

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT
SPECIALITE PEDIATRIE
Année 2016-2017

n° de thèse : 2017 - 144

**ANALYSE DELIMITEE DE LA MORBIDITE DU PREMATURE < 29 SEMAINES
D'AMENORRHEE SUR DEUX PERIODES (2013–2014 ET 2015-2016) MARQUEES
PAR DES CHANGEMENTS STRUCTURELS ET LOGISTIQUES DES SOINS**

Présenté et soutenu publiquement le 17 Octobre 2017

Par **M. LAHANA Armand**

Le Président de Jury : **Monsieur le Professeur Djamel-Dine DJEDDI**

Les Juges : **Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX**
Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL
Monsieur le Docteur Charles MUSZYNSKI

Le directeur de thèse : **Monsieur le Docteur Guy KONGOLO**

A mon Président de Jury,

Monsieur le Professeur Djamal-Dine DJEDDI

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Responsable du centre d'activité "Pédiatrie médicale et médecine de l'adolescent"

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et je vous en remercie très sincèrement.

J'ai eu une grande estime et beaucoup d'admiration pour la personne que vous êtes. Vous avez mon plus profond respect. Vous incarnez ce qu'il y a de meilleur dans notre pédiatrie.

J'aurai aimé apprendre davantage à vos côtés.

Et j'espère que nos routes se recroiseront souvent.

A mon Jury,

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Pôle "Femme - Couple - Enfant"

Vous me faites l'honneur de juger mon travail.

Depuis les premiers jours vous m'avez aidé.

Vous donnez à tous vos internes sans jamais rien attendre en retour.

Vous avez été un mentor, un guide, et un ami.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon indéfectible amitié.

Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

Exploration fonctionnelle du système nerveux

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail, et de l'avoir accepté avec tant de gentillesse.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Charles MUSZYNSKI

Praticien Hospitalier Universitaire

Gynécologie obstétrique orthogénie

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail.

Travailler à vos côtés était un plaisir.

J'ai toujours beaucoup apprécié nos discussions

Je vous prie de trouver ici l'expression de mes remerciements.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Docteur Guy KONGOLO MAKUMBU

Praticien Hospitalier Universitaire

(Pédiatrie)

Pôle « Femme – Couple – Enfant »

Tu m'as fait l'honneur de m'encadrer sur ce travail.

Dès mon arrivée dans le service tu m'avais pris sous ton aile.

Tu es une très belle personne, tu as un esprit remarquable que tout le monde t'envie et tu passes ton temps à le mettre au service de tous ces enfants que tu aimes.

J'espère avoir réussi à te rendre fier.

Je ne te remercierai jamais assez.

Tu as toute mon amitié, ma reconnaissance et mon admiration.

A Jessica,

On sait tous les deux que je ne me présenterais pas ici si je ne t'avais pas rencontré. Tu es ce qu'il y a de meilleur en moi. Quelle vie merveilleuse tu m'offres. J'espère te le rendre un peu chaque instant. Ils peuvent être 2000 mais je ne vois que toi. Pour la vie.

A mes enfants, Anouchka et Victor, qui ne seraient pas présents dans mes dédicaces si j'avais rendu ma thèse dans les temps.

Ma maman. Je te dédie ma thèse. Tu en as rêvé tellement plus que moi. Merci pour l'éducation que tu nous as donné. Tu es la meilleure maman, la plus exigeante c'est vrai, mais sans aucun doute la meilleure. Je t'aime.

A mon papa, merci d'avoir toujours écouté maman ! Je sais que toi aussi tu es très fier aujourd'hui. Tu es mon meilleur ami, et un papa extraordinaire.

A mes sœurs, Myriam et Danièle, qui ont tout de suite compris qu'il fallait me laisser prendre mon temps. Je vous aime fort les filles.

A José, mon frère d'armes, sans qui ce long chemin d'interne aurait été bien triste. On aura bien ri tous les deux. Où tu allais j'allais. Ça va être bizarre de ne pas aller où tu iras. A un de ces jours en Gironde, vers Saint-Emilion qu'en dis-tu ?

A Anaïs et Aïmen, mention spéciale les copains, c'était chouette d'être sur votre chemin. On est arrivé en collègue, on repart en ami.

A ma promo (la meilleure), Guigui, Auriane, Remy, Margaux, Claire, et Yasmine.

A toute l'équipe de la réanimation pédiatrique, aux chefs, aux infirmières, aux auxiliaires, aux ASH. Vous avez été ma famille pendant ces 4 ans. Je n'oublierai aucun(e)s de vous.

*A Madame DEVOLDERE et Monsieur LEKE,
Parce que vous avez toujours eu une place spéciale. Je vous dis encore merci.*

A Bastien Lefebvre, futur grand pharmacien, qui saura pourquoi.

Et bien sûr, à Beauvais, qui m'a donné le goût de la médecine, là où tout a vraiment commencé.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|------|
| <u>ABREVIATIONS</u> | p.10 |
| <u>INTRODUCTION</u> | p.12 |
| A. La très grande prématurité ou les « prématurissimes » | p.13 |
| B. Justification de l'étude | p.14 |
| <u>MATERIELS & METHODES</u> | p.15 |
| A. Population | p.15 |
| B. Recueil des données | p.15 |
| C. Analyses statistiques | p.21 |
| <u>RESULTATS</u> | p.21 |
| A. Descriptif de la période 2013-2014 | p.21 |
| B. Résultats sur la période 2015-2016 | p.25 |
| C. Comparaison sur ces 2 périodes | p.29 |
| <u>DISCUSSION</u> | p.32 |
| A. Analyse de la mortalité | p.33 |
| B. Analyse de la morbidité | p.33 |
| a. Morbidité respiratoire | p.33 |
| b. Morbidité neurologique | p.34 |
| c. Autres grandes morbidités étudiées | p.35 |
| C. Survie sans morbidité sévère | p.37 |
| D. Comparaison des deux périodes | p.37 |
| E. Evolution de la prise en charge périnatale | p.38 |
| F. Organisation et activité du service de réanimation pédiatrique et néonatale, et de la néonatalogie au CHU de Amiens | p.39 |
| G. Limites de l'étude et perspectives | p.40 |
| <u>CONCLUSION</u> | p.41 |
| <u>ANNEXES</u> | |
| Annexe 1 : Score de Silverman | p.42 |
| Annexe 2 : Classification de Bell de l'entérocolite | p.43 |
| Annexe 3 : classification de Papile des HIV | p.44 |
| <u>BIBLIOGRAPHIE</u> | p.45 |
| <u>RESUME</u> | p.49 |

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Caractéristiques de la cohorte de la période 2013-2014.

Tableau 2. Morbidité et mortalité sur la période 2013-2014.

Tableau 3. Interventions thérapeutiques sur la période 2013-2014.

Tableau 4. Caractéristiques des cohortes sur la période 2015-2016.

Tableau 5. Morbidité et mortalité sur la période 2015-2016.

Tableau 6. Interventions thérapeutiques sur la période 2015-2016.

Tableau 7. Comparaison des caractéristiques des cohortes sur les 2 périodes.

Tableau 8. Comparaison de la morbidité et de la mortalité sur les 2 périodes.

Tableau 9. Comparaison des interventions thérapeutiques sur les 2 périodes.

ABBREVIATIONS

AG : âge gestationnel

PN : poids de naissance

SA : semaines d'aménorrhées

OMS : Organisation mondiale de la santé

EuroPeristat: European Perinatal Health Report

MOSAIC: Models of Organising Access to Intensive Care for Very Preterm Births

EPIPAGE : Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

MFIU : mort fœtale in utéro

DDR : date des dernières règles

PAG : petit poids pour l'âge gestationnel

CA : canal artériel

nCPAP : Continuous Positive Airway Pressure

VPPIn : ventilation non invasive pression positive

HTAP : hypertension artérielle pulmonaire

NOi : monoxyde d'azote inhalé

HFO : ventilation à haute fréquence

ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

IMF : infection materno-fœtale

HIV : Hémorragie intraventriculaire

ETF : échographie transfontanellaire

RCIU : retard de croissance intra-utérin

MMH : Maladie des membranes hyalines

INSURE : INTubation-SURfactant-Extubation

LISA : Less invasive surfactant administration

TIU : transfert in-utéro

PSL : produits sanguins labiles

CGR : culots globules rouges

EEG : électro-encéphalogramme

IMC : infirmité motrice d'origine cérébrale

DPB : dysplasie broncho-pulmonaire

SAC : semaines d'âge corrigé

INBP : infection néonatale bactérienne précoce

« Marcher redressé avait cependant son revers. [...] Pour les femmes, il y eut un prix supplémentaire. La position droite nécessitait des hanches plus étroites, resserrant le canal utérin – et ce, au moment précis où la tête des bébés devenait toujours plus grosse. La mort en couches fut un risque majeur pour les femelles humaines. Celles qui accouchaient tôt, quand le cerveau et la tête du bébé étaient encore relativement petits et souples, s'en sortaient mieux et pouvaient avoir plus d'enfants. En conséquence, la sélection naturelle favorisa les naissances précoces ».

Yuval Noah Harari, *Sapiens : Une brève histoire de l'humanité*, Paris, Albin Michel, 2015, 450 p.

INTRODUCTION

Chaque année, on compte plus de 15 millions de naissances prématurées, ce qui correspond à 10% des naissances dans le monde. Près d'un million d'entre eux décèdent précocement après la naissance du fait des complications liées à cette prématurité (1,2). On estime que 75% de la mortalité néonatale concernent les prématurés.

