution du taux de chorioamniotites pourrait être en lien avec cette diminution de DBP. D'ailleurs, une étude sur une plus grande population pourrait permettre de confirmer nos données.

Notre taux d'enfants intubés et ventilés est inférieur à celui des années antérieures. La durée de ventilation mécanique est significativement plus courte en 2015 alors que la durée de la VNI est plus longue. Il est bien démontré que la ventilation invasive et sa durée prolongée sont des facteurs de risque d'évolution vers la dysplasie broncho-pulmonaire, (Jobe and Bancalari 2001). Dans la méta-analyse de 2016 où sont analysées les techniques de ventilation des moins de 33 SA, les enfants ayant bénéficié des techniques d'instillation du surfactant de type INSURE ou LISA décèdent moins et évoluent moins vers la dysplasie broncho-pulmonaire comparativement à ceux ventilés en ventilation invasive, (Isayama et al. 2016). De plus, dans cette étude, les enfants ayant eu une procédure LISA ou INSURE ont un taux de survenue d'HIV moindre que les autres, (Isayama et al. 2016). Ces techniques ont été mises en place dans le service de réanimation néonatale au cours de l'année 2015 et sont

actuellement poursuivies selon un protocole de service, (Annexe 2). Dans les prochaines cohortes, il sera intéressant d'évaluer la survenue de ces morbidités chez les enfants ayant bénéficié de ces techniques d'instillation du surfactant. Plus le surfactant est administré précocement, moins le risque de mortalité ou de développement d'une BDP ou CLD est élevé, (Bahadue and Soll 2012). Dans notre cohorte de 2015, la tendance à la diminution de la survenue de bronchodysplasie pourrait être expliquée par une administration qui tend à être plus précoce du surfactant après la naissance des prématurés. L'augmentation du taux de corticothérapie maternelle anténatale pourrait également contribuer à cette diminution de taux de BDP, (Moriette et al. 2005).

Pour ce qui est de la corticothérapie post-natale par voie systémique, son utilisation tend à diminuer dans notre cohorte comparativement aux années précédentes. Cette tendance est aussi retrouvée dans l'étude d'Ancel et ses collaborateurs, (Ancel et al. 2015). Ce traitement est utilisé pour aider à l'extubation et diminuer le risque d'évolution vers la dysplasie broncho-pulmonaire. En effet, comme nous l'avons vu, l'inflammation est un facteur de risque reconnu d'évolution vers la DBP. Dans sa méta-analyse de la Cochrane, Halliday met en évidence un effet bénéfique de la corticothérapie post natale, à partir de 21 jours, de vie en terme de diminution de survenue de DBP pulmonaire, (Halliday, 2003). Cependant la corticothérapie systémique post-natale n'est pas sans effet secondaire. Elle augmente le risque de survenue de la paralysie cérébrale et réduit la croissance cérébrale lorsqu'elle est administrée avant 21 jours de vie de vie, (Doyle et al, 2005).

Dans notre étude, 25 % des enfants ayant reçu une corticothérapie post natale (après 21 jours de vie) avaient un PC inférieur au 10ème percentile lors de leur sortie d'hospitalisation. Ces enfants avaient un PC supérieur au 10ème percentile à la naissance. La corticothérapie, par voie systémique, à partir de 3 semaines de vie n'entraîne pas de troubles neuro-développementaux au long terme, (Halliday,2003). Cependant, dans de nombreuses études de la méta-analyse, le suivi neurologique est effectué seulement durant l'âge préscolaire. Les auteurs incitent donc à évaluer les bénéfices et les risques avant de débuter un tel traitement pour chaque enfant. Dans leur mise au point de 2010, Jarreau et al recommandent l'utilisation de la bétaméthasone pour l'aide à l'extubation après les 3 premières semaines de vie. Il s'agit de la seule indication respiratoire où l'utilisation de corticoïdes inhalés ou systémiques en postnatal pourrait être envisagé chez les très grands prématurés dépendants d'une ventilation mécanique agressive, après plusieurs tentatives d'extubation, (Jarreau PH et al, 2010). Ces recommandations sont appliquées dans le service ce qui expliquerait la diminution de l'utilisation de la corticothérapie post-natale depuis 2010.

Alors qu'il avait diminué dans la cohorte de 2010, le taux d'HIV dans la cohorte de 2015 était quasiment identique à celui retrouvé en 2000 et 2005. Cependant, il s'agit d'un taux global d'HIV et nous

retrouvons beaucoup d'HIV de grade I dans notre étude alors que les HIV de grade II et IV ont tendance à diminuer.

