

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE : 2017

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Titre de la Thèse n°: 2017 - 118

**Les facteurs de risque de dépendance à l'oxygénothérapie et à la ventilation
chez les prématurés de moins de 32SA hospitalisés dans les unités de
réanimation néonatale et de soins intensifs de néonatalogie du CHU
d'Amiens-Picardie**

Présentée et soutenue publiquement le 3 octobre 2017 à 16h

En salle des Thèses à la Faculté de Médecine d'Amiens

Par Guillaume POIRIE

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Fabrice WALLOIS

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Physiologie)
Responsable du Groupe de Recherches sur l'Analyse Multimodale de la Fonction Cérébrale
Chef du Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux Pédiatrique
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Anatomie et cytologie pathologique)

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques)

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Réanimation, médecine d'urgence)

Madame le Docteur Elodie HARAUX

Praticien Hospitalier Universitaire
(Chirurgie pédiatrique)

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Guy KONGOLO

Praticien Hospitalier
(Réanimation néonatale et pédiatrique)

Remerciements

Monsieur le Professeur Fabrice WALLOIS

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Physiologie)

Responsable du Groupe de Recherches sur l'Analyse Multimodale de la Fonction Cérébrale
Chef du Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux Pédiatrique
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

« Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury. Veuillez trouver ici, Monsieur le Professeur, l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères. »

Monsieur le Professeur Denis CHATELAIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Anatomie et cytologie pathologique)

« Je vous remercie, Monsieur le Professeur, de me faire l'honneur de participer à ce jury et d'accepter de juger mon travail de thèse. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères. »

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques)

« Je vous remercie, Madame le Professeur, de me faire l'honneur de participer à ce jury et d'accepter de juger mon travail de thèse. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères. »

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Réanimation, médecine d'urgence)

« Je vous remercie, Madame le Professeur, de me faire l'honneur de participer à ce jury et d'accepter de juger mon travail de thèse. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères. »

Madame le Docteur Elodie HARAUX

Praticien Hospitalier Universitaire
(Chirurgie pédiatrique)

« Madame le Docteur, je vous remercie de me faire l'honneur de participer à ce jury et d'accepter de juger mon travail de thèse. Ce fut un plaisir de prendre en charge des patients auprès de vous dans le service de réanimation pédiatrique puis au bloc opératoire. Veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères. »

Monsieur le Docteur Guy KONGOLO

**Praticien Hospitalier
(Réanimation pédiatrique et néonatale)**

« Merci de m'avoir enseigné la médecine et d'avoir partagé avec moi ta passion pour la néonatalogie. Ce fut pour moi un réel plaisir et un honneur de travailler avec toi, tant dans le service de réanimation pédiatrique que lors de nos différents travaux de recherches. Merci pour ta bienveillance et ton soutien pendant ces quatre années d'internat.

Je te réitère mon profond respect et mes remerciements les plus sincères pour avoir encadré ce travail de thèse et pour tout ce que tu as fait pour moi. »

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

Table des matières

Remerciements	3
Bréviaire	7
Introduction.....	8
I - Le développement pulmonaire et sa pathologie	9
I-a La physiologie pulmonaire	9
I-b La vulnérabilité respiratoire post natale.....	10
I-c La physiopathologie.....	11
I-d L'impact de la ventilation mécanique sur la morbi-mortalité des nouveau-nés prématurés	12
I-e La dysplasie broncho-pulmonaire	13
II méthodologie	14
II-a Les critères d'évaluation	14
II-b L'analyse des co-morbidités et des traitements mis en œuvre	15
II-c Les facteurs de risques	19
II-d Les complications maternelles.....	21
III - Statistiques.....	23
IV - Résultats.....	24
IV-a La population	24
IV- b Etat des lieux de l'oxygène-dépendance dans les services de réanimation néonatale et de soins intensifs de néonatalogie	27
IV- c Analyse des comorbidités associées à l'IOD.....	31
V - Discussion.....	32
Conclusion	36
Bibliographie	37

Bréviaire

- **AVBNI** : accouchement par voie basse non instrumental
- **AVBI** : accouchement par voie basse instrumental
- **AG** : âge gestationnel
- **CA** : canal artériel
- **CGR** : concentrés de globules rouges
- **CPAP** : Continuous Positive Airway Pressure
- **ECUN** : entérocolite ulcéro-nécrosante
- **HIV** : hémorragie intra-ventriculaire
- **HTAP** : Hypertension artérielle pulmonaire
- **IMF** : infection materno-foetal
- **IOD** : indice d'oxygène-dépendance
- **LCR** : Liquide céphalo-rachdien
- **LISA** : Less Invasive surfactant administration
- **PAG** : petit poids pour l'âge gestationnel
- **RCIU** : retard de croissance intra utéro
- **RPM** : rupture prématuré des membranes
- **SA** : semaines d'aménorrhées
- **VMI** : Ventilation mécanique invasive

Introduction

La néonatalogie est le domaine qui se consacre à l'étude et à la prise en charge des nouveau-nés de la naissance à 28 jours de vie. Les progrès réalisés dans ce domaine permettent de maintenant de soigner des nouveau-nés prématurés dès 24SA et de moins de 500 g. Ces progrès ont été rendus possibles notamment grâce à l'introduction des traitements par le surfactant exogène pour la détresse respiratoire ainsi qu'aux avancées techniques des nouveaux modes de ventilation moins invasifs et moins agressifs pour les poumons. L'évolution des connaissances permettent de prendre en compte les capacités d'adaptation ainsi que des compétences neurosensorielles et cognitives .

La naissance expose brutalement le nouveau-né à l'ambiance aérienne du milieu extra-utérin alors que le fœtus se trouve dans un milieu liquidien durant la grossesse. Un autre grand changement correspond à la transition de la circulation sanguine fœtale, qui était jusqu'alors en parallèle, vers une circulation néonatale en série de type adulte. La plupart de ces modifications résultent de la mise en route de la respiration en milieu ambiant aérien, qui élève la concentration d'oxygène dans le sang et de la séparation du placenta qui réduit le niveau de prostaglandine circulant. La naissance nécessite donc de la part du nouveau-né une maturation des différents organes afin de s'adapter à la vie extra-utérine. La maturation nécessaire à cette adaptabilité est acquise pour la majorité des fœtus vers 38 semaines d'aménorrhée.

L'immatunité relative à la prématurité est l'explication principale de la plupart des complications observées chez l'enfant lorsque la naissance survient avant 38 semaines. Cependant, notre capacité à prévenir les naissances prématurées est encore limitée et procède par le contrôle des facteurs de risques maternels (infections, vasculaires,...) et fœtaux (infections, vasculaires, grossesses multiples, chromosomiques,...). De par la diversité des mécanismes étiologiques, le nouveau-né peut se présenter avec des problèmes très variés et nécessiter une prise en charge très différente.

De même, l'immatunité des différents organes augmente le risque de complications en période néonatale. Nous allons présenter dans un premier temps le développement physiologique pulmonaire, puis nous verrons la vulnérabilité pulmonaire post natale et enfin les conséquences des complications secondaires à la prématurité sur la période néonatale.

I - Le développement pulmonaire et sa pathologie

I-a La physiologie pulmonaire

Après un stade embryonnaire de différenciation, le développement pulmonaire du fœtus est divisé en quatre étapes :

- pseudo-glandulaire,
- canaliculaire,
- sacculaire,
- et alvéolaire.

Le stade pseudo-glandulaire

Il s'étend de 8 à 17 SA et voit la segmentation de l'arbre aérien et vasculaire se poursuivre. Il est marqué par l'achèvement de la mise en place des conduits aériens. À la fin de cette période, dix-sept générations bronchiques sont en place. Au niveau vasculaire, les artères pulmonaires sont caractérisées par l'épaisseur de leur paroi et l'étroitesse de leur lumière ce qui implique de hautes résistances et donc un bas débit vasculaire pulmonaire.

Le stade canaliculaire

Il s'étend de 17 à 27 SA. Cette période est caractérisée par l'apparition des futures zones de conduction et d'échanges. Les unités fonctionnelles, les acini, se mettent en place et un réseau capillaire les envahit progressivement. Les cellules de l'épithélium alvéolaire se différencient en pneumocytes I (qui vont former la première membrane alvéolo-capillaire) et en pneumocytes II (qui vont sécréter du liquide alvéolaire).

Le stade sacculaire

Il s'étend de 27 à 35 SA. Ce stade correspond à la différenciation de la portion respiratoire du poumon. Les saccules terminaux se forment et se tapissent de pneumocytes. Les pneumocytes II commencent à synthétiser et recycler le surfactant à partir de la 27SA.

Le stade alvéolaire

Il s'étend de 36 SA à l'âge de 2 ans. Les alvéoles se multiplient, prennent une forme polygonale et leur réseau capillaire s'homogénéise. La surface d'échanges augmente. La multiplication alvéolaire, intense dans les premiers mois de vie postnatale, se continue jusqu'à deux ans environ.

I-b La vulnérabilité respiratoire post natale

Le surfactant

La synthèse du surfactant débute vers 27 SA et est maximale vers 35 SA. Il est stocké dans le cytoplasme des pneumocytes II. Cette substance tensioactive joue un rôle capital dans la mécanique ventilatoire en empêchant l'atélectasie des alvéoles pulmonaires à la première inspiration du nouveau-né. Le surfactant permet donc de créer la capacité résiduelle fonctionnelle. De plus, son action hydrophobe empêche l'extravasation du contenu capillaire vers l'alvéole.

Nous voyons donc que les nouveau-nés prématurés, nés avant 32SA, ont une immaturité pulmonaire favorisant la survenue de détresses respiratoires post-natales.

En effet, Gerd Schmalisch et al (1) ont montré que chez les nourrissons très prématurés, le degré d'immaturité et la durée de ventilation mécanique étaient indépendamment associés à une diminution du volume et de la croissance pulmonaire pendant la petite enfance. Cette problématique est d'autant plus avérée lorsqu'ils atteignent le terme de 40 semaines. Les enfants nés avec prématurité extrême ont une fonction pulmonaire altérée par rapport aux nourrissons nés après 28 SA et ce, indépendamment de la sévérité de l'atteinte pulmonaire initiale.