La prématurité est en croissance constante, et donc également la morbidité néonatale à laquelle elle contribue. Ceci peut s'expliquer notamment par le fait que les nouveau-nés sont pris en charge à partir d'âges gestationnels (AG) de plus en plus précoces et pour des poids de naissance (PN) de plus en plus petits. De plus, bon nombre de survivants souffriront d'incapacités voire de handicaps, avec notamment des troubles des apprentissages, des atteintes neurosensorielles ou encore de déficits cognitifs, et ce d'autant plus que L'AG et/ou le PN seront faibles : la prématurité constitue donc un enjeu majeur de santé publique. La viabilité selon l'OMS se définit par toute naissance vivante après 22SA et/ou 500 grammes. L'OMS définit 3 sous-catégories selon l'AG (3) : la prématurité extrême avant 28 semaines d'aménorrhées (SA), la grande prématurité entre 28 et 32 SA, et la prématurité moyenne voire tardive entre 32 et 37 SA.

Nous constatons une augmentation croissante de la prématurité dans les pays occidentaux au cours des dernières décennies. Les données de 2004 du projet EuroPeristat (European Perinatal Health Report) évaluant la santé des mères et des enfants pendant la période périnatale, rapportent un taux de naissances prématurées entre 5 et 11% des naissances vivantes en Europe, avec le taux le plus faible de prématurité en Irlande (5,5%) et le plus élevé en Autriche (11,4%). En France à cette même période, ce taux est de 6,3%. Concernant la grande prématurité, c'est-à-dire les naissances vivantes avant la 32^{ème} SA, les données EuroPeristat, et celles de la cohorte MOSAIC (4) (Models of OrganiSing Access to Intensive Care for Very Preterm Births) qui analyse les résultats des naissances vivantes avant 32 SA dans 10 régions européennes, rapportent un taux moyen de 13,2‰ naissances (entre 10,6‰ et 17,1‰ selon les pays).

Même si les décisions de prise en charge active à la naissance des enfants nés avant 28 SA sont encouragées par un service, elles se prennent souvent au cas par cas. Les résultats des différentes études rapportées mettent en évidence la relation inverse qui existe entre l'AG, la survie et la morbidité sévère (5–7).

Nous assistons d'un côté à des bouleversements des comportements socio-économiques avec d'une part l'augmentation du taux d'activité professionnel des femmes à l'origine de grossesses plus tardives et/ou plus à risques, l'accroissement des grossesses multiples dans le cadre de la procréation médicalement assistée, et d'autre part à la modification de l'attitude médicale activement impliquée dans la prise en charge de bébés d'âges gestationnels de plus en plus

faibles et de poids de plus en plus petits. Tout ceci conduit vers une augmentation continue de la prématurité et de la grande prématurité : la prématurité induite est le reflet de l'évolution des pratiques médico-sociales(8).

A. La très grande prématurité ou les « prématurissimes »

L'avènement de la médecine néonatale a été un bouleversement médical qui a permis à des couples qui n'auraient pas pu avoir d'enfant de devenir parents, mais au prix d'un plus grand risque, notamment pour les enfants de terme très faible inférieur à 28 SA qui n'auraient pas survécu auparavant. Selon l'OMS, on considère comme « prématurissime » toute naissance avant 28 SA. Le poids de naissance n'est pas pris en compte et la question sur la limite de viabilité revient dans de nombreuses études. Chaque pays dans le monde a sa propre définition de la viabilité du prématuré et de la limite de prise en charge en salle de naissance. En Allemagne et au Japon, elle est de 22-23 SA, de 23-24 SA aux États-Unis, au Canada et au Royaume-Uni, et de 24-25 SA en Suisse. Aux Pays-Bas, il a été décidé de renoncer à la prise en charge des enfants de moins de 25 SA(9). Ceci explique en partie pourquoi nous observons sur les dix dernières années une diminution du nombre de grands prématurés nés aux Pays-Bas (10). L'AG est un paramètre trop fragile, trop discutable pour constituer à lui seul le caractère décisionnel(9).

Un rapport de l'Académie nationale de médecine d'octobre 2006 a retenu 25 SA comme la limite de terme à partir de laquelle la réanimation du prématuré pouvait se justifier. Cependant, cette limite est encore floue (8). En effet si l'on prend l'exemple de l'Allemagne et du Royaume-Uni : les allemands recommandent toujours une prise en charge active à partir de 26SA mais une prise en charge « envisagée » entre 23 et 26 SA en fonction de l'état clinique du nouveau-né et/ou du souhait des parents (11). Il en est de même pour les Britanniques qui ne recommandent pas de prise en charge entre 22 et 23 SA⁺⁶ sauf si les parents en font la demande, et les nouveau-nés ne sont pris en charge de façon systématique qu'à partir de 25SA (12).

Nous estimons que 35 à 40 % des naissances prématurées concernent actuellement la prématurité dite d'indication médicale (13). Ses causes sont multiples, et vont de la modification des comportements individuels (addictions, travail stressant ou fatiguant, mauvaise hygiène alimentaire, statut monoparental, ...) aux complications médicales et obstétricales associées (diabète préexistant ou gestationnel, excès ou insuffisance de liquide amniotique, malformations utérines, hypertension artérielle gravidique, ...). Même si nous ne retrouvons aucune cause à la prématurité spontanée, elle est parfois le fruit d'une séquence d'évènements parmi ceux décrits précédemment (14).

En raison de ces changements importants qu'ont connu les soins médicaux et le contexte social de la grossesse au cours des 2 dernières décennies, nous avons assisté à une augmentation importante du taux de prématurés en France de 20-25% entre 1995 et 2003. La très grande prématurité représente 5% des naissances prématurées. Son taux a décuplé en 10 ans, passant de 0,04 à 0,42% des naissances vivantes en France entre 1995 et 2005 (15).

Les prématurissimes représentent moins de 0,5 % des naissances(15), mais ils sont responsables de la moitié de la mortalité périnatale et également de la moitié des infirmités motrices d'origine cérébrale infantile (8). Ils nous confrontent aux difficultés décisionnelles concernant l'orientation de la prise en charge de l'enfant compte tenu de la stratégie des soins adoptée dans la structure de travail et compte tenu des considérations sociales et éthiques de chacun (16). La crainte de faire survivre un enfant à haut risque de développer un handicap lourd, incapable de vivre de manière autonome, influence énormément l'attitude des médecins et également sa conscience : l'idée pour le soignant de se sentir responsable du destin d'une famille en termes de handicap, de difficultés quotidiennes et de souffrance tant pour l'enfant que pour ses parents, lui fait souvent envisager le décès du patient comme une issue qui lui apparaît parfois éthiquement préférable(16). Heureusement, les pays rapportent et partagent leurs données concernant la prise en charge de ces enfants à haut risque nous permettant alors de dresser un état des lieux de la situation actuelle, et le constat est que la prise en charge d'enfants prématurissimes a énormément progressé sur les dernières années (4,6,7,14,17). L'étude EPIPAGE 2 qui entendait évaluer la survie et le devenir des bébés nés entre la 22e et la 34e SA nous a montré que la survie de ces enfants s'est significativement améliorée sans pour autant se faire aux dépens d'une augmentation des pathologies néonatales (18).

B. Justification de l'étude

D'après certains auteurs (19), l'amélioration du pronostic des prématurissimes n'est pas seulement dû à des nouvelles techniques mais aussi à une connaissance plus approfondie de la physiologie périnatale et du savoir-faire des équipes. En effet, les politiques de santé menées en France sur les dernières années en termes de centralisation des structures de périnatalité ont permis de renforcer le savoir-faire et ainsi la sécurité de la prise en charge de ces naissances à risque majeur (travail en réseau, transfert in-utero, niveau de maternité adapté, ...). Le réseau de périnatalité de Picardie comprend 2 structures de niveau III pour un nombre approximativement de 25.000 naissances par an, réparties de façon assez équitable entre l'Aisne, l'Oise et la Somme (20). La logistique dans notre région a également connu une modification majeure avec la construction d'un hôpital ultra-moderne qui a vu le jour en 2014, dotée d'une structure et d'une technique optimale pour la prise en charge périnatale qui devait nous permettre d'améliorer les indices de la périnatalité dans un avenir prochain. Avec toutes

ces mesures, les années et les résultats des nombreuses études épidémiologiques, la situation a dû changer avec des naissances prématurées de plus en plus nombreuses et des pratiques de prise en charge néonatale qui se sont améliorées. Nous nous sommes donc proposer de réaliser cette étude de cohorte rétrospective, descriptive, monocentrique et comparative qui a pour but d'évaluer la mortalité néonatale des très grands prématurés nés avant 28SA⁺⁶ en Picardie et leur morbidité hospitalière pour des maladies bien précises choisies pour leur fréquence, leur pertinence et leur sévérité, pris en charge au CHU d'Amiens-Picardie entre 2013 et 2014 comparativement aux années 2015 et 2016.

MATERIELS & METHODES

Il s'agissait d'une étude descriptive, monocentrique et rétrospective analysant et comparant des caractéristiques cliniques et l'évolution à court-terme d'enfants hospitalisés au CHU d'Amiens en période néonatale, sur deux périodes A (2013-2014) et B (2015-2016).

A. Population

Critères d'inclusion

Etaient inclus tout enfant prématuré né avant 28SA⁺⁶, hospitalisé dès la naissance au CHU d'Amiens dans les services de réanimation et de soins intensifs de néonatalogie au cours de la période 2013 à 2016. Cette population correspondait approximativement à toutes les naissances dans cette catégorie d'enfants puisque le service de réanimation néonatale d'Amiens était la seule structure de la région capable de les accueillir.