Il faut souligner que le diagnostic d'HIV grade I versus ETF normale peut être discuté, et est parfois opérateur dépendant. Les HIV de grade I ont un bon pronostic neurologique alors que les HIV de plus haut grade sont associées à un devenir neurologique plus sombre. Elles sont de bon pronostic lorsqu'elles sont isolées mais représentent tout de même un facteur prédictif de survenue de lésions de la substance blanche, (Kuban 1998).

Si on reprend les histoires obstétricales des patients ayant développé une HIV grade 4, on remarque que chez la moitié (3/6) des enfants il y avait un syndrome inflammatoire (CRP augmentée) chez la maman en péri-partum. Dans l'étude de Chevallier publiée en 2017, les auteurs mettent en évidence que la MAP ou la RPM dans un contexte de syndrome inflammatoire maternel est un facteur de risque significatif de développer une HIV grade IV, (Chevallier et al. 2017). Parmi les autres enfants ayant développé une HIV grade 4, un enfant était né à 24 SA *out born* et n'avait pas reçu de corticothérapie anténatale. Il est bien démontré que les critères *in born* et l'administration d'une corticothérapie anténatale sont des facteurs protecteurs des HIV (Ment et al. 1995), (Heuchan et al. 2002).

Aucun enfant n'a développé de leucomalacie périventriculaire en 2015. Son taux était stable les années précédentes. Ce résultat pourrait être expliqué par une diminution du taux de chorioamniotite. Cette hypothèse est à nuancer à la lecture des résultats récents de Maisonneuve qui ne retrouve pas de lien entre chorioamniotite et leucomalacie périventriculaire dans son étude, (Maisonneuve et al. 2017). Les états inflammatoires post-nataux comme l'ECUN sont aussi un facteur de risque de LMPV, (Marret et Marpeau 2000), ce qui est retrouvé dans notre étude où le taux d'ECUN est diminué. Cependant le taux d'IMF et d'infection secondaire, à l'origine d'inflammation, est stable. Parmi les autres facteurs de risque de leucomalacie, on retrouve les troubles hémodynamiques prénataux (STT, placenta praevia, hypoxie sévère, …) ou post-nataux (anoxie aigue, hypocapnie, …) et les déficits en facteurs de croissance ou hormonaux, (Marret and Marpeau 2000).

Au cours des 10 dernières années, le taux de transfusions a significativement diminué, sans doute en lien avec les dernières recommandations de la haute autorité de santé, qui préconisent des seuils transfusionnels sont plus bas. L'anémie non régénérative du prématuré peut nécessiter la transfusion de culots globulaires, cependant cette prescription n'est pas sans risque. Par exemple, des études ont mis en évidence une association entre la transfusion de CGR la première semaine de vie et la survenue ou l'aggravation d'une HIV, (Baer et al. 2011). Il existe aussi une relation entre la transfusion de culot globulaire et la survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante chez les prématurés ayant un poids de

naissance inférieur à 1500 grammes, (Blau et al. 2011). D'ailleurs, dans notre cohorte, le taux d'enfants transfusés et de survenue d'entérocolite ulcéro-nécrosante ont tous les deux diminué comparativement aux années antérieures. L'une des stratégies préventives de l'anémie néonatale serait le clampage retardé du cordon d'au moins 30 secondes. En effet, Rabe et ses collaborateurs ont montré dans une étude en 2012, que le clampage retardé était associé à une réduction significative des transfusions chez le nouveau prématuré. De plus, d'autres effets bénéfiques du clampage retardé ont été observés comme une amélioration de la pression artérielle les premières heures de vie, une diminution de la survenue d'HIV (RR 0,59 (0,41-0,85)) et d'entérocolites ulcéro-nécrosantes (RR 0,62 (0,43-0,9)), (Rabe et al. 2012).

La diminution des lésions de la substance blanche peut être expliquée en partie par la diminution des entérocolites. En effet, dans la littérature, il est bien décrit une relation entre l'entérocolite ulcéro-nécrosante et la survenue de leucomalacie périventriculaire, (Schulzke, Deshpande, and Patole 2007). Dans ce même article, les auteurs précisent que les anomalies du développement neurocognitif sont plus fréquentes en cas d'ECUN chirurgicale.

5. Conclusion

Pour les néonatologues, la connaissance de l'évolution de la morbi-mortalité néonatale est fondamentale afin de tenter d'améliorer la prise en charge optimale des enfants prématurés.