De plus, les prématurés nés avant 28 semaines d'aménorrhée (SA), du fait d'une atteinte pulmonaire plus sévère, nécessitent une assistance respiratoire plus agressive pendant 24 heures ou plus. Par ailleurs, il a été rapporté que l'immaturité et la présence d'une ventilation mécanique invasive longue compromettent le développement postnatal des poumons. (2)

Sur le plan physiopathologique, cela s'explique par le fait que l'immaturité est principalement responsable de la perturbation du développement postnatal du tissu pulmonaire et des voies aériennes. Ces perturbations sont aggravées par les pathologies pulmonaires néonatales ainsi que par la ventilation mécanique invasive. Celles-ci sont responsables d'une augmentation des résistances des voies respiratoires et d'une réduction du volume pulmonaire efficace.

I-c La physiopathologie

Les conséquences de la prématurité en période néonatale sont :

- Sur le plan respiratoire : Le nouveau-né prématuré présente une immaturité pulmonaire qui peut entraîner une difficulté de l'adaptation respiratoire. L'une des pathologies princeps de la prématurité est la maladie des membranes hyalines qui résulte d'un défaut quantitatif et qualitatif de surfactant secondaire à l'immaturité pulmonaire. Cette diminution de la production de surfactant, associée à un poumon immature, rend le nouveau-né prématuré sujet à la survenue de détresses respiratoires en salle de naissance. Celles-ci peuvent nécessiter la mise en place d'un soutien ventilatoire associé à l'administration intra trachéale de surfactant exogène.(3,4)
- Sur le plan hémodynamique : La persistance d'un canal artériel perméable avec ou sans retour à la circulation fœtale peut organiser des shunts ductaux pathologiques et aboutir à une mauvaise répartition sanguine dans les différents territoires vasculaires de l'organisme. De même, de par une dysfonction du système nerveux sympathique et parasympathique, les nouveau-nés prématurés sont plus sensibles aux variations de pressions artérielles ainsi qu'à la survenue de bradycardie par hyper excitabilité du système para sympathique.
- Sur le plan infectieux : La prématurité est caractérisée par une immaturité du système immunitaire et de la peau entraînant une dysrégulation thermique relative à une majoration des pertes hydriques transcutanées. Il convient alors d'installer les prématurés dans des incubateurs fermés avec un taux d'humidité élevé durant les premiers jours de vie (5). Cet environnement particulier aux prématurés, associé à une immaturité cutanée et immunitaire, conduit à une augmentation des risques infectieux fongiques et bactériens et des dépenses énergétiques nécessaires à la thermorégulation du prématuré (6). L'augmentation du catabolisme et ainsi que les infections bactériennes et fongiques en période néonatale sont connues pour majorer la morbi-mortalité néonatale (troubles hémodynamiques, entérocolites ulcéro-nécrosantes, nécessité d'une ventilation mécanique prolongée).
- Sur le plan neurologique : A la naissance, le nouveau-né passe d'un milieu liquide à un milieu aérien qui nécessite de disposer d'une commande respiratoire fonctionnelle permettant d'assurer une ventilation efficace et durable. Or au contraire, le prématuré possède habituellement une immaturité de la commande respiratoire susceptible de favoriser la survenue d'apnée parfois profonde. La mise en place d'un soutien ventilatoire associé à des stimulants respiratoires (caféine) permet alors de garantir une hématoxémie efficace. De même, l'immaturité cérébrale entraîne un risque accru d'hémorragie intra-ventriculaire de sévérité variable. (7)

- Sur le plan nutritionnel: La prise en charge nutritionnelle des nouveau-nés prématurés reste un des défis de la réanimation néonatale. En effet, afin de permettre une croissance staturo pondérale satisfaisante, il est recommandé d'apporter 120Kcal/kg/j ainsi qu'un complément protéique, lipidique et glucidique adéquat. Le néonatalogiste est confronté à une immaturité entérale limitant les apports entéraux durant les premiers jours de vie qui l'oblige à mettre en place une alimentation parentérale. Le prématuré est alors exposé aux risques de complications secondaires dus à la pose de prothèses au long court. De même, il présente plus de risques de développer un syndrome de surcharge volémique en cas d'apports hydriques excessifs (œdème, réouverture du canal artériel,...). (8,9)

Ainsi, les nouveau-nés prématurés ont une fragilité fonctionnelle favorisant des complications notamment respiratoires durant la période néonatale.

Nous voyons donc que la prématurité est source de complications multiples touchant de nombreux organes. Il est donc nécessaire, lors de la prise en charge de ces enfants fragiles, de limiter la iatrogénie en optimisant nos pratiques médicales et para-médicales. L'un des facteurs contrôlables durant l'hospitalisation est le mode de ventilation utilisé pour ces enfants prématurés. En effet, il a été montré dans la littérature que l'un des facteurs augmentant la morbi-mortalité néonatale est la ventilation mécanique invasive.

I-d L'impact de la ventilation mécanique sur la morbi-mortalité des nouveau-nés prématurés

En ce qui concerne les complications respiratoires et pulmonaires, la ventilation mécanique invasive a été reconnue comme étant l'un des déterminants les plus importants. L'évitement de la ventilation mécanique invasive, lorsque celle-ci n'est pas absolument indispensable, peut contribuer à réduire l'incidence et l'étendue des dommages au niveau des tissus pulmonaires ainsi que la sévérité des maladies des voies aériennes des nouveau-nés. En réalité, de nombreux autres facteurs non respiratoires interviennent également dans les mécanismes des complications du développement pulmonaire postnatal notamment les infections périnatales et néonatales secondaires, les facteurs nutritionnels, les facteurs de stress, voire la toxicité des substances pharmacologiques.

Chez cette population fragile, il a été montré qu'une ventilation mécanique invasive n'était pas exempte de complication. En effet, celle-ci, lorsqu'elle est prolongée, augmente la morbi mortalité chez les prématurés notamment de faible poids de naissance (<1500G) ainsi que le risque de dysplasie broncho pulmonaire qui peut être multiplié par 11 en cas de ventilation mécanique invasive d'une durée supérieure à 14 jours. (10)

De même, les nouveau-nés risquent de développer une pneumopathie lorsqu'ils sont soumis à une ventilation mécanique invasive. Les facteurs de risque de pneumopathie induite par la ventilation mécanique en période néonatale sont décrits dans la littérature : Yuan et col rapporte que la ré-intubation, la durée de la ventilation mécanique, le traitement par

opiacés et l'aspiration endotrachéale augmentent la probabilité de développer une pneumopathie secondaire à la ventilation mécanique. (11)

Ces dernières années l'apparition de moyens de ventilation non invasifs ont permis d'améliorer les prises en charge des prématurés et notamment de limiter le recours à une ventilation mécanique prolongée dans les services de réanimation néonatale.

Khaled Al Faleh et al (12) ont montré que la réalisation d'une extubation précoce dans les 48 premières heures de vie diminuait la mortalité ainsi que le taux d'hémorragie intra ventriculaire et qu'il n'y avait ni impact sur le taux d'entérocolite ulcéro nécrosante, ni de dysplasie broncho pulmonaire.

Dans cette étude, les facteurs favorisant la réussite d'une extubation précoce étaient un poids de naissance supérieur à 850g, un terme de 27SA (12,13), une ventilation non invasive par CPAP nasal (12,14) en post extubation et un accouchement par voie vaginale.

I-e La dysplasie broncho-pulmonaire

Cette pathologie se définit par la nécessité d'une oxygénothérapie après 28 jours de vie ou à 36SA pour les enfants nés prématurés (15). Il existe 3 stades de dysplasie broncho-pulmonaire : légère (enfant sous air ambiant à la sortie), modérée ($FiO_2 < 30\%$ à la sortie), sévère ($FiO_2 > 30\%$ à la sortie) . Elle est l'une des principales séquelles pulmonaires de la prématurité. D'après l'étude EPIPAGE 2, le taux de dysplasie broncho-pulmonaire est d'environ 25% chez les 23-26SA, et de 5% chez les 27-31SA et 0% pour les plus de 32SA.

La dysplasie bronchopulmonaire a été initialement définie comme une pathologie liée à la ventilation mécanique chez des enfants atteints de maladie des membranes hyalines. Northway, Rosan et al. 1967 (16) définissaient la dysplasie broncho pulmonaire comme une métaplasie muqueuse des voies aériennes associée à de l'emphysème et à une importante fibrose interstitielle.

Jobe and Bancalari, 2001 (15) ont rapporté que la dysplasie bronchopulmonaire résultait d'anomalies du mésenchyme associées à un arrêt de la septation alvéolaire normale et de la micro-vascularisation. Ces anomalies sont directement liées avec le stade de développement pulmonaire à la naissance, témoignant d'une inhibition de la maturation pulmonaire normale.

La dysplasie bronchopulmonaire est donc une pathologie dans laquelle les anomalies de la croissance alvéolaire sont prédominantes. Elles conduisent à une diminution globale du nombre d'alvéoles ainsi que de la surface d'échanges gazeux ayant pour conséquence un arrêt de la maturation normale (Jobe and Bancalari 2001) (15).

II méthodologie

Face aux risques de ventilo-dépendance et d'oxygéo-dépendance, il nous est apparu important de rechercher les facteurs de risques favorisant la survenue d'une assistance respiratoire dans les services de réanimation néonatales et pédiatriques ainsi que dans le service de soins intensifs de néonatalogie du CHU d'Amiens.

Pour cela nous avons choisi d'analyser les pratiques associées aux comorbidités au regard d'un indice d'oxygénodépendance (IOD). Nous comparons ensuite les résultats avec les données de la littérature.

Nous avons analysé une cohorte de prématurés de moins de 32 SA qui ont été hospitalisés dans ces unités entre la période d'octobre 2015 à janvier 2017.

Il s'agit d'une étude épidémiologique rétrospective mono centrique réalisée au CHU d'Amiens. Le recueil de données a été effectué à partir des informations « patients » qui ont été retrouvées dans leurs dossiers (DxCare).

II-a Les critères d'évaluation

Notre critère d'évaluation principal a été un indice d'oxygénodépendance (IOD) :

- Afin de pouvoir comparer notre population de nouveau-nés prématuré d'âges gestationnels différents (allant de 32SA jusqu'à 23SA), nous avons créé un indice ; l'IOD. Celui-ci se définit par la durée d'oxygénothérapie pendant le séjour divisée par la durée théorique d'oxygénothérapie nécessaire pour développer une dysplasie broncho-pulmonaire.