Critères de non inclusion

- Les morts fœtales in utéro (MFIU) ;
- Les sujets nés sans vie morts in utero ;
- Les enfants nés après 29SA ;
- Les nouveau-nés transférés vers le CHU d'Amiens au-delà de 24 heures de vie.

B. Recueil des données

Les données de l'étude étaient extraites à partir des dossiers d'hospitalisation. Les variables analysées étaient sélectionnées pour renseigner sur les antécédents maternels et obstétricaux, l'état du fœtus et du nouveau-né à la naissance, les soins administrés à l'enfant à la naissance

et pendant l'hospitalisation initiale en période néonatale, les complications néonatales survenues au cours de l'évolution et le décès éventuel. Les données recueillies ont été analysées anonymement.

Classification des patients

Le mois de Septembre 2014 correspondant à des changements structurels et organisationnels majeurs dans notre travail, nous avons choisi ce repère pour déterminer les deux périodes de l'étude que nous allons présenter en comparaison : période A (1^{er} Janvier 2013- 31 Décembre 2014 et période B (1^{er} Janvier 2015- 31 Décembre 2016).

En effet, c'est en Septembre 2014 que les services de réanimation et de soins intensifs de néonatalogie et le service de gynécologie-obstétrique ont déménagé vers la nouvelle structure de l'hôpital sud, bien plus avantageux à plusieurs égards du point de vue professionnel.

Variables de l'étude

a. Variables relatives à la mère, à la grossesse et à l'accouchement

- Age de la mère, parité, gestité ;
- Grossesse unique / multiple ;
- Corticothérapie anténatale :
 - Complète : 2 injections administrées à 24 heures d'intervalle ;
 - Incomplète : 1 injection seulement ;
 - Absente.
- Transfert in utero ;
- Voie d'accouchement :
 - Voie basse ;
 - Césarienne.

b. Variables relatives au nouveau-né à la naissance

- Age gestationnel (AG) :
 - L'AG figurant dans le compte rendu d'hospitalisation était utilisé. Il n'était pas précisé si celui-ci était calculé sur base de la date des dernières règles (DDR) ou sur base de l'estimation échographique précoce.
- Poids de naissance :
 - La valeur absolue du poids de naissance ;

- Classification selon que le poids de naissance était ≥ 1000 g ou <1000 g ;
 - Un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), un petit poids sévère pour l'âge gestationnel (la notion de PAG et PAG sévère est basée sur les dernières recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français(21) et du collège français d'échographie fœtale (22)).
- Sexe :
 - Féminin, masculin ou indéterminé ;
 - Score d'Apgar à 1, 5 et 10 minutes.

c. Variables relatives aux soins administrés en période néonatale

Les interventions thérapeutiques relevées durant le séjour du patient dans les secteurs de néonatalogie se rapportaient essentiellement au soutien fonctionnel, en particulier pour les fonctions cardio-circulatoire, respiratoire et hématologique et les traitements relevant de la chirurgie viscérale :

- Soutien et traitements à visée hémodynamique :
 - Amines par voie IV : Dopamine / Dobutamine / Noradrénaline / Adrénaline ;
 - Traitement du canal artériel (CA) médicamenteux par ibuprofène ou ligature chirurgicale du canal artériel.
- Soutien respiratoire
 - Ventilation mécanique invasive par sonde trachéale et sa durée ;
 - La durée de ventilation non invasive (nCPAP, VPPIn, Lunettes nasales) ;
 - Ventilation mécanique invasive par sonde trachéale ;
 - Utilisation de surfactant exogène par voie intra-trachéale ;
 - Utilisation de monoxyde d'azote inhalé (NOi) pour le traitement de l'HTAP ;
 - Utilisation de la ventilation à haute fréquence (HFO).
- Soutien hématologique
 - Nombre de transfusion de culots de globules rouges ;
 - Nombre de transfusion de produits sanguins labiles parmi concentrés plaquettaires, et de plasma frais congelé et culots de globules rouges.
- Durée d'hospitalisation en jours.

d. Caractéristiques de la morbidité néonatale

- Morbidité respiratoire
 - La maladie des membranes hyalines (MMH) définie par un tableau de détresse respiratoire évalué selon les items du score de Silverman (cf. Annexe 1) à la naissance ou dans les premières 24 heures de vie nécessitant l'instillation intra-trachéale de surfactant exogène ;
 - La dysplasie broncho-pulmonaire (DPB) définie par la persistance de l'oxygéno-dépendance à 36 semaines d'âge corrigé ;
 - Durée de la ventilation mécanique ;
 - Durée de la ventilation non invasive ;
 - Durée totale d'oxygénation.

- Morbidité digestive
 - La souffrance digestive était évaluée par le score de Bell (23) (cf. Annexe 2). Dans notre étude actuelle, nous avons considéré qu'il s'agissait :
 - D'entéocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) lorsque le score de Bell était supérieur à 2 ;
 - D'entéropathie si ce score (Bell) était inférieur ou égal à 2.

- Morbidité infectieuse
 - Contexte d'infection materno-fœtale (IMF) (certaine & probable) : étant donné la difficulté du diagnostic d'infection chez le prématuré à la naissance, nous avons retenu comme contexte d'IMF toutes ces situations ayant conduit à instaurer une antibiothérapie du fait des facteurs de risque d'infection, de la présence des marqueurs d'inflammation (CRP) et/ou des cultures microbiologiques profondes positives (hémoculture, ...). La notion de « contexte d'IMF » utilisée dans ce travail englobe toutes celles qui ont conduit à traiter par antibiotique par crainte de l'infection, que celle-ci ait été confirmée ou pas ;
 - Infection secondaire certaine ou probable : nous avons considéré qu'il s'agissait d'infection secondaire probable s'il y avait eu mise en route d'une antibiothérapie probabiliste devant des signes cliniques évocateurs mais sans mise en évidence de germe sur un prélèvement d'un milieu biologique normalement stérile comme l'hémoculture. Dans notre étude, infections probables et certaines ont été regroupées dans cet item.

- Morbidité circulatoire et hémodynamique

- La morbidité cardiovasculaire et circulatoire chez le prématuré était dominée par la prise en charge du canal artériel et par les états d'instabilité circulatoire ;
- L'instabilité circulatoire regroupait des états de choc de divers types s'exprimant à des degrés de sévérité variables. Les signes pouvant renseigner dans ce cas étaient l'hypotension artérielle, l'aspect de la circulation cutanée (peau marbrée/injectée), la baisse de la diurèse, l'augmentation ou la baisse de la fréquence cardiaque, la perception des pouls artériels périphériques. Dans le contexte moderne de la pratique en néonatalogie, les données de l'échocardiographie-doppler complétaient les renseignements apportés par les éléments cliniques, permettant de préciser le diagnostic du type de trouble circulatoire, d'orienter les décisions thérapeutiques et d'en monitorer l'efficacité. C'était le contexte habituel de prescriptions des inotropes, des vasoconstricteurs et des remplissages vasculaires.

Par ailleurs, le **canal artériel** est une communication vasculaire qui s'intercale entre l'artère pulmonaire et l'aorte. Son intervention est vitale chez le fœtus, permettant de dévier vers l'aorte le sang éjecté du ventricule droit, le réseau vasculaire pulmonaire étant fermé à la circulation du fait la résistance vasculaire élevée justifiée notamment par l'hypoxémie fœtal. La fermeture spontanée du canal artériel est programmée et survient dans les 4 premiers jours après la naissance chez 95% des nouveau-nés à terme. Chez le prématuré, la fermeture spontanée du canal artériel est plus tardive que chez le nouveau-né à terme ; celui-ci reste parfois perméable à la fin de la 1^{ère} semaine de vie voire au-delà, augmentant ainsi le risque de complications néonatales en cas de shunt ductal (gauche→droite) significatif associé. Le diagnostic du canal artériel ainsi que l'évaluation de la sévérité du shunt ductal sont réalisées par échocardiographie-doppler transthoracique, technique de référence. Dans le service, le traitement spécifique est considéré lorsque le canal artériel reste perméable avec un shunt significatif hémodynamiquement malgré l'application des mesures thérapeutiques générales. Le traitement de première ligne utilisé dans le service est l'ibuprofène IV en 3 doses espacées de 24 heures (10-5-5mg/kg). Le traitement chirurgical était proposé en cas d'échec de 2 cures d'ibuprofène ou en cas de contre-indication à ce médicament. Etant donné les effets secondaires associés aux différentes modalités de traitement spécifique du canal artériel, la décision de traiter le canal artériel était toujours conditionnée par la mise en évidence des signes échographiques de sévérité du shunt ductal.

Dans notre service, en accord avec la plupart des références classiques, les critères principaux de sévérité du shunt ductal étaient : le diamètre du canal artériel > 1.5 mm/kg après 6 heures, le rapport des diamètres de l'oreillette gauche et de la racine de l'aorte ($OG/Aorte > 1.4$) et l'augmentation du flux dans les vaisseaux pulmonaires caractérisée par la vitesse moyenne totale (MLPAV) > 0.40 m/s et la vitesse diastolique (DLPAV) $> 0,20$ m/s du sanguin dans l'artère pulmonaire gauche. L'index de résistance élevé (> 0.80) au doppler dans les artères des organes systémiques (cerveau, rein, artères mésentérique) était également considéré comme critère de sévérité. Parfois, l'augmentation des besoins respiratoires, les signes d'hémorragie pulmonaire et l'augmentation de la taille de la silhouette du cœur à la radiographie pouvait intervenir dans les critères de sévérité du canal artériel. Dans notre étude actuelle, nous avons relevé le diagnostic du canal artériel, le nombre de traitement par ibuprofène qui a été administré et le recours à la ligature chirurgicale.