Réduire au maximum ces morbidités néonatales est un enjeu quotidien dans notre profession. La théorie de Barker et al, de la fin des années 1980, stipule que les maladies chroniques développées à l'âge adulte prennent leur origine au début de la vie, (Barker et al. 1989). Plus récemment, la notion d'épigénome tend à remplacer ce concept. Cela signifie que l'environnement dans lequel l'enfant se développe orienterait l'état de santé à venir autant que le génome. Les signaux de l'environnement, pendant cette période de «plasticité» maximale, sont accrus dans les situations pathologiques périnatales telles que la restriction de croissance intra-utérine, la prématurité, l'exposition anténatale à un diabète maternel, (Barouki et al. 2012).

Cette notion renforce la responsabilité du néonatologiste en termes d'organisation et de gestion de l'environnement du nouveau-né prématuré et donc le rôle des soins de développement. Au-delà de cette notion, il ne faut pas oublier l'importance du suivi rapproché de ces enfants plus vulnérables surtout sur le plan neurologique. L'évaluation de notre cohorte à deux ans mettra l'accent sur le dépistage d'anomalies du développement neurologique.

6. Bibliographie

Ananth, Cande V., and Anthony M. Vintzileos 2009 « Distinguishing Pathological from Constitutional Small for Gestational Age Births in Population-Based Studies. Early Human Development » 85(10): 653–658.

Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. 2015. “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 Pediatrics 169 (3): 230–38.

Ancel P-Y. 2004. “Perspectives in the Prevention of Premature Birth.” European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology 117 Suppl 1: S2-5.

Baer VL., Lambert DK, Henry E, Snow GL, Butler A and Christensen R.B 2011. “Among Very-Low-Birth-Weight Neonates Is Red Blood Cell Transfusion an Independent Risk Factor for Subsequently Developing a Severe Intraventricular Hemorrhage?” Transfusion 51 (6): 1170–78.

Bahadue, Felicia L., and Soll R 2012 "Early versus Delayed Selective Surfactant Treatment for Neonatal Respiratory Distress Syndrome." The Cochrane Database of Systematic Reviews 11: CD001456.

Barker DJ, Winter PD, Osmond C, Margetts B, and Simmonds S. J. 1989. “Weight in Infancy and Death from Ischaemic Heart Disease.” Lancet (London, England) 2 (8663): 577–80.

Barouki R,. Gluckman, Grandjean P, Hanson M, and Heindel JJ 2012. “Developmental Origins of Non-Communicable Disease: Implications for Research and Public Health.” Environmental Health: A Global Access Science Source 11 (June): 42.

Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, et al.2010 "Predictors of Cerebral Palsy in Very Preterm Infants: The EPIPAGE Prospective Population-Based Cohort Study." Developmental Medicine and Child Neurology 52(6): e119-125.

Blau J, Calo JM, Dozor D, Sutton M, Alpan G, and La Gamma EF. 2011. “Transfusion-Related Acute Gut Injury: Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Neonates after Packed Red Blood Cell Transfusion.” The Journal of Pediatrics 158 (3): 403–9.

Boland RA, Davis PG, Dawson JA, and Doyle LW 2017 "Outcomes of Infants Born at 22-27 Weeks' Gestation in Victoria according to Outborn/Inborn Birth Status." Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 102(2): F153–F161.

Bolaños JP. and. Medina JM 1997 "Effect of Valproate on the Metabolism of the Central Nervous System". Life Sciences 60(22): 1933–1942.

Browne JV, 2011 "Developmental Care for High-Risk Newborns: Emerging Science, Clinical Application, and Continuity from Newborn Intensive Care Unit to Community." Clinics in Perinatology 38(4): 719–729.

Cantey JB.and Milstone AM 2015. "Bloodstream Infections: Epidemiology and Resistance." Clinics in Perinatology 42 (1): 1–16, vii.

Carlson SJ, Ziegler EE 1998 "Nutrient Intakes and Growth of Very Low Birth Weight Infants. Journal of Perinatology" Official Journal of the California Perinatal Association 18(4): 252–258.

Chang E, 2015 "Preterm Birth and the Role of Neuroprotection." BMJ (Clinical Research Ed.) 350: g6661.

Chevallier M, M, Debillon T, Pierrat V, et al. 2017 "Leading Causes of Preterm Delivery as Risk Factors for Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: Results of the EPIPAGE 2 Cohort Study". American Journal of Obstetrics and Gynecology 216(5): 518.e1-518.e12.

Cifuentes J, Bronstein J, Phibbs CS, Phibbs RH, Schmitt SK, and Carlo WA. 2002. "Mortality in Low Birth Weight Infants according to Level of Neonatal Care at Hospital of Birth." Pediatrics 109 (5): 745–51.

Crowley P. 2000. "Prophylactic Corticosteroids for Preterm Birth." The Cochrane Database of Systematic Reviews, no. 2: CD000065.