Cet indice est compris entre 0 et + infini. Pour chaque enfant, plus l'IOD est proche de 0, plus l'enfant a nécessité une oxygénothérapie brève par rapport au risque de développer une dysplasie broncho pulmonaire. Si l'indice est supérieur ou égal à 1, l'enfant présente une dysplasie broncho-pulmonaire.

Nous avons recherché dans notre étude l'existence de facteurs associés à un IOD supérieur ou égal à 1 dans notre population générale et par tranche d'âge gestationnel.

Nous nous sommes intéressés à 2 autres critères secondaires :

- La durée d'oxygénothérapie quel que soit le mode d'administration définie par le nombre de jours durant lesquels les nouveau-nés avaient un soutien ventilatoire ou en oxygène.
- La durée de la ventilation mécanique invasive définie par le nombre de jours durant lesquels les enfants prématurés étaient ventilés au moyen d'une ventilation mécanique avec sonde endo-trachéale. En effet, afin de vérifier l'augmentation de la

morbi-mortalité secondaire due à une ventilation mécanique invasive prolongée (12), il nous est apparu essentiel d'évaluer la durée moyenne de VMI dans nos services ainsi que de rechercher les causes pouvant justifier la nécessité d'une ventilation mécanique prolongée.

II-b L'analyse des co-morbidités et des traitements mis en œuvre

Outre le nombre de nouveau-nés vivant à la sortie de l'unité de soins, nous avons choisi d'analyser les comorbidités ayant un impact connu sur la durée de ventilation mécanique en période néonatale au travers de :

- **La survenue d'une hémorragie intra ventriculaire** de stade supérieure ou égale à 2 à la sortie du service.
 - En effet les hémorragies intracrâniennes restent problématiques surtout chez les nouveau-nés prématurés de moins de 28SA (7,17). Elles peuvent être à l'origine d'une hydrocéphalie évolutive pouvant nécessiter un recours à la neurochirurgie. Elles sont un des facteurs de risques supplémentaires de troubles du développement neurosensoriel et comportemental chez l'enfant né prématurément. Ce risque est d'autant plus important que l'hémorragie intracrânienne est sévère. Classiquement, ces dernières sont réparties en 4 stades :
 - Hémorragie sous épendymaire ou grade 1 : L'hémorragie reste circonscrite dans la zone germinative sous-épendymaire.
 - Hémorragie intra ventriculaire (HIV) de grade 2 : Consécutives à une rupture hémorragique secondaire de l'hémorragie sous épendymaire dans les ventricules latéraux.
 - HIV avec dilatation de grade 3 : Conséquence de l'évolution de l'HIV vers la dilatation ventriculaire lorsque le feutrage des parois ventriculaires et l'obstruction des trous de Monroe sont importants, empêchant la résorption du LCR hémorragique. Il y a alors risque d'évolution vers une hydrocéphalie menaçante pour le parenchyme cérébral adjacent.
 - Hématome intra parenchymateux ou grade 4 : Conséquence d'un infarctus hémorragique unilatéral, lié à un ralentissement circulatoire par compression du système veineux terminal péri ventriculaire sus-jacent à la matrice germinative

- **La fermeture du canal artériel** ayant nécessité une ou deux cures d'ibuprofène ou par un acte chirurgical.
 - Le canal artériel est un vaisseau situé entre l'aorte et l'artère pulmonaire dont la perméabilité pendant la vie fœtale permet de rediriger le flux sanguin injecté du ventricule droit vers l'aorte descendante et vers la circulation placentaire évitant ainsi la circulation pulmonaire non efficace durant la vie fœtale. Chez l'enfant à terme le canal artériel se ferme entre H 24 et H 48 après la naissance. Chez le nouveau-né prématuré, sa fermeture peut être retardée de plusieurs jours ou semaines. L'incidence d'un CA persistant est inversement proportionnel à l'âge gestationnel. La présence d'un canal artériel persistant peut entraîner chez le nouveau-né un vol sanguin systémique vers l'artère pulmonaire (du fait de l'augmentation des résistances vasculaires systémiques et d'un effondrement des résistances vasculaires pulmonaires secondaires à la naissance dans un milieu aérien) qui pourrait avoir un retentissement systémique chez cette population fragile. L'intérêt de l'instauration d'un traitement médicamenteux ou chirurgical chez les nouveau-nés prématurés est encore de nos jours discuté étant donné les possibles effets secondaires délétères de nos thérapeutiques (cure d'ibuprofène, prise en charge chirurgicale). (18,19)
 - Nous avons donc recherché dans notre population si l'administration d'un traitement par Ibuprofène ou par abord chirurgical avait un retentissement sur l'oxygène-dépendance des nouveau-nés prématurés.

- **La survenue d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP)** qui chez le prématuré peut provoquer un shunt extra pulmonaire droit gauche au travers du canal artériel et du foramen oval aggravant l'hypoxémie. L'HTAP résulte d'une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires. Lors d'une HTAP les pressions pulmonaires peuvent atteindre un niveau supérieur aux pressions artérielles aortiques entraînant 2 conséquences :
 - Le ventricule droit n'est alors perfusé que par les coronaires pendant la diastole ce qui est pourvoyeur d'ischémie du myocarde.
 - Le ventricule droit comprime le ventricule gauche entraînant une gêne au remplissage du ventricule gauche en diastole. L'un des traitements est la mise en place de monoxyde d'azote inhalé, permettant une vasodilatation des artères pulmonaire permettant une diminution des résistances vasculaires pulmonaires et une augmentation du débit pulmonaire (diminution des pressions pulmonaires, et diminution du shunt extra pulmonaire). (20)

- **La survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante** d'un stade supérieur ou égal à II selon la classification de Bell
 - L'entérocolite ulcéro-nécrosante est une pathologie fréquente en période néonatale et notamment chez les grands prématurés. Sa prévalence est estimée dans la littérature à 3 à 5% de la population néonatale mais celle-ci varie en fonction du poids et de l'âge gestationnel. En effet l'ECUN peut toucher jusqu'à 15% des enfants ayant un poids de naissance inférieur à 1000g. Cette pathologie est associée à une morbi-mortalité élevée pouvant atteindre entre 15 et 40% chez les enfants de moins de 32SA à la naissance. (21,22)
 - L'entérocolite ulcéro-nécrosante du prématuré touche l'iléon terminal et le colon proximal et survient principalement dans les trois premières semaines de vie.
 - L'ECUN est classifié en 3 stades selon la classification de Bell et son traitement est médico chirurgical selon le degré de sévérité.

Tableau I - Entérocolite : stades de gravité.

	Stade I Entérocolite suspectée	Stade II Entérocolite confirmée	Stade III Entérocolite sévère
Signes généraux	Instabilité thermique. Apnée. Bradycardie. Cyanose. Léthargie. Instabilité glycémique.	Signes stade I. Déficit perfusionnel. Thrombocytopénie modérée	Signes stade I et II. Etat de choc. Troubles respiratoires. Hypotension. Acidose. Neutropénie.
Signes digestifs	Résidus gastriques. Distension abdominale parfois douloureuse. Vomissements. Ileus.	Signes stade I. Silence digestif. Abdomen douloureux. Possible cellulite abdominale. Possible masse du flanc droit. Rectorragies.	Signes stade I et II. Dilatation et douleurs abdominales importantes. Abdomen péritonéal.
Signes radiologiques	Normal. Possible dilatation des anses digestives.	Dilatation des anses parfois fixée. Pneumatose digestive. Pneumatose portale possible. Ascite.	Péritonite (pneumopéritoine)
Signes échographiques	Dilatation liquidienne ou aérique des anses digestives. Pneumatose portale et digestive possible. Hyperhémie pari et mésentère.	Pneumatose digestive. Pneumatose portale. Possible épaissement des anses. Hyperhémie pariétale.	Anse épaissie ou amincie. Péritonite échogène. Air extradiigestif. Absence de perfusion pariétale.

- Le traitement médical repose sur une antibiothérapie adaptée, la mise au repos du tube digestif (arrêt alimentaire), une assistance ventilatoire et hémodynamique adaptée et un traitement antalgique.
- Un traitement chirurgical est indiqué en cas de perforation avérée ou fortement suspectée, consistant dans la résection des zones nécrosées et la réalisation d'un rétablissement de continuité en un temps ou la mise en place d'une stomie de dérivation. (23)

Dans ce contexte nous avons évalué :

- la durée totale d'arrêt alimentaire durant l'hospitalisation,
 - la réalisation d'une stomie,
 - la vitesse de croissance pondérale moyenne par semaine, définie par la prise de poids totale durant le séjour divisée par la durée du séjour en jours puis divisée par le poids de sortie permettant d'obtenir une vitesse moyenne de prise pondérale en gramme/ kilogramme/ jour,
 - la survenue d'une cholestase (qui est l'un des marqueurs d'un dysfonctionnement hépatique) et qui se définit par une valeur de bilirubine conjuguée supérieure à 17 μ mol/l si la bilirubine totale est inférieure à 85 μ mol/l et une valeur de bilirubine conjuguée supérieure à 20% si la bilirubine totale est supérieure à 85 μ mol/l). (24)
- **La survenue d'une infection materno fœtale.** Elle est définie par la présence d'une infection bactérienne nécessitant la présence d'une élévation de la CRP associée à une hémoculture ou à une ponction lombaire positive à un germe pathogène dans les 89 premiers jours de vie.
- On peut séparer les IMF en 2 catégories :
- Les IMF précoces qui surviennent dans les 6 premiers jours de vie. (25)
 - Les IMF tardives qui surviennent entre le 7^{ème} et 89^{ème} jour de vie.

La survenue d'une infection bactérienne secondaire prouvée. Elle est caractérisée par la présence d'une hémoculture ou d'une ponction lombaire positive à un germe pathogène. Dans notre étude, la présence d'une élévation associée de la CRP était nécessaire pour la définition d'infection bactérienne prouvée afin de limiter l'inclusion des souillures. (26,27)

- Le caractère nosocomial des infections hospitalières se définit par toute infection mise en évidence à l'hôpital et qui n'était ni présente, ni en incubation à l'admission du patient. Le délai est variable suivant l'agent pathogène : 48h pour une bactérie et 4 à 5 jours pour un virus respiratoire.