- Morbidité neurologique

- Hémorragie intraventriculaire (HIV) : l'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) était définie selon la classification de Papile (24) (cf. Annexe 3). L'échographie transfontanellaire (ETF) était la méthode de référence pour le dépistage de l'hémorragie intraventriculaire ; elle pouvait être déployée au lit du patient dès la naissance et être répétée sans danger particulier pour l'enfant. Dans notre service, l'ETF à la recherche d'HIV était réalisée dès les premières 48 heures de vie et répétée en fonction de l'évolution de l'enfant (avec un appareil d'échographie adapté de type *Philips CX50 xMatrixTM* et d'une sonde C8-5 micro-convexe de fréquence 5-8 MHz). L'ETF était réalisée autour de 10 jours et autour de 30 jours de vie pour l'identification et l'évaluation lésionnelle des complications ischémiques, infectieuses ou inflammatoires (chorioamniotite, ...). Il s'agissait aussi de rechercher des lésions tissulaires cérébrales de type leucomalacie et porencéphalie. L'échographie transfontanellaire était également utilisée pour contribuer à la surveillance au jour le jour de lésions de dilatation ventriculaire post hémorragie intraventriculaire. En réalité l'imagerie des complications neurologiques du prématuré pourrait bénéficier d'autres modalités d'imagerie telles que le scanner cranio-cérébral (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces examens ne sont malheureusement pas habituellement réalisés pour des questions d'indication qui restent

discutées, pour des difficultés de mobilisation du prématuré (instabilité hémodynamique et respiratoire) et pour limiter les risques relatifs à l'infection. Dans notre étude actuelle, nous avons relevé l'existence d'un diagnostic d'hémorragie intraventriculaire et son stade selon la classification de Papile, l'évolution vers une hydrocéphalie et le recours éventuel à la dérivation ventriculaire par neurochirurgie.

- La durée d'hospitalisation et issue du séjour, analysée comme indice de morbidité
 - Durée du séjour néonatal : Il s'agissait de la durée totale d'hospitalisation cumulant les séjours en réanimation et dans les secteurs de soins intensifs et de médecine néonatale. Ce décompte n'était pas poursuivi à la sortie de l'hôpital, même si l'enfant devait continuer ses soins dans une autre structure de néonatalogie après le transfert.

e. Le décès.

C. Analyses statistiques

La description des variables quantitatives était réalisée par la moyenne (écart-type), sinon par médiane (intervalle interquartile) pour les variables qui ne suivent pas la loi normale. La description des variables catégorielles était réalisée par la proportion (effectif). La comparaison des groupes indépendants pour une variable était réalisée par le test t indépendant, sinon par le test de Mann-Whitney pour les variables non gaussiennes. La comparaison des groupes indépendants pour les variables catégorielles était effectuée par le test de chi². Le seuil de significativité statistique était fixé pour une erreur alpha de 5% ($p < 0.05$).

RESULTATS

A. Descriptif de la période 2013-2014

Sur la période de 2013-2014 :

- Le tableau 1 décrit les caractéristiques de la cohorte de la période 2013-2014 de notre étude : 103 patients nés avant 28SA⁺⁶ ont été hospitalisés au CHU de Amiens pendant cette période, leur terme à la naissance était de 26,8 SA \pm 1,4DS. Quarante-six d'entre eux soit 44,7% étaient nés avant 26SA⁺⁶. Soixante-treize d'entre eux, soit 70,9% sont nés au CHU de

Amiens et trente soit 29,1% nés dans un lieu autre que le CHU d'Amiens « OUTBORN » ont été pris en charge dès leurs premières 24 heures de vie par nos équipes. Parmi les enfants nés au CHU, trente-sept (50,7% des « INBORN ») avaient bénéficié d'un transfert in-utéro (TIU). Cinquante-six patients soit 54,4% étaient des garçons. Le taux de grossesse gémellaire était de 45,6%. Au niveau des caractéristiques anténatales, on note que trente-trois patients (32,0%) présentaient un RCIU, dont deux tiers étaient des RCIU sévère. Soixante-dix patients (68,0%) ont pu bénéficier d'une corticothérapie anténatale, qui ne fut complète que dans deux tiers des cas. Près de la moitié des patients sont nés par césarienne (47 patients soit 45,6%). Onze patients au moins ont eu une mauvaise réponse aux premières mesures de réanimation immédiate à la naissance avec un score d'APGAR à 5 minutes < 5. Vingt-cinq patients sont décédés sur cette période (24,3%) (cf. tableau 1).

- Concernant la morbidité néonatale (cf. tableau 2) pour les items que nous avons choisi d'étudier, le taux de MMH était de 97,1%. Treize enfants présentaient une DBP soit 12,6% (à noter que 12 enfants inclus dans notre étude ont quitté notre CHU avant l'âge corrigé de 36SA pour rejoindre un centre hospitalier capable de poursuivre la prise en charge plus proche de leur domicile, alors qu'il persistait une oxygène-dépendance). Plus de la moitié des patients présentaient des troubles digestifs à type d'entéropathie du prématuré (56/103 soit 54,4%). Le taux d'ECUN observé était de 25,2% (26 enfants pour 103 au total) dont 18 avaient été prise en charge par un traitement médical seul (69,2% des ECUN) et 8 avaient nécessité un recours à une intervention chirurgicale (30,8% des ECUN). Au niveau infectieux, 97 patients ont été mis sous antibiothérapie probabiliste ou pour infection documentée dans les 24 premières heures de vie pour suspicion d'IMF (94,2%). Les données recueillies ne permettaient pas d'estimer la proportion des infections certaines de celle des infections probables. Quarante-huit patients ont été traités pour une infection secondaire (77,7%). Cette prescription était documentée bactériologiquement dans plus de deux tiers des cas (69,2% des patients traités soit 55 patients traités sur des arguments bactériologiques vs. 25 patients). Soixante-neuf patients ont présenté une HIV au cours de l'hospitalisation (soit 67,0%). Quarante-huit patients présentaient une HIV de grade 1 ou 2 et 28 présentaient une HIV sévère de grade 3 ou 4. La croissance pondérale moyenne était de 11,3 g/kg/jour \pm 5,7 DS.
- Comme on peut le voir dans le tableau 3, 101 patients ont été intubé à la naissance soit 98,1% des patients de la période. Seul un de ces patients n'a pas répondu aux manœuvres initiales de la réanimation en salle de naissance et n'a pas reçu de surfactant exogène. Aucun n'a bénéficié de technique INSURE ni de LISA. La durée moyenne de ventilation

mécanique était de 14,6 jours \pm 15,8 DS. La ventilation par oscillations à haute fréquence a concerné 26 patients (25,2%) et 27 patients ont bénéficié de la prescription de monoxyde d'azote (26,2%). La durée moyenne de ventilation non invasive était de 24,8 jours \pm 20,1 DS. Au niveau hémodynamique, 57 patients (55,3%) ont nécessité le traitement par amines vasoactives. Un canal artériel significatif était retrouvé chez 65 patients et avait pu être traité médicalement dans 93,8% des cas (61 patients). Dans 6,2% des cas (4 patients) un traitement chirurgical (ligature chirurgicale) était nécessaire. En moyenne chaque patient avait bénéficié de 4,0 transfusions \pm 5,3 DS en produits sanguins labiles, avec en moyenne 2,3 transfusions \pm 2,4 DS en globules rouges. La durée du séjour hospitalier était de 50,8 jours \pm 32,8 DS.

Tableau 1. Caractéristiques de la cohorte de la période 2013-2014.

| CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE | PERIODE 2013-2014 |
|---|-------------------|
| % (N) et moyenne \pm écart-type | (N=103) |
| Garçons | 54,4% |
| Poids de naissance (g) | 888,5 \pm 245,1 |
| Poids de naissance < 1000g, n/N (%) | 68,0% |
| PAG (< 10 ^e percentile) | 32,0% |
| PAG sévère (< 3 ^e percentile), n/N (%) | 22/33 (66,7%) |
| AG (SA) | 26,8 \pm 1,4 |
| Âge \leq 26 SA ⁺⁶ | 44,7% |
| Césarienne | 45,6% |
| Apgar < 5 à 5min de vie | 10,7% |
| Grossesse multiple | 28,2% |
| Naissance « OUTBORN » | 29,1% |
| TIU | 37/73 (50,7%) |
| Corticothérapie anténatale complète | 70/103 (68,0%) |
| Complète, n/N (%) | 47/70 (67,1%) |
| Incomplète, n/N (%) | 23/70 (32,9%) |
| Mortalité n/N (%) | 24,3% |

Tableau 2. Morbidité et mortalité sur la période 2013-2014.

| MORBIDITE NEONATALE | PERIODE 2013-2014 |
|---------------------------------------|-------------------|
| % (N) et moyenne \pm écart-type | (N=103) |
| MMH | 97,1% |
| DBP à 36 SA | 12,6% |
| Entéropathie | 54,4% |
| ECUN | 25,2% |
| Traitée médicalement | 18/26 (69,2%) |
| Traitée par chirurgie | 8/26 (30,8%) |
| IMF certaine ou probable (%) | 94,2% |
| Infection secondaire (%) | 77,7% |
| Certaine | 55/80 (68,8%) |
| Probable | 25/80 (31,2%) |
| HIV | 67,0% (n=69) |
| Grade ≤ 2 , n/N (%) | 41/69 (59,4%) |
| Grade >2 , n/N (%) | 28/69 (40,6%) |
| Croissance Pondérale moyenne (g/kg/j) | 11,3 \pm 5,7 |
| Mortalité | 24,3% |