Doyle LW,Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, and Sinclair JC, 2005. "Impact of Postnatal Systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm Infants: Effect Modification by Risk for Chronic Lung Disease." Pediatrics 115(3): 655–661.

Favrais G, Tourneux P, Lopez E, et al.2014 "Impact of Common Treatments given in the Perinatal Period on the Developing Brain." Neonatology 106(3): 163–172.

Fusch C, Bauer K, Böhles HJ, Jochum F, Koletzko B, Krawinkel M, Krohn K, Mühlebach S, and Working group for developing the guidelines for parenteral nutrition of The German Society for Nutritional Medicine. 2009. "Neonatology/Paediatrics - Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13." German Medical Science: GMS E-Journal 7 (November): Doc15.

Halliday HL., Ehrenkranz RA, and Doyle LW
2003a Delayed (>3 Weeks) Postnatal Corticosteroids for Chronic Lung Disease in Preterm Infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews(1): CD001145.

Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, and Simpson J.M. 2002. “Perinatal Risk Factors for Major Intraventricular Haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97.” Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 86 (2): F86-90.

Hirvonen M, Ojala R, Korhonen P, et al. 2014 "Cerebral Palsy among Children Born Moderately and Late Preterm. Pediatrics "134(6): e1584-1593.

Hjern A, and Thorngren-Jerneck K 2008 "Perinatal Complications and Socio-Economic Differences in Cerebral Palsy in Sweden - a National Cohort Study". BMC Pediatrics 8: 49.

Husson I, Mesplès B, Bac P, et al.2002 "Melatoninergic Neuroprotection of the Murine Periventricular White Matter against Neonatal Excitotoxic Challenge". Annals of Neurology 51(1): 82–92.

Isayama T, Iwami H, McDonald S, and Beyene J. 2016. “Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis.” JAMA 316 (6): 611–24.

Jarreau, P.-H. 2016. Réanimation et Soins Intensifs de Néonatologie. Elsevier Masson.

Jarreau PH., Fayon M, Baud O, et al.2010 "The use of postnatal corticosteroid therapy in premature infants to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: current situation and recommendations". Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie 17(10): 1480–1487.

Jobe AH and Bancalari E, 2001. “Bronchopulmonary Dysplasia.” American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 163 (7): 1723–29.

Kuban KC, 1998 "White-Matter Disease of Prematurity, Periventricular Leukomalacia, and Ischemic Lesions". Developmental Medicine and Child Neurology 40(8): 571–573.

L’Hériteau F, Lacavé L, Leboucher B, Decousser JW, De Chillaz C, Astagneau P, Aujard Y and le comité de pilotage du Réseau NEOCAT. 2012. “NEOCAT, surveillance network of catheter-related bloodstream infections in neonates.” Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie 19 (9): 984–89.

Lim Y and Godambe S, 2017 "Prevention and Management of Procedural Pain in the Neonate: An Update", American Academy of Pediatrics, 2016. Archives of Disease in Childhood. Education and Practice Edition.

Maisonneuve E, Ancel P-Y, Foix-L’Hélias H, Marret S, and Kayem G. 2017. “Impact of Clinical And/Or Histological Chorioamnionitis on Neurodevelopmental Outcomes in Preterm Infants: A Literature Review.” Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction 46 (4): 307–16.

Marlow N., Bennett C, E.Draper ES, et al. 2014 "Perinatal Outcomes for Extremely Preterm Babies in Relation to Place of Birth in England: The EPICure 2 Study". Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 99(3): F181-188.

Marret S., and. Ancel PY 2016 "Neuroprotection for preterm infants with antenatal magnesium sulphate". Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction 45(10): 1418–1433.

Marret S., and Marpeau L 2000 "Grand prematurity, risk of neuropsychic handicaps and neuroprotection". Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction 29(4): 373–384.

Medrano Poullain C and Milou 2015 "Singing as an aid in neonatology". Soins. Pediatrie, Puericulture(287): 42–47.

Ment, L. R., W. Oh, R. A. Ehrenkranz, et al.1995 "Antenatal Steroids, Delivery Mode, and Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants". American Journal of Obstetrics and Gynecology 172(3): 795–800.

Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, Thiriez G, et al. 2013. "Neonatal Infection and 5-Year Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants." Pediatrics 132 (2): e372-380.

Moriette G, Maury L, Le Huidoux P, and Jarreau P-H. 2005. "Lung protective strategies for premature infants." Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie 12 (5): 573–78.

Moriette G, Rameix S, Azria E, Fournié A, Andrini P, Caeymaex L, Dageville C et al. 2010. "Very premature births: Dilemmas and management. Part 1. Outcome of infants born before 28 weeks of postmenstrual age, and definition of a gray zone." Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie 17 (5): 518–26.

Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C et al.2017 "Neurodevelopmental Outcome at 2 Years for Preterm Children Born at 22 to 34 Weeks' Gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 Cohort Study". BMJ (Clinical Research Ed.) 358: j3448.

Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, et al.2013 "Epidemiological study of very preterm infants at Rouen University Hospital: changes in mortality, morbidity, and care over 11 years". Archives De Pediatrie: Organe Officiel De La Societe Francaise De Pediatrie 20(2): 156–163.

Rabe H, Diaz-Rossello JL, Duley L, and Dowswell T. 2012. "Effect of Timing of Umbilical Cord Clamping and Other Strategies to Influence Placental Transfusion at Preterm Birth on Maternal and Infant Outcomes." The Cochrane Database of Systematic Reviews, no. 8 (August): CD003248.

van der Ree M, Tanis JC, Van Braeckel KN, Bos AF, and Roze E. 2011. "Functional Impairments at School Age of Preterm Born Children with Late-Onset Sepsis." Early Human Development 87 (12): 821–26.

Roberts D and Dalziel S 2006 "Antenatal Corticosteroids for Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth". The Cochrane Database of Systematic Reviews(3): CD004454.

Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, et al. 2007"A Report: The Definition and Classification of Cerebral Palsy April 2006. Developmental Medicine and Child Neurology. Supplement 109: 8–14.

Rumajogee P, Bregman T, Miller SP,. Yager JY, and Fehlings MG 2016 "Rodent Hypoxia-Ischemia Models for Cerebral Palsy Research: A Systematic Review". Frontiers in Neurology 7: 57.

Rutten NB, Rijkers GT, Meijssen CB, Crijns CE, Oudshoorn JH, van der Ent CK and Vlieger AM. 2015. “Intestinal Microbiota Composition after Antibiotic Treatment in Early Life: The INCA Study.” BMC Pediatrics 15 (December): 204.

Saizou C, Sachs P, Benhayoun M, and Beaufils F. 2005. “Antenatal corticosteroids: benefits and risks.” Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction 34 (1 Suppl): S111-117.

Saliba, Elie. 2016. Néonatalogie : Bases Scientifiques. Elsevier Masson

Schulzke SM, Deshpande GC, and Patole SK. 2007. “Neurodevelopmental Outcomes of Very Low-Birth-Weight Infants with Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review of Observational Studies.” Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 161 (6): 583–90.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, Lemons JA, et al. 2002. “Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network.” Pediatrics 110 (2 Pt 1): 285–91.

Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H and Goffinet F. 2015. “[Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes].” Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction 44 (8): 723–31.

Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al.2008 "Intensive Care for Extreme Prematurity--Moving beyond Gestational Age". The New England Journal of Medicine 358(16): 1672–1681.

Vohr BR., Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC, Poole WK, and NICHD Neonatal Research Network. 2006. “Beneficial Effects of Breast Milk in the Neonatal Intensive Care Unit on the Developmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants at 18 Months of Age.” Pediatrics 118 (1): e115-123.

Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau P-H, Draper Es, Blondel B, Künzel W, Cuttini M, et al. 2010. “Impact of Fetal Growth Restriction on Mortality and Morbidity in a Very Preterm Birth Cohort.” The Journal of Pediatrics 157 (5): 733–739.e1.

ANNEXES

Annexe 1

Classification de la rétinopathie du prématuré

Stade	Description
I	Ligne de démarcation entre rétine vascularisée postérieure et rétine ischémique antérieure. Vaisseaux rétiniens ne croisant pas la ligne.
II	Epaississement blanchâtre de la ligne de démarcation avec petits bouquets vasculaires
III	Prolifération fibrovasculaire extrarétinienne + vitré
IV	Décollement rétinien partiel (A=n'inclue pas la région fovéolaire, B= inclue la fovéa)
V	Décollement rétinien total

Zone	Localisation
1	Zone située dans le cercle de 30° à partir de la papille
2	Zone s'étendant du bord de la zone I : - Vers la périphérie rétinienne en nasal jusqu'à l'ora serrata - Vers l'équateur en temporal
3	Croissant de rétine s'étendant en dehors de la zone II en temporal

Annexe 2 : Protocole d'administration du surfactant

(Service de réanimation néonatale CHU Rouen)

Indications du surfactant dans les 48 premières heures de vie

Premas <=27+6 SA et pas de corticothérapie anténatale

=> Surfactant systématique en SDN

Prémas <=27+6 SA avec corticothérapie anténatale :

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

Prémas >=28 SA :

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

Lieu d'hospitalisation au décours de la salle de naissance :

Hospitalisation en réa systématique pour tous les moins de 28SA et/ou moins de 1000g

Pour les autres :

- Hospitalisation en réa si intubation ou instabilité

- Sinon hospitalisation en soins intensifs de rose (de préférence)

Transfert de l'enfant de la SDN vers l'unité d'hospitalisation :

- Systématiquement sous Infantflow si extubé (le circuit utilisé pour le transfert sera réutilisé sur le lieu d'hospitalisation).