Définition des infections nosocomiales

Site de l'infection	Preuve bactériologique
Septicémie avec un germe pathogène	Une hémoculture positive
Septicémie avec un germe commensal de la peau	- Hyperthermie > 38°C ou hypothermie < 37°C, apnée, bradypnée - 1 hémoculture positive si présence d'un cathéter veineux central - 2 hémocultures positives si le nouveau-né n'a pas de cathéter central

- **Le nombre de transfusions de CGR** lors de la première semaine de vie ainsi que le nombre total de transfusions de CGR réalisées durant l'hospitalisation. L'anémie est une pathologie fréquente chez la population des enfants grands prématurés. Elle résulte de 2 processus distincts :
 - Les anémies précoces surviennent dans les 15 premiers jours de vie et sont liées à la qualité de l'adaptation à la vie extra utérine et à la spoliation sanguine qui a pu survenir lors de la prise en charge de l'enfant (hémorragie au cordon, prélèvements sanguins répétés, pose de prothèses pouvant être à risque hémorragique).
 - Les anémies tardives sont d'apparition plus progressive et sont dues à une diminution de l'érythropoïèse secondaire, à une carence martiale et à une réduction de la production endogène d'érythropoïétine.
 - Kirpalani H et al (28) propose des seuils transfusionnels d'hémoglobine lors des prélèvements veineux ou artériels

Âge (jours de vie)	Support ventilatoire	Absence de support ventilatoire
1-7	10.4g/dl	9g/dl
8-14	9g/dl	7.7g/dl
Plus de 15	7.7g/dl	6.8g/dl

Cependant le recours à la transfusion de CGR a été associé, dans la littérature, à la survenue plus fréquente d'hémorragies intra ventriculaires, ECUN et à une mortalité plus importante chez les nouveau-nés.

Nous avons donc recherché si la survenue d'une anémie sévère à la naissance (hémoglobine inférieure à 11g/dl), le recours à la transfusion précoce de CGR (dans la première semaine de vie) ainsi que le nombre de transfusion de CGR total durant l'hospitalisation avaient un retentissement sur la morbi-mortalité des nouveau-nés.

II-c Les facteurs de risques

Nous avons analysé deux facteurs de risques :

- **Les risques maternels :**
 - La gestité (nombre de grossesses vécues par une femme incluant la grossesse courante si elle est enceinte) qui correspond au total de toutes les grossesses abouties ou non.
 - La parité qui correspond au nombre d'enfants nés vivants des parturientes.
 - Les grossesses multiples.
 - La quantité de liquide amniotique (oligoamnios, anamnios, hydramnios).

- L'administration maternelle d'une corticothérapie ante natale. Nous avons considéré comme cure complète les mères ayant reçu deux doses de corticothérapie anténatale. Les mères ayant reçu une cure incomplète ont été considérées comme n'ayant pas eu de corticothérapie anténatale pour notre étude.
- L'administration maternelle anténatale de sulfate de magnésium.
- **Les risques péri natalis :**
 - Le terme de naissance en nombre de semaine d'aménorrhée.
 - L'accouchement par voie basse (instrumental ou non instrumental) ou par césarienne.
 - La rétention de tête au moment de l'accouchement. Au moment de l'accouchement lors des présentations par siège, il peut survenir une rétention de la tête du fœtus au niveau du col de l'utérus pouvant entraîner une anoxo-ischémie à la naissance.
 - Les scores d'APGAR à 1, 5 et 10 minutes de vie. Le score d'APGAR permet d'évaluer l'adaptation à la vie extra utérine des nouveau-nés en salle de naissance. Il est réalisé à 1, 5 et 10 minutes de vie. Un score d'APGAR < à 7 est un signe de détresse de l'enfant et nécessite la mise en œuvre de mesures de réanimation adaptées en salle de naissance.

Score d'APGAR

	0	1	2
Coloration	Tronc bleu ou pâle	Tronc rose Extrémités bleues	Tronc et extrémités roses
Respiration*	Aucune	Superficielle	Cri vigoureux
Tonus	Flasque	Moyen	Vigoureux
Réactivité**	Aucune	Faible	Vive
Fréquence cardiaque	0	< 100	> 100

- La naissance out Born : Naissance d'enfants prématurés dans des hôpitaux périphériques de la région Picardie puis transférés secondairement par le SMUR pédiatrique du CHU d'Amiens dans le service de réanimation néonatale.
- Le poids de naissance. La présence de troubles de croissance, caractérisés par le *petit poids pour l'âge gestationnel* (PAG, poids < 10^{ème} percentile sur les courbes AUDIPOG) et le RCIU (défini par le PAG associé à une pathologie maternelle et/ou lorsqu'il existe des anomalies des Dopplers au niveau des artères utérines), peuvent être à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité notamment chez les prématurés. (29,30)

- L'administration de Curosurf. Nous avons analysé si les enfants prématurés avaient reçu une administration de Curosurf exogène ainsi que la méthode d'administration du surfactant exogène :
 - LISA (Less invasive surfactant administration) : administration de Curosurf exogène par voie endo-trachéale grâce à une sonde naso-gastrique placée dans la trachée du nouveau-né puis retrait de la sonde naso-gastrique. Cette technique, qui permet de ne pas utiliser de sonde d'intubation, est donc moins traumatisante pour les voies aériennes supérieures du nouveau-né.
 - INSURE (INtuber, administrer un SURfactant, Extuber) : administration de Curosurf exogène par voie endo-trachéale grâce à une sonde d'intubation placée en intra trachéale puis retrait de la sonde d'intubation une fois l'administration de surfactant réalisée.
 - Intubation : administration de surfactant exogène par voie endo-trachéale grâce à une sonde d'intubation puis maintien de la prothèse en intra trachéale afin de permettre une ventilation mécanique invasive.
- L'administration d'adrénaline à la naissance par voie intra trachéale ou veineuse.

II-d Les complications maternelles

Nous nous sommes intéressés aux facteurs maternels pouvant influencer la morbi-mortalité néonatale :

- **La chorioamniotite** : L'une des complications infectieuses maternelles est la présence d'une chorioamniotite (31) (infection placentaire et des membranes qui concerne la mère et le fœtus) au cours de la grossesse. Celle-ci se définit par les critères suivants :
 - une fièvre maternelle (> 38°C)
 - et au moins deux des signes suivants :
 - Sensibilité utérine, contractions utérines
 - Odeur anormale du LA
 - Tachycardie foetale (> 160 bpm)
 - Hyperleucocytose (> 15 000 GB / mm³)
 - Tachycardie maternelle (> 100-120/mn)

Dans l'équipe obstétricale de gynécologie de notre CHU, on évoque la chorioamniotite en fonction du contexte clinique (RPM) en présence d'une CRP élevée, d'une hyperthermie maternelle, d'un prélèvement bactériologique positif et d'une tachycardie foetale.

- **Les troubles de la placentation** : Ils se définissent par trois entités la pré-éclampsie, l'éclampsie et le Hellp Syndrome.

Pour rappel, lors d'une grossesse avec placentation normale, les villosités trophoblastiques envahissent l'utérus et les artères spiralées jusqu'au tiers interne du myomètre. Cette réorganisation vasculaire permet une augmentation de la perfusion utérine. Lors des pathologies hypertensives gravidiques, il existe un trouble précoce de la placentation avec une anomalie de cette organisation vasculaire entraînant une diminution du débit utéro-placentaire. Cette diminution de débit est à l'origine de lésions ischémiques placentaires avec pour conséquences une production de radicaux libres par les cellules endothéliales ou une production, par le placenta ischémié, de certains facteurs qui vont être à l'origine de troubles de la perméabilité capillaire et de troubles de la coagulation.

- La pré-éclampsie se caractérise par l'association d'une hypertension artérielle gravidique (existe chez une parturiente d'au moins 20SA, d'une pression artérielle systolique $> 140\text{mmHg}$ et/ou d'une pression diastolique $> 90\text{mmHg}$ isolée sans protéinurie) associée à une protéinurie $> 0.3\text{g}/24\text{h}$. Environ, 10 à 15% des nullipares et 3 à 5% des multipares vont développer une hypertension artérielle gravidique et parmi elles, une pré-éclampsie va survenir chez 3 à 7% des nullipares et 1 à 3% des multipares. (32)
 - L'Eclampsie se définit par la survenue de crises convulsives généralisées suivies d'un état comateux pouvant entraîner des complications maternelles et fœtales.
 - Hellp Syndrome, qui complique environ 10% des pré-éclampsies sévères, est une définition biologique : l'association d'une hémolyse, d'une cytolyse hépatique et d'une thrombopénie ($< 100\ 000/\text{mm}^3$). Le Hellp Syndrome se complique d'une mortalité maternelle (2 à 10%) et fœtale (10 à 50%), d'une éclampsie, d'une coagulation intravasculaire vasculaire disséminée, d'hématome sous capsulaire hépatique. (33)
- **Les pathologies placentaires** : Elles regroupent les pathologies telles que l'hématome retro placentaire, les placentas recouvrant ou bas insérés, ...
 - **Les pathologies de cordon** : circulaire du cordon, ...

III - Statistiques

La description des variables quantitatives était réalisée par la moyenne et l'écart type, et celle des variables catégorielle par la proportion et l'effectif.

La description des variables censurées comme la durée d'oxygénation-ventilation était basée sur la courbe de Kaplan-Meier.

Le test t a été utilisé pour calculer la différence de grandeurs quatitatives comme IOD par rapport à deux niveaux particuliers d'un facteur. La régression linéaire a été utilisée pour mesurer la relation entre IOD et les déterminants quantitatifs.

Une régression linéaire multiple a été réalisée pour identifier les déterminants indépendants de l'IOD et donc de l'oxygéo-ventilodépendance. L'erreur α pour la significativité statistique était fixée à 5% ($p < 0.05$).

IV - Résultats

IV-a La population

Cette étude a concerné 205 nouveau-nés prématurés (Figure 1). Deux nouveau-nés ont été exclus de l'étude compte tenu d'un manque important d'informations lors du recueil des données. Au total 203 nouveau-nés ont été analysés : 88 nouveau-nés de sexe féminin et 115 nouveau-nés de sexe masculin.

Le poids à la naissance était de 1303 ± 417 g.

Le terme à la naissance était de $29,2 \pm 4.15$ SA.

Le Score d'APGAR à 1 min de vie était de 7 ± 3 , à 5 min de 8 ± 2 et à 10 min de vie de 9 ± 2 .

L'âge maternel au moment de la naissance était de 29.65 ± 5.72 ans.

La gestité était de 2.53 ± 1.82 grossesse.

La parité était de 2.35 ± 1.48 enfant.