Tableau 3. Interventions thérapeutiques sur la période 2013-2014.

| THERAPEUTIQUES UTILISÉES | PERIODE 2013-2014 |
|--|-------------------|
| % (N) et moyenne ± écart-type | (N=103) |
| Intubation | 98,1% |
| Surfactant | 97,1% |
| Durée ventilation invasive (jours) moyenne | 14,6 ± 15,8 |
| Oscillation de haute fréquence | 25,2% |
| Monoxyde d'azote | 26,2% |
| Durée VNI (jours) | 24,8 ± 20,1 |
| Usage d'amines | 55,3% |
| Canal artériel traité | 63,1% |
| Chirurgicalement | 4/65 (6,2%) |
| Médicalement | 61/65 (93,8%) |
| PSL moyenne (nb transfusion/patient) | 4,0 ± 5,3 |
| CGR moyenne (nb transfusion/patient) | 2,3 ± 2,4 |
| Durée d'hospitalisation (jours) | 50,8 ± 32,8 |

B. Résultats sur la période 2015-2016

Sur la période de 2015-2016 :

- Le tableau 4 décrit les caractéristiques de la cohorte de la période 2015-2016 de notre étude : 118 patients nés avant 28SA⁺⁶ ont été hospitalisés au CHU de Amiens ; leur terme à la naissance était de 26,8 SA ± 1,5DS. Cinquante-huit d'entre eux soit 49,2% étaient nés avant 26SA⁺⁶. Quarante-vingt-quatre d'entre eux soit 71,2% sont nés au CHU de Amiens et 34 soit 28,8% nés dans une structure autre que le CHU d'Amiens « OUTBORN » ont été pris en charge dès leurs premières 24 heures de vie par nos équipes. Parmi les enfants nés au CHU, 52 (61,9% des « INBORN ») avaient bénéficié d'un transfert in-utéro (TIU). Soixante-six patients soit 55,9% étaient des garçons. Cinquante-six patients étaient des jumeaux (30,5%). Au niveau des caractéristiques anténatales, on note que 32 patients (27,1%) présentaient un RCIU, dont deux tiers étaient des RCIU sévère (21 patients). Quarante-vingt-douze patients (78,0%) ont pu bénéficier d'une corticothérapie anténatale, qui ne fut complète que dans deux tiers des cas (58 patients). Près de la moitié des patients étaient nés par césarienne (56 patients soit 47,5%). Vingt-trois patients au moins ont connu une mauvaise réponse aux premières mesures de réanimation immédiate à la naissance avec un score d'APGAR à 5 minutes < 5. Enfin, 35 patients sont décédés sur cette période (29,7%) (cf. tableau 1).

- Concernant la morbidité néonatale (cf. tableau 4) pour les items que nous avons choisi d'étudier, le taux de MMH était de 95,8%. Dix-sept enfants présentaient une DBP soit 14,4% (à noter que 21 autres enfants inclus dans notre CHU ont quitté notre service avant l'âge corrigé de 36SA pour rejoindre un centre hospitalier capable de poursuivre la prise en charge plus proche de leur domicile, alors qu'il persistait une oxygéo-dépendance). Plus de la moitié des patients présentaient des troubles digestifs à type d'entéropathie du prématuré (75/118 soit 63,6%). Le taux d'ECUN observé était de 27,1% (32 enfants pour 118 au total) dont 18 avaient été prise en charge par à un traitement médical seul (56,3% des ECUN) et 14 avaient dû recourir à une intervention chirurgicale (43,7% des ECUN). Au niveau infectieux, 110 patients ont été mis sous antibiothérapie probabiliste ou documentée dans les 24 premières heures de vie pour suspicion d'IMF (93,2%). Les données recueillies ne permettaient pas d'estimer la proportion des infections certaines de celle des infections probables. Quatre-vingt patients ont été traités pour une infection secondaire (67,8%). Cette prescription était documentée bactériologiquement dans moins de deux tiers des cas (65,0% des patients traités soit 52 patients traités sur des arguments bactériologiques vs. 28 patients). Soixante-quinze patients ont présenté une HIV au cours de l'hospitalisation (soit 63,6%). Trente-neuf patients présentaient une HIV de grade 1 ou 2 et 36 présentaient une HIV sévère de grade 3 ou 4. La croissance pondérale était de 10,1 g/kg/jour \pm 5,4.

- Comme on peut le voir dans le tableau 6, 113 patients ont été intubés à la naissance soit 95,8% des patients de la période, et ont tous reçu du surfactant. Aucun n'a bénéficié de technique INSURE ni de LISA. La durée de ventilation mécanique était de 16,2 jours \pm 20,6. La ventilation par oscillations à haute fréquence a concerné 36 patients (30,5%), et 38 patients ont bénéficié de la prescription de monoxyde d'azote (32,2%). La durée moyenne de ventilation non invasive était de 16,2 jours \pm 20,6. Au niveau hémodynamique, 89 patients ont reçu des amines vasoactives IV soit 74,4% des patients. Un canal artériel significatif était retrouvé chez 69 patients et avait pu être traité médicalement dans 85,5% des cas (59 patients). Mais dans 14,5% des cas (10 patients) une ligature chirurgicale était pratiquée. En moyenne chaque patient a bénéficié de 4,1 transfusions \pm 5,4 en produits sanguins labiles et de 2,3 transfusions \pm 2,4 en globules rouges. Enfin, la durée d'hospitalisation était de 46,5 jours \pm 40,7.

Tableau 4. Caractéristiques des cohortes sur la période 2015-2016.

| CARACTERISTIQUES DE LA COHORTE | PERIODE 2015-2016 |
|--|-------------------|
| % (N) et moyenne \pm écart-type | (N=118) |
| Garçons | 55,9% |
| Poids de naissance (g) | 880,3 \pm 227,5 |
| Poids de naissance < 1000 g | 66,1% |
| PAG (< 10 ^e percentile) | 27,1% (n=32) |
| PAG sévère (< 3 ^e percentile) n/N (%) | 21/32 (65,6%) |
| AG moyenne | 26,8 \pm 1,5 |
| Âge \leq 26SA ⁺⁶ (%) | 49,2% |
| Césarienne (%) | 47,5% |
| Apgar < 5 à 5min de vie | 19,5% |
| Grossesse multiple | 30,5% |
| Naissance « OUTBORN » | 28,8% |
| TIU | 52/84 (61,9%) |
| Corticothérapie anténatale complète | 78,0% |
| Complète n/N (%) | 58/92 (63,0%) |
| Incomplète n/N (%) | 34/92 (37,0%) |
| Mortalité | 29,7% |

Tableau 5. Morbidité et mortalité sur la période 2015-2016.

| MORBIDITE NEONATALE | PERIODE 2015-2016 |
|---------------------------------------|-------------------|
| % (N) et moyenne | (N=118) |
| MMH | 95,8% |
| DBP à 36 SA | 14,4% |
| Entéropathie | 63,6% |
| ECUN | 27,1% |
| Traitée médicalement | 18/32 (56,3%) |
| Traitée chirurgicalement | 14/32 (43,7%) |
| IMF certaine ou probable | 93,2% |
| Infection secondaire staphylococcique | 67,8% |
| Certaine | 52/80 (65,0%) |
| Probable | 28/80 (35,0%) |
| HIV | 63,6% |
| Grade ≤ 2 , n/N (%) | 39/75 (52,0%) |
| Grade > 2 , n/N (%) | 36/75 (48,0%) |
| Croissance Pondérale moyenne (g/kg/j) | 10,1 \pm 5,4 |
| Mortalité | 35/118 (29,7%) |

Tableau 6. Interventions thérapeutiques sur la période 2015-2016.

| THERAPEUTIQUES UTILISÉES | PERIODE 2015-2016 |
|------------------------------------|-------------------|
| % (N) et moyenne | (N=118) |
| Intubation | 95,8% |
| Surfactant | 95,8% |
| Durée ventilation invasive (jours) | 16,2 ± 20,6 |
| Oscillation de haute fréquence | 30,5% |
| Monoxyde d'azote | 32,2% |
| Durée VNI (jours) | 21,5 ± 20,9 |
| Usage d'amines | 75,4% |
| Canal artériel traité | 58,5% |
| Chirurgicalement | 10/69 (14,5%) |
| Médicalement | 59/69 (85,5%) |
| PSL (nb transfusion/patient) | 4,1 ± 5,4 |
| CGR (nb transfusion/patient) | 2,3 ± 2,4 |
| Durée hospitalisation (jours) | 46,5 ± 40,7 |

C. Comparaison sur ces 2 périodes.

A l'exception du recours au support hémodynamique par amines IV dont l'utilisation s'est accrue, les deux cohortes étaient comparables pour tous les antécédents obstétricaux analysés, les aspects relatifs au déroulement de la grossesse, les caractéristiques du nouveau-né à la naissance. Ceci peut être constaté en consultant les données fournies dans les tableaux 7, 8 et 9.