Mode d'administration du curosurf :

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

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

Sédation :

- La décision de sédation ou non en SDN est laissée au libre choix du médecin
- Sur VVP ou CVO (si celui ci est déjà en place)
- Atropine (diminution du risque de bradycardie et d'hypersécrétion liée à la Kétamine)
- Kétamine : (10 mg ramené à 10 ml [1 mg/mL) : 0,5 mg/kg soit 0,5mL/kg de la dilution, répété éventuellement une fois si besoin. Rinçage au serum phy.

Méthode InSurE :

- Intubation, surfactant, extubation immédiate
- Taille de la SIT : SIT N° 2 (impose l'extubation immédiate) ou SIT normale si doute sur la possibilité d'extubation immédiate
  - Attention si utilisation d'une sonde d'intubation N° 2 : utiliser une sonde de curosurf 5French.

Méthode Lisa

- Matériel : Sonde naso-gastrique (6French –50 cm)
- Voie orale (repère de la sonde à poids +6) **ou**
- Voie nasale (repère de la sonde à poids +7)
- Ne pas arrêter la CPAP jusqu'au geste d'exposition pour ne pas compromettre le recrutement
- La CPAP peut être suspendue pendant la mise en place de la sonde dans la trachée
- L'administration de surfactant se fait des que l'enfant est stabilisé, lentement (sur 1mn). Si l'enfant tousse ou désature, suspendre transitoirement l'administration, retirer la sonde des la fin de l'administration.
- CPAP systématique lors de l'injection de curosurf (Neopuff +6), la CPAP n'est pas obligatoire lors du positionnement de la sonde dans la trachée.
- Prévoir matériel d'intubation éventuellement si difficultés de réalisation technique

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

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

Annexe 3 : Protocole Anémie

(Service de réanimation néonatale CHU Rouen)

1. Principales causes d'anémie néonatale

1. Anémie par spoliation

- *Anténatale*

- Transfusion fœto-maternelle

- Syndrome transfuseur-transfusé

- *Per natale*

- Placenta praevia

- Hémorragie de Benkiser

- Rupture du cordon

- Transfusion fœto-placentaire (césarienne, clampage tardif)

- *Post natale*

- Hémorragies extériorisées

- Hémorragies internes (cérébrales, digestives, surrénaliennes)

- Céphalhématome, hémorragie sous galéale

- Anomalie de l'hémostase

- Prélèvements multiples

2. Anémie hémolytique

- Incompatibilités fœto-maternelles

- Incompatibilité Rhésus

- Incompatibilité ABO

- Héréditaires

- Hémoglobinopathie (α thalassémie)

- Déficit en G6PD, déficit en pyruvate kinase

- Sphérocytose héréditaire (Minkowski-Chauffard)

- Maladie métabolique

- Acquises

- Infection

- Traitement (Bactrim, Hydantoïne)

3. Anémie d'origine centrale arégénérative

- Constitutionnelle

- Érytroblastopénie

- Anémie de Fanconi

- Syndrome de Blackfan Diamond

- Acquise

- Fœtopathie virale (parvovirus)

-Tumeurs, leucémie

2. Explorations

Il faut connaître les antécédents familiaux (Sphérocytose héréditaire, déficit en G6PD, déficit en pyruvate kinase), l'ethnie, le déroulement de la grossesse et les médicaments pris pendant la grossesse.

1. Bilan à réaliser en systématique

- Chez le nouveau né

- NFS, Plaquettes

- Taux de réticulocytes

- Bilirubinémie

- Groupe sanguin (à confronter à celui de la maman)

- Test de Coombs

- Chez la mère

- RAI maternelles (RAI à réaliser de façon exceptionnelle en 2016 chez le nouveau né)

- Test de Kleihauer chez la mère à réaliser le plus vite possible (<H72). Test positif si > 1% (=100/10000)

2. Bilan de 2ème intention, en fonction de la clinique

- Bilan de coagulation

- Bilan hémolyse (G6PD, PK…)

- Bilan viral (CMV, parvovirus)

- Ferritinémie (si antécédents de transfusion in utéro ou transfusion postnatale pour évaluer l'intérêt d'une supplémentation en fer (cf annexe)

- ETF en fonction de l'examen clinique et de l'étiologie

- Echographie abdominale et des surrénales (en l'absence de cause évidente)

3. Transfusions

1. Seuils transfusionnels (Recommandation HAS 2014)

Le seuil transfusionnel est un taux d'hémoglobine en dessous duquel il est recommandé de ne pas descendre. Ce seuil a ses limites et d'autres facteurs doivent être pris en compte : la tolérance clinique de l'anémie et la cinétique de l'installation de l'anémie.