Dans notre population, 21 nouveau-nés de <32SA sont décédés durant l'hospitalisation dont 13 sans HIV 3/4.

Tableau 1 : Caractéristique de la population maternelle

	Effectif total	% population totale
Grossesse multiple	69	33.9%
Naissance out-born	45	22.2%
Corticothérapie ante natal	124	61.1%
Sulfate de magnésium ante natal	99	48.7%
Pré éclampsie	32	15.7%
Eclampsie	1	0.5%
Hellp Syndrome	9	4.4%
Chorioamniotite	24	11.8%
Oligoamnios	11	5.4%
Anamnios	4	2%
Hydramnios	2	1%

Tableau 2 : Caractéristiques des naissances

	Effectif total	% population totale
AVBNI	84	41.3%
AVB I	7	3.4%
Césarienne	112	55.3%
PAG	47	23.1%
RCIU	35	17.2%
Rétention de tête	2	1%
Pathologie placentaire	29	14.3%
Pathologie du cordon	9	4.4%

Dans la population étudiée, 59 nouveau-nés sont sortis du CHU d'Amiens sous oxygène et ont été exclus de l'étude soit 29% de notre effectif.

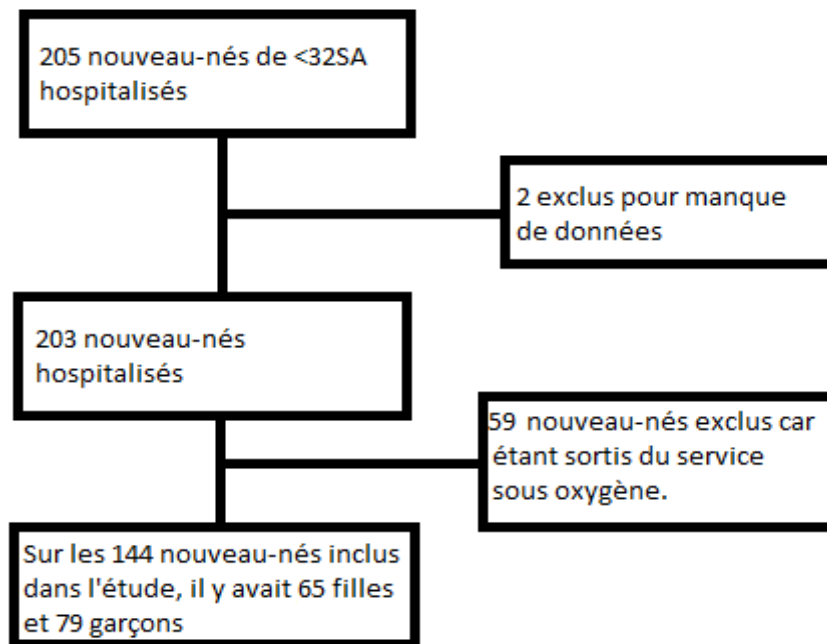


Figure 1. Diagramme de flux des patients inclus de l'étude

Afin de faire un état des lieux de l'oxygène-ventilodépendance dans nos services de réanimation et de soins intensifs de néonatalogie, nous avons exclu ces 59 nouveau-nés qui ont été perdus de vue.

Tableau 3 : Caractéristique de la population maternelle pour les nouveau-nés sortie sous oxygène

	Effectif total	% population totale
Grossesse multiple	9	22%
Naissance out-born	20	42%
Corticothérapie ante natal	23	61%
Sulfate de magnésium ante natal	11	30%
Pré éclampsie	6	10.2%
Eclampsie	0	
Hellp Syndrome	2	18.6%
Chorioamniotite	5	6.8%
Oligoamnios	3	5%
Anamnios	2	3.4%
Hydramnios	1	1.7%

Tableau 4 : Caractéristiques des naissances pour les nouveau-nés sortie sous oxygène

	Effectif total	% population totale
AVBNI	38	64.4%
AVB I	0	
Césarienne	21	35.6%
PAG	7	11.9%
RCIU	5	8.5%
Rétention de tête	0	
Pathologie placentaire	8	13.6%
Pathologie du cordon	2	3.4%

IV- b Etat des lieux de l'oxygène-dépendance dans les services de réanimation néonatale et de soins intensifs de néonatalogie

Sur les 144 nouveau-nés restants dans l'étude, il y avait 65 filles et 79 garçons. La durée médiane de supplémentation en oxygène ou ventilation mécanique est de 20 jours après la naissance (Figure 2).

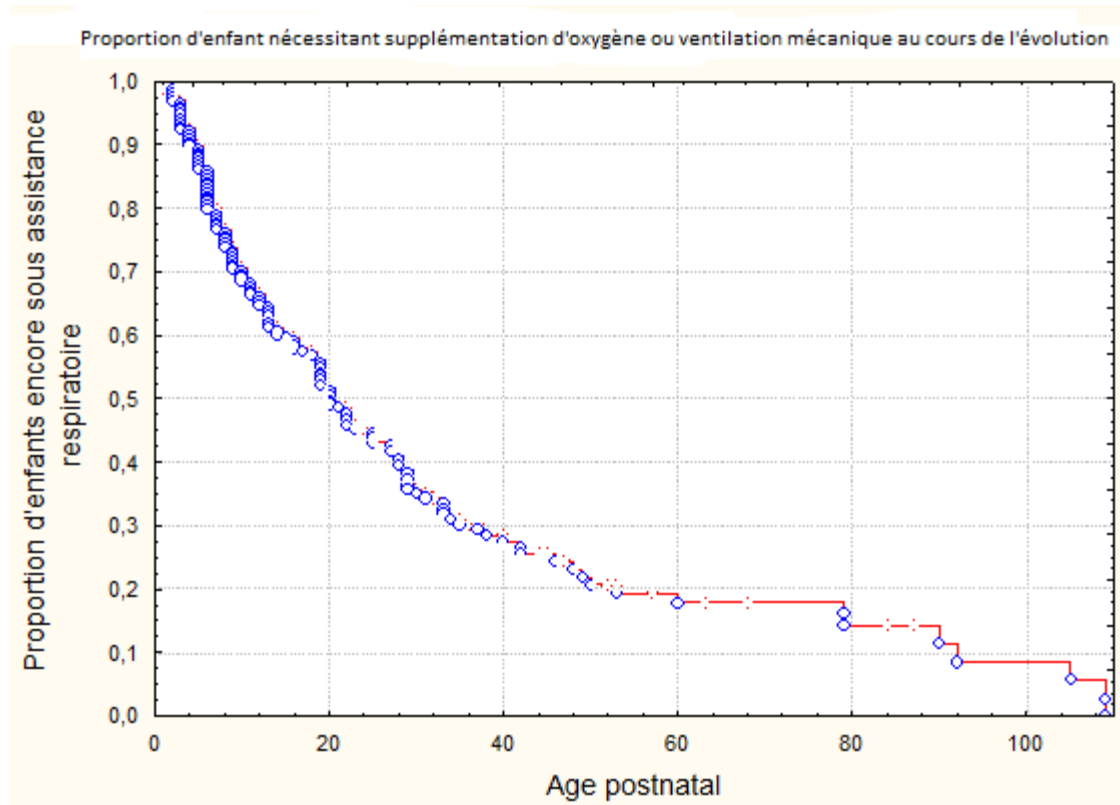


Figure 2. Evolution de l'oxygène-ventilodépendance chez les patients de l'étude

Nous nous sommes intéressés de façon plus précise à la durée de ventilation mécanique invasive dans notre population. La durée moyenne de ventilation mécanique invasive dans nos services est de 7.39 ± 14.6 jours et la médiane est de 2 jours.

Dans notre population de prématurés nés avant 28SA, la moyenne de ventilation mécanique invasive est de 21.5 ± 24.3 jours et la médiane est de 10 jours.

Lorsque nous analysons la proportion d'enfants en assistance respiratoire avec un support initial en VMI d'une durée supérieure à 14 jours, nous observons que passé ce délai de 14 jours, la durée de VMI de ces nouveau-nés est largement supérieure à celle des nouveau-nés ayant présenté une VMI initiale inférieure à 14 jours. (Figure 3)

Proportion d'enfants en assistance respiratoire avec un support initial en VMI d'une durée de plus (bleu) ou moins (rouge) 14 jours