Tableau 7. Comparaison des caractéristiques des cohortes sur les 2 périodes.

| CARACTERISTIQUES DES COHORTES | PERIODE 2013-2014 (N=103) | PERIODE 2015-2016 (N=118) | p |
|--|---------------------------------|---------------------------------|------|
| % (N) et moyenne ± écart-type | | | |
| Garçons | 54,4% | 55,9% | 0,76 |
| Poids de naissance en gramme | 888,5 ± 245,1 | 880,3 ± 227,5 | 0,92 |
| Poids de naissance < 1000 g | 68,0% | 66,1% | 0,76 |
| PAG (< 10 ^e percentile) | 32,0% | 27,1% | 0,42 |
| PAG sévère (< 3 ^e percentile) | 22/33 (66,7%) | 21/32 (65,6%) | 0,92 |
| Âge gestationnel en SA | 26,8 ± 1,4 | 26,8 ± 1,5 | 1,00 |
| Âge ≤ 26 SA ⁺⁶ | 44,7% | 49,2% | 0,50 |
| Césarienne | 45,6% | 47,5% | 0,78 |
| Apgar < 5 à 5min de vie | 10,7% | 19,5% | 0,07 |
| Grossesse multiple | 28,2% | 30,5% | 0,71 |
| Naissance OUTBORN | 29,1% | 28,8% | 0,96 |
| TIU n/N (%) | 37/73 (50,7%) | 52/84 (61,9%) | 0,17 |
| Corticothérapie anténatale complète | 68% | 78% | 0,09 |
| Complète n/N (%) | 47/70 (67,1%) | 58/92 (63,0%) | 0,59 |
| Incomplète n/N (%) | 23/70 (32,9%) | 34/92 (37,0%) | 0,59 |
| Mortalité (%) | 24,3% | 29,7% | 0,37 |

Tableau 8. Comparaison de la morbidité et de la mortalité sur les 2 périodes.

| MORBIDITE NEONATALE % (N) et moyenne \pm écart-type | PERIODE 2013-2014 (N=103) | PERIODE 2015-2016 (N=118) | p |
|--|---------------------------------|---------------------------------|------|
| MMH | 97,1% | 95,8% | 0,60 |
| DBP à 36 SA | 12,6% | 14,4% | 0,69 |
| Entéropathie | 54,4% | 63,6% | 0,17 |
| ECUN | 25,2% | 27,1% | 0,75 |
| Traitée médicalement | 18/26 (69,2%) | 18/32 (56,3%) | 0,76 |
| Traitée par chirurgie | 8/26 (30,8%) | 14/32 (43,7%) | 0,31 |
| IMF certaine ou probable | 94,2% | 93,2% | 0,76 |
| Infection secondaire | 77,7% | 67,8% | 0,10 |
| Certaine | 55/80 (68,8%) | 52/80 (65,0%) | 0,61 |
| Probable | 25/80 (31,2%) | 28/80 (35,0%) | 0,61 |
| HIV | 67,0% (n=69) | 63,6% (n=75) | 0,60 |
| Grade \leq 2 | 41/69 (59,4%) | 39/75 (52,0%) | 0,40 |
| Grade $>$ 2 | 28/69 (40,6%) | 36/75 (48,0%) | 0,37 |
| Croissance pondérale moyenne (g/kg /j) | 11,3 \pm 5,7 | 10,1 \pm 5,4 | 0,11 |
| Mortalité | 24,3% | 29,7% | 0,37 |

Tableau 9. Comparaison des interventions thérapeutiques sur les 2 périodes.

| THERAPEUTIQUES UTILISÉES % (N) et moyenne \pm écart-type | PERIODE | PERIODE | p |
|---|----------------------|----------------------|-------|
| | 2013-2014 (N=103) | 2015-2016 (N=118) | |
| Intubation | 98,1% | 95,8% | 0,33 |
| Surfactant | 97,1% | 95,8% | 0,66 |
| Durée de ventilation invasive (jours) | 14,6 \pm 15,8 | 16,2 \pm 20,6 | 0,52 |
| Oscillation de haute fréquence | 25,2% | 30,5% | 0,38 |
| Monoxyde d'azote | 26,2% | 32,2% | 0,32 |
| Durée VNI (jours) | 24,8 \pm 20,1 | 21,5 \pm 20,9 | 0,23 |
| Usage d'amines | 55,3% | 75,4% | 0,001 |
| Canal artériel traité | 63,1% | 58,5% | 0,48 |
| Chirurgicalement | 4/65 (6,2%) | 10/69 (14,5%) | 0,09 |
| Médicalement | 61/65 (93,8%) | 59/69 (85,5%) | 0,11 |
| PSL (nb transfusion/patient) | 4,0 \pm 5,3 | 4,1 \pm 5,4 | 0,89 |
| CGR (nb transfusion/patient) | 2,3 \pm 2,4 | 2,3 \pm 2,4 | 1,00 |
| Durée hospitalisation (jours) | 50,8 \pm 32,8 | 46,5 \pm 40,7 | 0,39 |

DISCUSSION

L'objectif de notre travail était de réaliser un état des lieux sur la mortalité néonatale des prématurés de terme $\leq 28SA^{+6}$ et leur morbidité hospitalière pendant leur séjour initial au CHU d'Amiens-Picardie sur 2 périodes consécutives récentes (2013-2014 comparativement à 2015-2016). Au total, nous avons inclus sur ces 2 périodes 221 prématurés (avec un sexe ratio M/F : 122/99) de poids de naissance de $884,1g \pm 235,8 DS$ et d'AG de $26,8SA \pm 1,4DS$.

Dans cette population, la répartition des prématurés selon l'AG et selon le PN est comparable à celle des autres centres européens. Il en est de même pour l'incidence de la plupart des pathologies néonatales rencontrées (7,17,25). Dans le cas de la prématurité extrême, les complications respiratoires et cérébrales sont les plus fréquentes (10).

A. Analyse de la mortalité

Sur ces périodes récentes, nous retrouvons une relative stabilité concernant la mortalité de nos extrêmes prématurés et de la morbidité sévère. Nous observons une légère augmentation de la

mortalité néonatale chez les grands prématurés (24,3% vs 29,7%) alors que le poids moyen de naissance et le terme moyen sont restés stable. Ce chiffre reste proche de ce qui est observé dans les différentes études : dans la cohorte nationale EPIPAGE 2, le taux de survie était de 78% atteint la 28^{ème} SA, et de 56% à la 26^{ème} SA (26). Dans l'étude américaine réalisé par Stoll et al. (2010) (17), le taux de survie relevé était de 72% avant 28A⁺⁶, mais ce résultat prenait en compte des nouveau-nés d'âge extrêmes inférieurs à 24SA. En effet, la politique américaine en matière de réanimation néonatale suggère de proposer une prise en charge active aux parents dès la 22^{ème} SA. Dans cette dernière étude, 13,5% de l'effectif était nés entre 22SA et 23SA⁺⁶ pour un taux de mortalité les concernant de 74 à 94%. Les données de l'Office des statistiques nationales de l'Angleterre et du pays de Galles font état, en 2006, d'une mortalité de 84% avant 24SA et de 23% de 24 à 27⁺⁶ SA (27)

B. Analyse de la morbidité

a. Morbidité respiratoire

Concernant la morbidité respiratoire, nos 2 populations sont homogènes comme nous pouvons l'observer dans le tableau 8. Dans notre population, la complication respiratoire la plus fréquente à la phase précoce était la MMH qui concernait 213 (96,4%) enfants. 105 prématurés (47,5%) ont bénéficié d'une corticothérapie anténatale complète ; 57 prématurés (25,8%) ont bénéficié d'une corticothérapie anténatale incomplète ; La couverture par corticothérapie reste donc assez incomplète puisque 26,7% d'enfant n'en ont pas bénéficié du tout. La corticothérapie anténatale administrée pour accélérer la maturation pulmonaire n'a cependant pas empêcher la survenue de la MMH chez ceux qui en ont bénéficié. Le bénéfice se traduit probablement dans l'atténuation de la sévérité de l'insuffisance respiratoire ou même de la durée totale de ventilation, ce que nous ne pouvons pas vérifier car ces détails ne figuraient pas dans les données recueillies. Le rapport de l'étude EPIPAGE 2 rapporte une couverture de la corticothérapie anténatale de 81% à 26SA (7).

L'administration intra-trachéale de surfactant exogène est vitale pour la plupart de ces enfants dans leurs premières heures de vie. Ce traitement est à l'origine de l'amélioration du pronostic respiratoire et donc de la survie du prématuré. A la relecture des compte-rendu, aucune instillation de surfactant sans ventilation mécanique associée par la suite, par la technique INSURE (28) notamment, ou encore plus récemment par la technique LISA (29) n'a été relevé. L'utilisation de ces 2 techniques serait fortement associée à une réduction significative de la

morbidité néonatale. En effet, comparativement à l'intubation avec instillation « classique » de surfactant, ces techniques non invasives permettraient de réduire le recours à la ventilation mécanique et sa durée, la durée de l'assistance respiratoire de type nCPAP, de l'oxygénéodépendance, le risque de pneumothorax, et la DBP (30). Cependant la pratique de ces techniques n'est pas encore généralisée à toutes les équipes et reste praticien-dépendant. Elle requiert des médecins qui sont familiarisés à leur usage. Néanmoins, elles ne permettraient pas de supprimer la morbidité respiratoire des extrêmes prématurés mais contribueraient à la réduire (32).