Les indications transfusionnelles ne reposent pas donc uniquement sur la notion de seuil.

On distingue deux groupes : les < 32 SA ou poids < 1500g et les autres.

- *Age gestationnel ≥ 32 SA ou poids naissance > 1500g*

- Cardiopathie congénitale cyanogène : 12g/dl

- Enfants non stabilisés en réanimation, sous ECMO et en post opératoire aigu de chirurgie cardiaque : 10 g/dl

- Enfants stabilisés en réanimation : 8g/dl

- Enfants avec anémie sans signe clinique et un taux de réticulocytes < 100 G/l : 7g/dl

- *Age gestationnel < 32 SA et poids de naissance < 1500g*

<u>Avant J7</u>

- Nouveau-né en ventilation assistée ou avec un support ventilatoire et une FiO2 ≥ 30% : 11 g/dl

- Nouveau-né en ventilation spontanée ou avec un support ventilatoire et une FiO2 < 30% : 10 g/dl

<u>Après J7</u>

- Nouveau-né en ventilation assistée ou avec un support ventilatoire et une FiO2 ≥ 30% : 10 g/dl

- Nouveau-né en ventilation spontanée ou avec un support ventilatoire et une FiO2 < 30% : 8 g/dl

- Enfant asymptomatique en ventilation spontanée et avec un taux de réticulocytes < 100 G/l : 7g/dl

<u>2. Modalités de prescription</u>

- *Concentré de globules rouges (CGR)*

- Phénotypé (Rh Kell 1) pour tous les nouveaux nés

- Irradié si âge gestationnel < 32 SA ou poids < 1500g, si transfusion nécessaire jusqu'à l'âge de 6 mois en cas d'antécédent de transfusion fœtale, si exsanguino-transfusion, si déficits immunitaires cellulaires congénitaux avérés ou suspectés, si don dirigé d'un donneur apparenté en raison du risque d'haplo-identité HLA entre le donneur et le receveur.

- Compatibilisé en cas de RAI + chez la mère ou de Coombs positif chez le nouveau né

- Volume de culot globulaire

En l'absence de saignement : débit de 5ml/kg/h (transfusion sur 4 heures en dehors de l'urgence)

20 ml/kg pour tous les enfants

- *Arrêt de l'alimentation*

Discuter si AG < 32 SA ou poids < 1500g et entéropathie

- *Diurétiques*

A discuter si enfant avec dysplasie broncho-pulmonaire

Furosémide (lasilix®) : 0.5 mg/kg à 1 mg/kg en IVD en milieu de transfusion

3. Remarques

Toujours informer les parents et avoir le consentement des parents +++

Arrêt de la supplémentation martiale pendant 15 jours après la transfusion

Supplémentation en fer (3 mg/kg/j en 2 prises) +/- en folates (5 mg X 3 par semaine)

Prévention = limiter les prélèvements sanguins

Annexe : Valeurs de la ferritinémie

La ferritinémie est plus élevée chez le nouveau né et jusqu'à 2 mois avec un pic le 1er mois.

Age de l'enfant	**Ferritinémie** (µg/l)
Nouveau né	50 à 400
< 1 mois	90 à 600
Entre 1 et 2 mois	140 à 400
Entre 2 et 6 mois	40 à 220
Entre 6 mois et jusqu'à 15 ans	15 à 80

Annexe 4

Prise en charge des infections materno-fœtales (IMF) chez le nouveau-né de terme <34SA

(Service de réanimation néonatale CHU Rouen)

Facteurs de risque d'IMF

- Fièvre maternelle supérieure à 38°C avant ou en début de travail ou supérieure à 38,5°C pendant le travail.
- Rupture de la poche des eaux supérieure à 12 heures
- Prématurité spontanée
- Portage de Streptocoque B dans le prélèvement vaginal ou bactériurie à Streptocoque B ou antécédent d'IMF à Streptocoque B
- Tachycardie fœtale supérieur à 160/min

(La présence isolée d'un hématome rétro placentaire ou d'un placenta prævia hémorragique n'est pas un facteur de risque infectieux)

Indications du prélèvement du liquide gastrique

- Nouveau-né « symptomatique », évaluation clinique parfois limitée en fonction du terme de naissance

- Présence chez un nouveau-né asymptomatique d'au moins un facteur de risque infectieux parmi la liste ci-dessus

→Examen direct du liquide gastrique à récupérer rapidement, avant H3.
→CRP systématique à H24 dans ce contexte de prématurité et facteurs de risque infectieux.