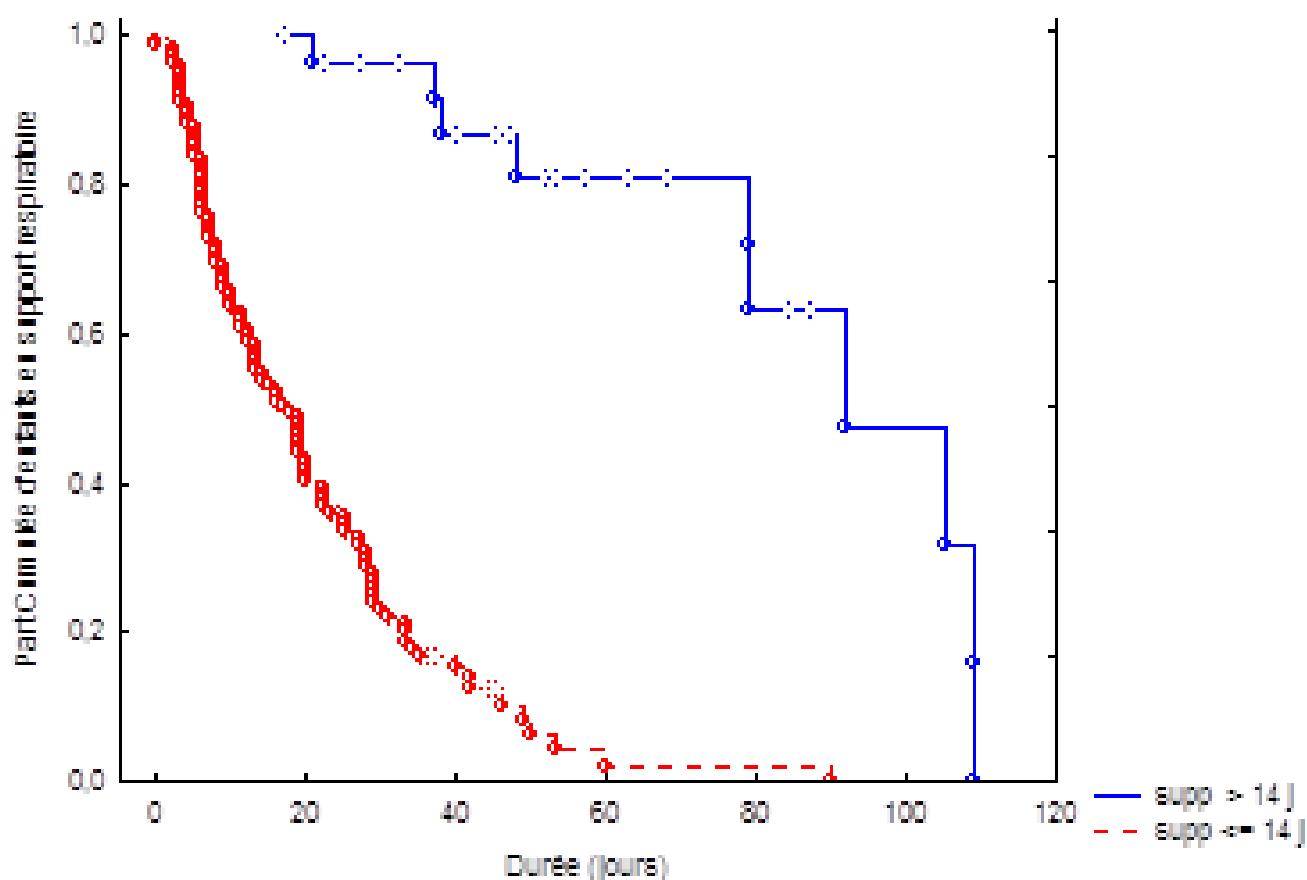


Figure 3 : Proportion d'enfants en assistance respiratoire selon durée du support initial en VMI

De manière plus globale, la valeur centrale de l'IOD dans notre population de prématurés est située autour de 0.3 (Figure 4), ce qui laisse supposer un faible nombre d'enfants atteint d'une dysplasie broncho-pulmonaire à la sortie de nos services.

Quinze enfants prématurés sur les 144 ont présenté un indice d'oxygène-dépendance supérieur ou égal à 1 ce qui représente 10.4% de notre population totale.

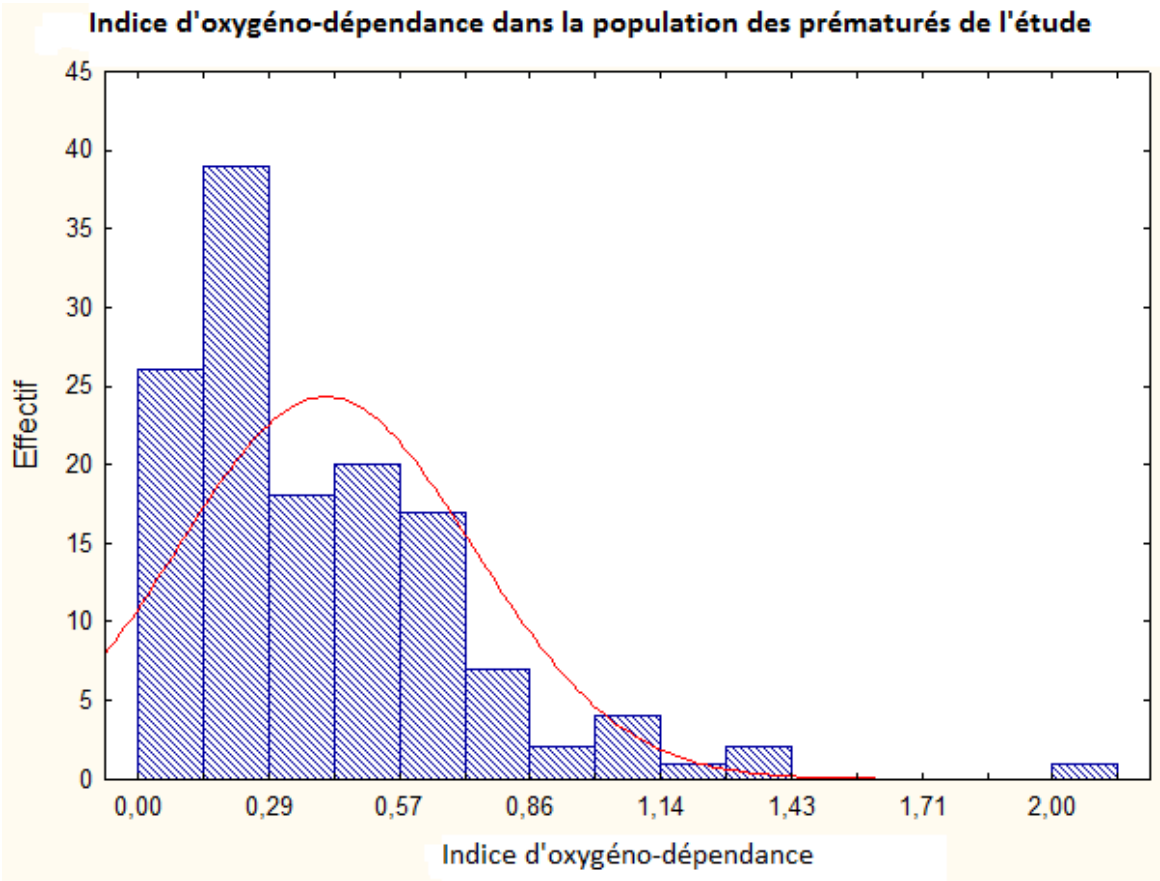


Figure 4 : Indice d'oxygène-dépendance chez les prématurés de <32SA

L'analyse de l'IOD en fonction de l'âge gestationnel (Figure 5) montre que plus ce dernier est faible, plus l'indice d'oxygène-dépendance est élevé, avec un taux de dysplasie broncho-pulmonaire plus élevé chez les grands prématurés.

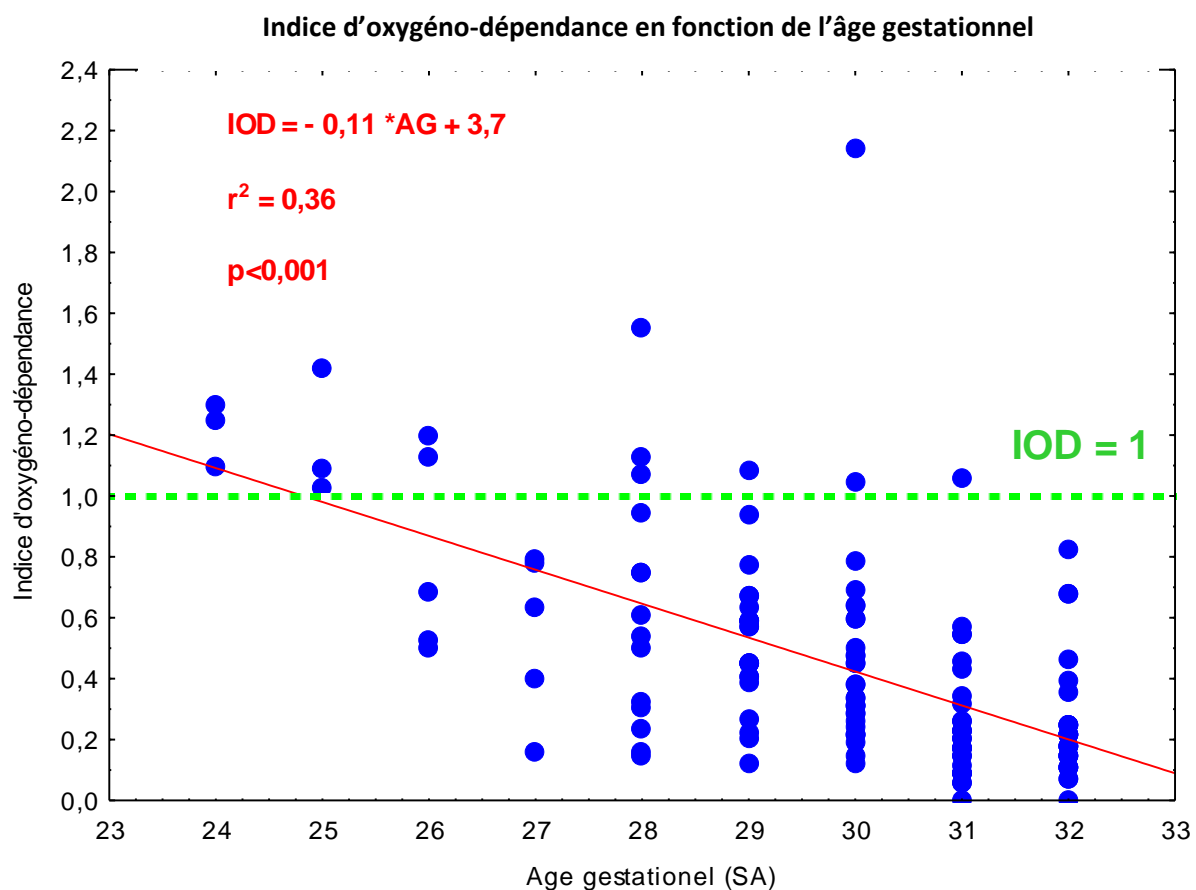


Figure 5 : Indice d'oxygène-dépendance selon l'âge gestationnel

En effet, sur les 15 enfants ayant présenté un indice d'oxygène-dépendance supérieur à 1, sept prématurés affectés par une dysplasie broncho-pulmonaire à la sortie du service ont un âge gestationnel à la naissance inférieur à 28SA. Dans cette population des moins de 28SA, six enfants présentent un IOD supérieur à 1 sur les huit sortis vivants d'hospitalisation.