Nous observons dans notre population un taux de DBP de 13,6% (30 enfants). L'étude américaine de Stoll et al. (17) publiée en 2010 rapportent 42% d'enfants oxygénéodépendants après 36 semaines d'âges corrigés pour les prématurés nés avant 28SA, mais comprenaient des prématurés de terme allant jusqu'à 22SA. L'étude norvégienne de Markestad et al. (31) publiée en 2005 retrouve un taux de DBP à 36 semaines d'âge corrigé (SAC) de 67% et de 26% chez les prématurés nés avant le terme de 23SA et de 27SA respectivement. L'article de Torchin et al. (22) citant les études EPICure (32) et Express (33) rapportent des taux DPB modérée ou sévère de 85—100 % à 22 SA, 75—85 % à 23 SA, 70—80% à 24SA, 55—75% à 25SA et 45—60% à 26SA. Les études anglaises EPICure ont été réalisées entre 1995 et 2006, et l'étude suédoise Express entre 2004 et 2007. En France, la cohorte EPIPAGE 2 de 2011 retrouvait un taux de DBP de 8% à 28SA et de 3% à 29SA(34).

La DPB est une affection multifactorielle. Nous pourrions envisager de limiter cette affection en essayant de limiter nos indications d'intubation et donc de ventilation mécanique et de leur durée, dont on sait qu'elles constituent un risque majeur de lésion pulmonaire et d'infections secondaires, qui sont des facteurs de risque bien connue de DBP.

b. Morbidité neurologique

L'atteinte neurologique est une grande préoccupation concernant les prématurés. Etant donné leur sévérité et leur fréquence, les HIV et la leucomalacie périventriculaire représentent la morbidité neurologique dominante du prématuré. Le risque de développer une HIV est maximal chez les prématurés qui naissent avant 30 SA (35). Son incidence est inférieure à 5 % après cet âge (36). Classiquement, on considère que les HIV de grade 1 et 2 n'ont pas ou peu de retentissement sur le pronostic neuro-développementale, c'est pourquoi il est généralement considéré dans les différentes études recensées le seuil des HIV de grade 3 et 4 comme étant la forme sévère de la morbidité neurologique sévère du prématuré à prendre en compte. Dans notre étude, le taux d'HIV sévère est de 29,0% (N=64), et le taux d'HIV grade 1 et 2 est de

36,2% (N=80). Pour les prématurissimes, l'étude EPIPAGE 2 (7) retrouve un taux de 14,4%, le taux d'HIV sévère est environ de 15 % aux USA (17,37), et le taux le plus faible de 5% en Norvège (31).

Dans notre étude nous n'avons pas pu relever la prévalence de la leucomalacie périventriculaire chez nos prématurés. En effet, le suivi qui est mis en place sur notre secteur prévoit des consultations avec un pédiatre néonatalogiste. L'IRM cérébrale à distance de l'hospitalisation n'est pas systématiquement proposée, elle l'est seulement à la demande du pédiatre sur des éléments cliniques et anamnestiques. Sur ce sujet, il n'existe pas de protocole à l'échelle nationale avec des recommandations claires et précises sur le sujet, et il n'en existe pas non plus dans notre service. Le CHU d'Amiens est doté d'équipes très spécialisées en neurologie pédiatrique et néonatale, et qui sont très présentes dans les domaines de recherche de pointe. Son service d'exploration fonctionnelle du système nerveux propose des techniques modernes capables de mettre en évidence des signes évocateurs de lésions du tissu cérébrale (enregistrement électroencéphalographique Haute Résolution (EEG HR), et imagerie optique par NIRS (*Near-infrared spectroscopy*)). En juillet 2017 a été réalisé pour la première fois chez un enfant prématuré un enregistrement électroencéphalographique Haute Résolution (EEG HR) à 128 électrodes d'une précision jamais atteinte en clinique, cela en collaboration avec le laboratoire Inserm UMR 1105, GRAMFC, de l'Université de Picardie Jules Verne, et la société américaine (38). Ainsi, l'EEG HR pourrait nous permettre de définir des caractères prédictifs du devenir neurologique des enfants nés prématurés, de mieux comprendre les pathologies associées à la prématurité telles que les problèmes de maturation cérébrale, et donc de développer de nouveaux biomarqueurs pour cette population à haut risque de troubles neuro-développementaux que sont nos grands prématurés (38).

Ces lésions sont très discriminantes pour le pronostic neurologique de nos prématurés. Dans l'étude EPIPAGE 1, les nouveau-nés ayant présenté une HIV 3 ou 4 et ceux étant atteint de leucomalacie périventriculaire présentaient respectivement 17% et 25% de risque de développer une infirmité motrice d'origine cérébrale.

c. Autres grandes morbidités étudiées

L'infection néonatale est très courante chez le prématuré ; elle constitue d'ailleurs le premier facteur en cause dans l'étiologie de la prématurité spontanée (39). Pendant les premiers jours de vie, il est très difficile d'apporter la preuve d'une IMF, le rendement des cultures microbiologiques étant très faible, inférieur à 40%. Le faible volume de l'échantillon sanguin confié au laboratoire pour l'hémoculture est une des raisons probables de ce faible rendement.

L'incidence globale des infections néonatales bactériennes précoces (INBP) comme le sont les IMF est environ de 0,8‰ naissances vivantes, et de 3‰ chez les enfants prématurés (40).

Dans notre étude, nous nous sommes contentés de relever le contexte de IMF, c'est-à-dire toutes les situations ayant conduit à la prescription d'antibiotiques pour suspicion d'infection. Il s'agit ainsi de l'ensemble des IMF prouvées et probables. Les résultats de notre étude montrent un taux de 93,7 % d'enfants présentant un contexte d'IMF. Ces résultats sont à interpréter avec précaution car les définitions utilisées (infection prouvée + infection probable) dans ce travail pour mesurer les statistiques de l'infection sont différentes de celles qui sont recommandées par le Centre pour le contrôle et la prévention des maladies d'Atlanta (41).

Les résultats de notre étude doivent nous amener à repenser notre stratégie anti-infectieuse pour le nouveau-né prématuré admis dans le service, car la quasi-totalité de nos patients ont été traités par antibiothérapie dès les premières heures de vie alors que l'incidence réelle de l'IMF est plus faible(40). Dans ce domaine, le développement de nouveaux marqueurs biologiques pour le diagnostic précoce d'IMF représente l'une des plus grandes sources d'espoir pour le traitement des prématurés.

Les nouvelles conditions plus avantageuses, offrent plus d'espace dans les chambres, facilitant ainsi des gestes courants telles que la mise en place des cathéters intraveineux indispensables pour l'administration des perfusions hypercaloriques de nutrition parentérale. La nutrition parentérale partielle ou totale est indispensable pour la prise en charge des prématurés ; elle permet de modérer le rythme d'installation de l'alimentation entérale, les structures digestives immatures à ce terme tolèrent mal l'augmentation brutale des volumes de lait avec le risque d'ECUN. Avec le déménagement, les conditions de travail se sont améliorées dans le nouvel hôpital notamment dans le cadre de la pose d'accès car nos chambres sont plus grandes et le matériel disponible est récent et plus moderne. Ceci laisse espérer un impact positif pour la réduction du taux d'infection secondaire liée au cathéter.

L'ECUN est de loin la pathologie digestive dominante chez le prématuré. Son étiologie est multifactorielle reconnaissant l'implication des mécanismes de l'immaturité structurelle, des facteurs constitutifs, du microbiote, des facteurs nutritionnels, immunologiques, circulatoires et infectieux (42). L'ECUN est une complication dont la survenue reste difficile à anticiper ; son évolution peut être redoutable, nécessitant parfois des soins chirurgicaux avec recours à la mise en place de stomies. La chirurgie de l'entérocolite est une des sources de grêle court chez le prématuré avec ses conséquences sur la croissance et le développement somatique. L'ECUN peut engager le pronostic vital et fonctionnel, avec une mortalité qui est de 30 à 50% malgré l'amélioration de la prise en charge médico-chirurgicale(42). Dans la littérature, nous

retrouvons en Norvège 6% de très grands prématurés concernés (31), 4,8% au Canada (14), et jusqu'à 11% aux USA (17). L'incidence de l'ECUN dans notre population est élevée (26,2%). Ce taux élevé s'explique en partie par les faibles termes de naissance des enfants pris en charge dans le service, par la pression des infections secondaires qui est élevée chez les prématurissimes, des difficultés de la mise en place de l'alimentation entérale et des complications circulatoires en rapport avec le choc infectieux et son traitement recourant à la perfusion d'amines vasopressives(43) et par l'instabilité hémodynamique relative à la persistance du canal artériel, de même que les effets adverses associés au traitement par ibuprofène. L'intense exposition aux antibiotiques à large spectre est souvent évoquée dans la pathogénie de l'ECUN car elle perturbe la flore digestive et la barrière intestinale. La ventilation mécanique est également un facteur de risque bien identifié d'ECUN(44) ; elle agirait par la perturbation de la microcirculation. Le RCIU est un des premiers facteurs étiologiques à être identifier pour l'ECUN. 60 % à 80 % des nouveaux nés atteints d'ECUN néonatale n'ont pas besoin d'intervention chirurgicale et se remettent avec les traitements non chirurgicaux(42), ce qui va dans le sens de notre pratique.

C. Survie sans morbidité sévère.

Sur la période 2013-2014, nous savons relevés 46 patients parmi les 78 survivants qui ne présentaient pas de morbidités sévères à la sortie de l'hospitalisation, à savoir pas de DBP, d'ECUN, ou de lésion cérébrale d'HIV de grade 3 ou 4, soient 59,0% des survivants. Sur la période 2015-2016, 52 patients parmi les 83 survivants ne présentaient pas de morbidités sévères à la sortie de l'hospitalisation, soient 62,7% des survivants. Sur l'ensemble des 2 périodes, on relève 33 enfants survivants (20,5%) ne présentant pas de lésion cérébrale d'HIV de grade 3 ou 4.