Conduite à tenir après le prélèvement

- Discuter l'antibiothérapie, non systématique :

Indications

- Présence chez un nouveau-né asymptomatique d'au moins deux facteurs de risque infectieux parmi la liste ci-dessus.
- Nouveau-né symptomatique.

- Bilan infectieux à réaliser avant la mise en place de l'antibiothérapie
  - Hémocultures (quantité supérieure à 1mL)
  - NFS et plaquettes

Antibiothérapie

- Bi antibiothérapie intra veineuse
    - Amoxicilline (Clamoxyl®) 100 mg/kg/12h IVD
    - Gentamycine : *posologie selon le terme*, IVL sur 20 minutes
- Triple antibiothérapie si signes cliniques préoccupants : sepsis, signes neurologiques, détresse respiratoire sévère
    - Ajouter Cefotaxime (Claforan®) 100 mg/kg/12h IVD

Réévaluation du traitement à H24, en fonction de la culture du liquide gastrique et du Si la culture du liquide gastrique est négative et que la CRP est négative, arrêt de l'antibiothérapie.

- Si la culture du liquide gastrique est positive, maintien de l'antibiothérapie à adapter en fonction du germe retrouvé.

Surveillance

Surveillance « armée » dans ce contexte de prématurité en l'absence d'antibiothérapie systématique, ou en cas d'arrêt précoce des antibiotiques.

RÉSUMÉ

Les grands prématurés sont pris en charge de plus en plus précocement dès le terme de 24 SA. Malgré les progrès de la réanimation néonatale, le taux de mortalité reste stable. Les morbidités, plus spécifiquement les séquelles neuro-développementales restent élevées. Les soins de développement, la neuroprotection et la structuration des réseaux de périnatalité sont des évolutions récentes dans la prise en charge des prématurés. Les études épidémiologiques se sont multipliées sur les dernières années afin de connaître l'évolution du devenir des prématurés, en parallèle de l'évolution des pratiques.

Nous avons réalisé une étude épidémiologique au CHU de Rouen afin d'analyser la mortalité et les morbidités liées à la grande prématurité et de suivre l'évolution de ces deux paramètres. Notre étude est descriptive, monocentrique et prospective concernant les prématurés de moins de 33 semaines d'aménorrhée. Nous avons comparé nos résultats à ceux des études épidémiologiques menées dans le service en 2000, 2005 et 2010.

Les 4 cohortes en 2000, 2005, 2010 et 2015 ont les mêmes caractéristiques. Le recours aux techniques de procréation médicalement assistée et l'âge maternel moyen sont stables comparativement à 2010. Le nombre de chorioamniotites est stable alors que le nombre de ruptures prolongées des membranes a augmenté parallèlement à l'antibiothérapie per-partum. La mortalité néonatale est stable. Concernant la morbidité, elle s'est peu modifiée : les taux de maladies de membranes hyalines, de dysplasie broncho-pulmonaire, d'infections secondaires, de rétinopathies et d'entérocolites ulcéro-nécrosantes sont restés stables. En revanche, le taux d'infection materno fœtale a diminué. Aucune leucomalacie périventriculaire n'a été diagnostiquée en 2015. Cependant, le taux global d'HIV a augmenté depuis 2010.

Les recours à la ventilation mécanique, à l'oxygénothérapie aux lunettes, à la corticothérapie post natale ont diminué. Au contraire, le taux d'enfants ventilés en ventilation non invasive a augmenté. Le nombre d'enfants bénéficiant d'une nutrition parentérale et le nombre de transfusions a également diminué. Le taux de retard de croissance extra-utérin reste préoccupant : 39 % des prématurés ont un poids inférieur au 10ème percentile lors de leur sortie. Moins d'un enfant sur deux est allaité en sortie d'hospitalisation.

Notre étude a permis d'évaluer l'évolution des facteurs épidémiologiques, de la mortalité et de la morbidité des grands prématurés depuis 15 ans. Cette période a été marquée par l'essor des soins de développement, de la neuroprotection et des plans de périnatalité et certaines complications de la prématurité se sont modifiées. Cette cohorte sera réévaluée à l'âge de deux ans. Un accent particulier devra être mis sur le l'évaluation du rattrapage pondéral et du développement neurologique.

Mots clés : **grande prématurité, soins de développement, neuroprotection, réseau périnatal, croissance, épidémiologie, complications neurologiques.**