IV- c Analyse des comorbidités associées à l'IOD

L'analyse univariée des comorbidités associées à l'IOD a été réalisée par un test T ; seules les variables ayant une association significative avec l'IOD sont présentées ci-après :

Tableau 5 : Analyse des gradeurs quantitatives associées à l'IOD

	oui	non	p =
Sulfate de Magnésium	0.545 ± 0.440	0.399 ± 0.300	0.024
Chorioamniotite	0.685 ± 0.349	0.419 ± 0.347	0.007
Petit poids pour l'âge	0.551 ± 0.460	0.369 ± 0.290	0.027
Adrénaline à la naissance	0.788 ± 0.484	0.435 ± 0.348	0.049
Surfactant à la naissance	0.514 ± 0.378	0.260 ± 0.187	<0.001
Intubation / ventilation à la naissance	0.557 ± 0.327	0.252 ± 0.176	<0.001
LISA	0.239 ± 0.157	0.476 ± 0.363	0.022
HTAP	0.829 ± 0.530	0.383 ± 0.270	0.001
Canal artériel traité	0.570 ± 0.350	0.35 ± 0.290	<0.001
HIV 3 ou 4	0.880 ± 0.360	0.360 ± 0.280	<0.001
ECUN > 2	0.916 ± 0.380	0.378 ± 0.300	<0.001
Stomie	0.967 ± 0.367	0.406 ± 0.323	<0.001
Cholestase	0.664 ± 0.427	0.382 ± 0.306	<0.001
Infection materno-foetal	0.556 ± 0.321	0.419 ± 0.658	0.06
Infection nosocomiale	0.552 ± 0.363	0.314 ± 0.299	<0.001
Infection Fongique	0.675 ± 0.380	0.425 ± 0.348	0.025
Rétinopathie	0.807 ± 0.401	0.527 ± 0.378	0.011
Transfusion CGR 1 ^{ère} Semaine de vie	0.690 ± 0.410	0.396 ± 0.320	<0.001

Tableau 6 : Analyse des variables catégorielles associées à l'IOD

	a	p =
AG	-0.052	<0.001
Nb total de transfusions CGR	0.082	<0.001
APGAR 1 min	-0.017	<0.001
APGAR 5 min	-0.030	0.004
APGAR 10 min	-0.033	0.032

Afin de rechercher la présence d'une association conjointe entre les différentes comorbidités et l'IOD nous avons réalisé une analyse multivariée.

Tableau 7 : régression linéaire multiple identifiant les déterminants indépendants de l'IOD

	IOD	p =
AG	-0.075 ± 0.505	<0.001
APGAR 5	-0.004 ± 0.013	0.722
PAG	0.128 ± 0.056	0.025
LISA	-0.023 ± 0.077	0.771
HTAP	0.188 ± 0.086	0.031
ECUN	0.047 ± 0.106	0.657
IMF	0.055 ± 0.065	0.396
Infection nosocomiale	0.027 ± 0.048	0.578
nbTransfu 1 ^{ère} S	-0.156 ± 0.082	0.060
HIV 3 ou 4	0.252 ± 0.118	0.035
CA traité	0.062 ± 0.055	0.268

V - Discussion

L'analyse multivariée montre que l'augmentation de l'indice d'oxygénodépendance (IOD) est associée à :

- un AG faible,
- un PAG,
- une HTAP en période néonatale,
- une HIV 3 ou 4.

Ces résultats montrent donc que l'oxygéno-dépendance est fortement influencée par la prématurité en elle-même. En effet la maturation pulmonaire anténatale est un facteur protecteur qui diminue le risque de développer une pathologie pulmonaire grave en période néonatale (MMH, meilleure tolérance au baro et aux volutraumatismes selon le stade de développement pulmonaire). Il est donc primordial dans ce contexte d'essayer de prévenir les accouchements prématurés notamment pour les termes extrêmes.

De même, la présence d'un PAG aggrave la pathologie pulmonaire du prématuré. Cela peut s'expliquer par un probable retentissement de ce défaut de croissance staturo-pondérale sur le développement pulmonaire anténatal notamment si celui-ci est associé à une pathologie placentaire vasculaire ou infectieuse. Un dépistage régulier des facteurs de risques de PAG est donc nécessaire tout au long de la grossesse, d'autant plus que certains facteurs de risques sont évitables par de simples règles hygiéno-diététiques (Tabagisme, Diabète gestationnel,...) (34).

Le RCIU ainsi qu'un faible âge gestationnel étaient retrouvés comme facteurs de risque d'oxygène-dépendance en 2001 par Egretau L and al, (35), pour les prématurés de moins de 32SA.

L'HTAP, quant à elle, présente des causes multiples qui peuvent être dues à des étiologies néonatales (anoxo-ischémie néonatale, anomalies vasculaires à l'origine d'un remaniement vasculaire au niveau pulmonaire) et des étiologies post-natales (PaO₂ basse et acidose métabolique qui majorent la vasoconstriction artériolaire pulmonaire (20). Cela montre l'importance d'un monitoring continu ainsi qu'une surveillance échographique régulière pour les nouveau-nés à risques.

Nous avons observé qu'un IOD élevé était associé de façon significative à la présence d'une HIV 3 ou 4. La survenue d'HIV de haut grade concerne le plus souvent des enfants ayant présenté une instabilité hémodynamique ou respiratoire initiale. Nous savons que les hémorragies intra crâniennes peuvent être secondaires à une instabilité de la pression artérielle systolique, favorisant les hémorragies intra cérébrales chez nos prématurés, ainsi qu'à des variations brutales de la PaCO₂ (7,17). L'HIV de haut grade est probablement une conséquence d'un mauvais état général plutôt qu'un facteur de risque d'IOD.

En revanche, nous n'avons pas retrouvé d'association, lors de l'analyse multivariée, entre d'une part l'IOD et les enfants atteints d'ECUN et d'autre part entre l'IOD et les enfants ayant nécessité une fermeture thérapeutique du canal artériel alors que ces comorbidités sont associées avec une variation de l'IOD dans l'analyse univariée. Ces résultats sont surprenants étant donné que ces deux comorbidités sont, dans notre pratique courante, pourvoyeuses d'hypoxémies de trouble hémodynamique et d'arrêts alimentaires prolongés qui majorent le risque d'oxygénothérapie. Cette absence de résultat peut être due à un manque de puissance de notre étude (étude rétrospective et faible effectif avec plus de 20% de perdus de vue).

De même, les nouveau-nés présentant une cholestase durant l'hospitalisation avaient un IOD plus élevé lors de l'analyse univariée. Cela doit nous conduire à réfléchir à l'impact de la nutrition sur la santé des prématurés au regard des apports et compléments nécessaires à leur développement. Ces nouveau-nés de par leur fragilité et leur immaturité nécessitent d'apporter 120Kcal/kg/j ainsi qu'un complément protéique, lipidique et glucidique adéquat. Le néonatalogiste est confronté à une immaturité entérale limitant les apports entéraux durant les premiers jours de vie ; ceci l'oblige à mettre en place une alimentation parentérale qui peut être prolongée selon qu'il existe des troubles hémodynamiques, respiratoires et une mauvaise tolérance digestive (Survenu d'une ECUN) associés. Ce retard à la mise en place d'une alimentation entérale complète limite les apports énergétiques des nouveau-nés et augmente ainsi le risque d'infection nosocomiale secondaire à la présence de prothèses de façon prolongée.

Sur le plan respiratoire, l'une des évolutions majeures de la néonatalogie a été la découverte du surfactant exogène qui a permis la prise en charge de la pathologie des membranes

hyalines à la naissance et qui a transformé le pronostic des nouveau-nés prématurés. En analyse univariée, notre étude actuelle a permis de mettre en évidence une diminution de l'IOD chez les nouveau-nés qui n'avaient pas reçu de surfactant. Cela s'explique probablement par une meilleure tolérance pulmonaire à la naissance des nouveau-nés présentant un développement pulmonaire avancé avec peu de risque de développer une pathologie pulmonaire sous-jacente en période néonatale.

Par ailleurs, l'analyse des moyens d'administration du surfactant exogène en salle de naissance montre que l'administration de surfactant par la méthode LISA (Less Invasive surfactant administration) est associée à un IOD moins élevé, contrairement à l'administration secondaire par une intubation classique. Cela peut s'expliquer de deux manières :

- Les enfants ayant bénéficié d'administration de surfactant par la méthode LISA présentaient peut-être une détresse respiratoire peu intense en salle de naissance et donc une pathologie pulmonaire sous-jacente moins sévère que les nouveau-nés intubés en salle de naissance.
- L'administration de surfactant par LISA oblige le néonatalogiste, en charge de ces enfants, à mettre en place un soutien ventilatoire par méthode non invasive qui diminue les agressions pulmonaires par volu et barotraumatisme secondaires à une VMI prolongée.

Dans notre étude, l'association entre l'IOD élevé et l'infection néonatale n'a pas été retrouvée lors de l'analyse multivariée. Ce résultat est surprenant. En effet, chez cette population fragile, une infection peut entraîner une dégradation hémodynamique et respiratoire secondaire au SEPSIS (vasoplégie, trouble hémodynamique, syndrome œdémateux avec création d'un troisième secondaire à la perméabilité capillaire résultant du SEPSIS) pouvant prolonger la nécessité d'un soutien ventilatoire. L'absence d'association peut s'expliquer par le faible effectif étudié et par le fait que l'étude soit rétrospective.

Les infections nosocomiales sont l'un des enjeux des unités de soins et notamment des unités de soins intensifs étant donné la fragilité des patients qui y sont hospitalisés. On observe que dans notre étude 54.8% (79 sur 144) des enfants hospitalisés dans nos services ont contracté une infection nosocomiale.

L'un des facteurs pouvant influencer l'oxygène-dépendance de nos prématurés est l'anémie avec la nécessité de réaliser des transfusions de CGR durant l'hospitalisation notamment lors de la première semaine de vie. En effet, notre hypothèse était que la présence d'une anémie inférieure à 10g/hb dès la naissance ainsi que la réalisation de transfusion de CGR lors de la première semaine de vie pouvaient grever le pronostic respiratoire de nos prématurés. Une anémie précoce peut être à l'origine d'un soutien ventilatoire soutenu par défaut de transporteur en oxygène. De même, l'apport hydrique important lors de la réalisation de transfusion de CGR peut déstabiliser ces enfants fragiles et donc nécessiter un soutien respiratoire plus long. Lors de l'analyse univariée, nous avons trouvé une association

significative entre une augmentation de l'IOD et la réalisation d'au moins une transfusion lors de la première semaine de vie. De même, il existe une relation positive entre le nombre de transfusions réalisées durant l'hospitalisation et l'IOD alors qu'il n'existe pas de relation entre un IOD élevé et une anémie inférieure à 10 à la naissance. Ces résultats laissent à penser qu'une stratégie d'épargne transfusionnelle lors des premiers jours de vie peut être préférable à une normalisation rapide de l'hémoglobininémie si l'anémie est bien tolérée cliniquement. Il est difficile de conclure sur l'association entre le nombre total de transfusions et la présence d'un IOD élevé. En effet, une anémie prolongée mal tolérée peut entraîner une oxygène-dépendance et le nombre de transfusions durant l'hospitalisation en est le reflet. Cependant, cette association entre le nombre de transfusions réalisées durant l'hospitalisation et l'IOD n'a pas été retrouvée lors de l'analyse multivariée.

Enfin la naissance étant une période d'adaptation de la vie dans un milieu liquide vers la vie en milieu aérien, nous nous sommes intéressés à l'impact de l'adaptation à la vie extra utérine à la naissance sur le pronostic respiratoire des nouveau-nés. Nous avons trouvé la présence d'une association significative entre une mauvaise adaptation à la vie extra utérine, caractérisée par un APGAR inférieur à 7 à 5 et 10 min de vie, et un IOD élevé lors de l'analyse univariée. Lors de la survenue d'une souffrance néonatale secondaire à une anoxo-ischémie anténatale, l'organisme doit faire face aux effets d'hypoxie chronique sur le plan hémodynamique et métabolique (souffrance myocardique, rénale, survenue d'une acidose métabolique, souffrance neurologique) qui peuvent nécessiter la mise en place d'un support hémodynamique et respiratoire. La survenue d'une acidose dans les premiers jours de vie associée à une paO_2 basse est également un des facteurs de risques connus d'HTAP du prématuré. Cependant cette association n'a pas été confirmée lors de l'analyse multivariée (manque de puissance ?).

Nous voyons donc que l'oxygène et la ventilo-dépendances ont des causes multiples liées entre elles et que le prématuré nécessite une prise en charge globale. Lors de cette étude nous avons remarqué que les nouveau-nés, qui sont ventilés au moyen d'une ventilation mécanique invasive initiale supérieure à 14 jours, présentent une oxygène-dépendance plus prolongée que ceux ayant bénéficié d'une VMI initiale inférieure à 14 jours. Par ailleurs, une VMI initiale supérieure à 14 jours peut probablement être considérée comme un marqueur de mauvais pronostic respiratoire et peut être le signe d'une pathologie pulmonaire sévère chez ces enfants.

Il est à noter que les prématurés qui ont été soumis à un support ventilatoire plus ou moins prolongé, 16 enfants sur 77 ont présenté une rétinopathie du prématuré soit 22.5% de la population étudiée. 12 enfants sur 144, soit 0.08% de notre effectif, ont présenté une HIV de grade 3 ou plus. Il est donc essentiel chez les enfants ayant reçu une oxygénothérapie prolongée de réaliser un suivi au long court sur le plan neurologique et ophtalmologique.

Conclusion

Les résultats obtenus montrent notamment que le degré de prématurité, un petit poids pour l'âge gestationnel et une HTAP post natal impactent fortement l'indice de d'oxygénéodépendance.

Si aucun lien significatif avec les infections néonatales lors de l'analyse multivariée n'a pu être démontré alors que leurs impacts sont démontrés dans la littérature, en revanche nous retrouvons un taux de dysplasie broncho pulmonaire élevé chez les prématurés de moins de 28SA. Ces résultats restent à confirmer car notre étude a porté sur un faible effectif d'enfants pour cette tranche d'âge et présentait un caractère rétrospectif. D'autres études sur un temps plus long seraient nécessaires pour évaluer précisément ces facteurs de risques dans nos services.

Pour limiter l'oxygénéo-ventilo-dépendance, il est donc nécessaire de prévenir la prématurité. Par ailleurs, nous voyons l'importance du suivi et de l'information des parturientes ainsi que de la collaboration entre gynécologues et pédiatres lors des accouchements prématurés avec une bonne transmission des informations anténatales étant donné l'impact des pathologies survenues durant la gestation sur le pronostic respiratoire. Ce travail confirme la tendance actuelle à éviter la réalisation de césarienne avant terme pour des convenances personnelles ainsi qu'au dépistage et à la surveillance précoce des PAG.

Bibliographie

1. Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, Proquitté H, Bühner C. Differential effects of immaturity and neonatal lung disease on the lung function of very low birth weight infants at 48-52 postconceptional weeks. *Pediatr Pulmonol.* déc 2013;48(12):1214- 23.
2. Kewitz G, Wudel S, Hopp H, Hopfenmüller W, Vogel M, Roots I. Below median birth weight in appropriate-for-gestational-age preterm infants as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med.* 2008;36(4):359- 64.
3. Rodriguez RJ. Management of respiratory distress syndrome: an update. *Respir Care.* mars 2003;48(3):279-286; discussion 286-287.
4. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 mars 2012;(3):CD000510.
5. Silverman WA, Balnc WA. The effect of humidity on survival of newly born premature infants. *Pediatrics.* sept 1957;20(3):477- 86.
6. Tissières P, Ochoda A, Dunn-Siegrist I, Drifte G, Morales M, Pfister R, et al. Innate immune deficiency of extremely premature neonates can be reversed by interferon- γ . *PLoS One.* 2012;7(3):e32863.
7. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res.* janv 2010;67(1):1- 8.
8. Tsang RC. *Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines.* 2nd Revised edition edition. Cincinnati, Ohio: Digital Educational Publishing; 2005. 427 p.
9. Nutrition and feeding of preterm infants. Committee on Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1987;336:1- 14.
10. Gonzaga AD, Duque Figueira BB, Sousa JMA, de Carvalho WB. [Duration of mechanical ventilation and development of bronchopulmonary dysplasia]. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. févr 2007;53(1):64- 7.
11. Yuan T-M, Chen L-H, Yu H-M. Risk factors and outcomes for ventilator-associated pneumonia in neonatal intensive care unit patients. *J Perinat Med.* 2007;35(4):334- 8.
12. Al Faleh K, Liew K, Anabrees J, Thevathasan K, Paes B. Success rate and neonatal morbidities associated with early extubation in extremely low birth weight infants. *Ann Saudi Med.* déc 2011;31(6):577- 80.
13. Hermeto F, Martins BMR, Ramos JRM, Bhering CA, Sant'Anna GM. Incidence and main risk factors associated with extubation failure in newborns with birth weight < 1,250 grams. *J Pediatr (Rio J).* oct 2009;85(5):397- 402.

14. Mayordomo-Colunga J, Medina A, Rey C, Concha A, Menéndez S, Los Arcos M, et al. Non invasive ventilation after extubation in paediatric patients: a preliminary study. *BMC Pediatr.* 5 mai 2010;10:29.
15. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 juin 2001;163(7):1723-9.
16. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 16 févr 1967;276(7):357-68.
17. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* mars 2015;169(3):230-8.
18. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* sept 2005;90(5):F419-422.
19. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics.* janv 2009;123(1):e138-144.
20. Hansmann G. Pulmonary Hypertension in Infants, Children, and Young Adults. *J Am Coll Cardiol.* 23 mai 2017;69(20):2551-69.
21. Fitzgibbons SC, Ching Y, Yu D, Carpenter J, Kenny M, Weldon C, et al. Mortality of necrotizing enterocolitis expressed by birth weight categories. *J Pediatr Surg.* juin 2009;44(6):1072-1075; discussion 1075-1076.
22. Huda S, Chaudhery S, Ibrahim H, Pramanik A. Neonatal necrotizing enterocolitis: Clinical challenges, pathophysiology and management. *Pathophysiol Off J Int Soc Pathophysiol.* févr 2014;21(1):3-12.
23. Hall NJ, Eaton S, Pierro A. Royal Australasia of Surgeons Guest Lecture. Necrotizing enterocolitis: prevention, treatment, and outcome. *J Pediatr Surg.* déc 2013;48(12):2359-67.
24. De Bruyne R, Van Biervliet S, Vande Velde S, Van Winckel M. Clinical practice: neonatal cholestasis. *Eur J Pediatr.* mars 2011;170(3):279-84.
25. Anaes. Agence Nationale d'Accreditation et d'Evaluation en Sante. [Diagnosis and treatment of early bacterial infection in newborns]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* mai 2003;10(5):489-96.
26. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *Am J Infect Control.* juin 1988;16(3):128-40.
27. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* juin 2008;36(5):309-32.
28. Kirpalani H, Whyte RK, Andersen C, Asztalos EV, Heddle N, Blajchman MA, et al. The Premature Infants in Need of Transfusion (PINT) study: a randomized, controlled trial of a restrictive (low) versus liberal (high) transfusion threshold for extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* sept 2006;149(3):301-7.

29. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, Charlaluk M-L, Roze J-C, Marret S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics*. avr 2011;127(4):e883-891.
30. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau P-H, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*. nov 2010;157(5):733- 739.e1.
31. RPM et presence de chorioamniotite clinique: Prévention du risque infectieux anténatal. recommandations du RPF, . 20 janv 2009;
32. Pottecher T, Societe Francaise d'Anesthesie et de Reanimation, Societe Francaise de Medicine Perinatale, Societe Francaise de Pediatrie, College National des Gynecologues Obstetriciens Francais. [Resuscitation in severe forms of pre-eclampsia (short text)]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. avr 2001;30(2):121- 32.
33. Medhioub Kaaniche F, Chaari A, Turki O, Rgaieg K, Baccouch N, Zekri M, et al. [Up-to-date on the HELLP syndrome (Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Platelets)]. *Rev Med Interne*. juin 2016;37(6):406- 11.
34. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. 2013;
35. Egreteau L, Pauchard JY, Semama DS, Matis J, Liska A, Romeo B, et al. Chronic oxygen dependency in infants born at less than 32 weeks' gestation: incidence and risk factors. *Pediatrics*. août 2001;108(2):E26.

Remerciements :

Merci à Gwenaële, ma femme, et Gabrielle, ma fille, qui m'ont soutenu et toléré pendant la rédaction de cette thèse.

A mes parents pour les relectures attentives et leur soutien sans faille.

A mon frère, pour nos week-ends détente nécessaires.

A Benjamin et Cécile qui m'ont donné envie de faire médecine et à Farid qui m'a transmis la fibre pédiatrique.

A ma famille, pour leur soutien.

A mes amis, pour leurs sourires et leur bonne humeur.

A Thomas qui était comme un frère.

A Romain, Armand, Margaux et Auriane grâce à qui ces quatre années furent jalonnées de bons moments.

A Laurent pour son soutien, son enseignement et sa patience. Ce fut un plaisir d'apprendre à tes côtés.

Merci à Loïc pour les cafés et à Audrey et Hélène pour avoir été mon alibi chocolat pendant deux ans.