D. Comparaison des deux périodes

Les caractéristiques de la morbidité sont présentées séparément pour les deux périodes dans les tableaux 8 et 9. Les deux périodes 2013-2014 et 2015-2016 sont homogènes pour la plupart des caractéristiques de la morbidité. Ces résultats s'expliquent pour l'essentiel par le fait que le recrutement du service est comparable pour les deux périodes.

Les seuls points qui diffèrent significativement concernent l'utilisation des perfusions d'amines, traitements utilisés classiquement pour le traitement de l'instabilité hémodynamique.

Le traitement par ces drogues a concerné 75% de prématurés dans la période 2015-2016 versus 50% dans la période 2013-2014. L'explication pour cette augmentation du recours aux catécholamines IV n'est pas évidente puisque les distributions des poids de naissance et des âges gestationnels restent comparables dans les 2 périodes ainsi que les types de complications.

E. Evolution de la prise en charge périnatale.

Au cours des 2 dernières décennies, le taux de survie des nouveau-nés d'âges extrêmes s'est accru, au dépend d'une augmentation significative de la morbidité (11). L'étude de Pignotti et al. (4) mettait en évidence la variabilité dans les pratiques et dans les recommandations entre les différents pays pour la prise en charge des nouveau-nés prématurés. Chacun de ces pays met en avant ce qu'ils définissent comme une « zone grise » tous les prématurés qui naissent entre 23 et 25SA, zone qui varie en fonction des pays. Et si on suit les recommandations suisses de néonatalogie, plutôt que de définir une zone grise basée sur l'unique terme, la réanimation devrait être débutée également sur la base de critères individuels de bons ou mauvais pronostic présents chez le patient.

Aussi, nous pouvons influencer certains paramètres anténataux pouvant faire pencher la balance en faveur de nos patients. La prise en charge de ces patients requiert une structure adaptée de niveau III, et la disparité de la prise en charge dans nos régions, et notamment en Picardie, impose le transfert de ces enfants dans ces structures. Les prématurés d'AG et/ou de PN extrêmes nés « OUTBORN » connaissent une mortalité significativement plus importante (45).

En 2015, la région Picardie comptait un total de 25000 naissances, dont 2370 au CHU Amiens, seul centre hospitalier de niveau III de la région avec le centre hospitalier de Creil. L'articulation entre les différents centres de notre réseau de santé va dans le bon sens, avec un taux d'enfants prématurés nés « OUTBORN » qui tend à diminuer sur la période de notre analyse, et des TIU avec une tendance à l'augmentation. Il reste néanmoins très difficile de prendre la décision de ces TIU car bien que dans l'obligation de renforcer la prévention des risques, les obstétriciens ne peuvent engorger les unités de niveau III, le manque de place étant un problème majeur (46) , surtout dans une région qui ne compte que 2 de ces unités de niveau de prise en charge adapté.

Concernant la corticothérapie anténatale dont le bénéfice ne fait plus l'objet de débat, notre CHU connaît également une amélioration avec un taux qui se rapproche de la moyenne nationale (78% vs 80%) mais qui reste inférieur à celui de nos voisins occidentaux. En effet,

après 24 SA aux USA et en Grande-Bretagne plus de 85% des prématurés qui naissent ont pu bénéficier d'une corticothérapie anténatale, plus de 90% en Suède (7). Mais là encore, on s'aperçoit sur l'ensemble du territoire qu'il existe une variabilité dans cette prise en charge pour les nouveau-nés de la « zone grise » entre 23 et 24SA⁺⁶ (12% de corticothérapie anténatale entre 23 et 23SA⁺⁶, 57% entre 24 et 24SA⁺⁶). Le manque d'uniformisation des pratiques et de recommandations nationales sur la pratique à adopter freine cette progression.

Le retard de croissance intra-utérin est un facteur de risque majeur de mortalité, de morbidités sévères et d'atteinte du développement cognitif, surtout chez les grands prématurés(47). Nos équipes de gynécologie et d'obstétriques ont renforcé l'éducation et la surveillance accrue de leurs patientes dont les fœtus présentaient des petits poids pour leur AG. Nous observons moins de prématurissimes présentant de PAG et de PAG sévères, mais ce taux reste néanmoins très important, et le plus souvent sans cause retrouvée.

F. Organisation et activité du service de réanimation pédiatrique et néonatale, et de la néonatalogie au CHU de Amiens.

La région de la Somme, et plus précisément Amiens, a connu un de profonds changements logistiques avec l'ouverture de son nouveau CHU en 2014. Du fait d'une situation difficile du point de vue de la démographie médicale, et en tant que référent régional en Picardie, le CHU de Amiens a entrepris un projet de renforcement majeur en tant que pôle d'excellence régional au service des Picards et attractif pour les professionnels de santé, avec comme préalable nécessaire une organisation logistique de proximité efficace. C'est donc dans ce souci de proposer une médecine moderne de pointe pour toute une population, regroupant tous les acteurs majeurs de santé pour éviter une démultiplication des plateaux techniques et fluidifier au maximum le parcours des patients, que ce projet s'est construit. Fin 2014 ont vu arriver les premières spécialités médicales sur ce site avec notamment la médecine pédiatrique et néonatale, puis l'ensemble des activités Médecine, Chirurgie et Obstétrique sont regroupées depuis fin 2016.

Concernant plus particulièrement la médecine périnatale, il faut savoir que jusqu'à ce déménagement, l'unité obstétricale et la maternité se trouvait dans un autre établissement que le service de réanimation néonatale et la néonatalogie. Dans le nouvel hôpital, les services de réanimation néonatale et la néonatalogie sont situés à côté de la maternité, des salles de travail et du bloc obstétrical, ce qui permet aux différents professionnels de faciliter l'articulation de la prise en charge, et aux parents d'être proches de leurs enfants.

Toujours dans le but de garantir au nouveau-né des soins optimaux, dans ce service, la nouveauté est qu'il est possible pour un bébé nécessitant une prise en charge spécialisée d'avoir par exemple une consultation cardiologique pédiatrique spécialisée, ou encore un avis radiologique ou chirurgical, voire même une intervention chirurgicale dans sa chambre, et n'a donc plus à être déplacé quand son état de santé ne le lui permet pas.

Concernant notre activité de médecine réanimatoire pédiatrique et néonatale, notre pôle regroupe différents secteurs : la réanimation néonatale (qui prend en charge les nouveau-nés de moins de 28 jours de vie), les soins intensifs de néonatalogie, la médecine néonatale et les soins continus pédiatriques. Nous possédons également une activité de réanimation pédiatrique car nous sommes une réanimation polyvalente. Le nombre de places disponibles a augmenté en 2014 avec 2 lits supplémentaires dédiés à la réanimation pédiatrique passant de 6 à 8 lits. Sinon, il est constaté le même nombre de places disponibles dans chaque secteur, à savoir 10 lits en réanimation néonatale, 15 lits aux soins intensifs de néonatalogie, 10 lits en néonatalogie et 4 lits aux soins continus pédiatriques. L'activité a connu une franche augmentation entre les 2 périodes : sur la période 2013-2014, nous avons relevés un total de 3207 hospitalisations vs. 3714 hospitalisations sur la période 2015-2016, soit une augmentation de 15,80% de l'activité du pôle. L'activité en réanimation néonatale est restée identique sur les 2 périodes avec 640 hospitalisations, celle des soins intensifs de néonatalogie a augmenté de 17,02% (893 hospitalisations vs. 1045 hospitalisations), celle de la néonatalogie a augmenté de 21,03% (1157 hospitalisations vs. 956 hospitalisations), celle de la réanimation pédiatrique a augmenté de 9,98% (529 hospitalisations vs. 481 hospitalisations) et enfin celle des soins continus pédiatriques a augmenté de 44,73% (343 hospitalisations vs. 237 hospitalisations).

G. Limites de l'étude et perspectives

L'analyse de la morbidité était limitée aux grandes pathologies respiratoires, digestives et neurologiques étant donné la disponibilité des données les concernant, par une procédure rétrospective. Certaines données telles que le score CRIB(48), nécessaire pour mieux objectiver la sévérité de l'état du prématuré en tout début de l'hospitalisation, n'ont pas pu être relevé.

Les données sources correspondaient à celles contenues dans le dossier d'hospitalisation. Ainsi, la validité des résultats est tributaire du bon report des données dans le dossier. Ce biais est difficile à rattraper.

Dans la disposition actuelle, une telle étude ne peut pas être réalisée pour des hospitalisations antérieures à 2 ans du fait de la difficulté d'accès aux données sur informatique.

Le suivi du développement neurologique des patients n'a pas pu être récupéré. Il nous aurait

permis d'évaluer les déficits moteurs et neurocognitifs dont on sait que certains ne se manifestent qu'après la fin du séjour hospitalier initial en néonatalogie.

Il nous manque également des chiffres sur le suivi ophtalmologique. La rétinopathie des prématurés constitue une morbidité bien connue de la grande prématurité dont les facteurs de risque sont identifiés. Son dépistage est mis en place dans notre service depuis plusieurs années, et facilité depuis le déménagement avec le déplacement des ophtalmologues au lit du malade. Les résultats sont informatisés et figurent sur un compte-rendu d'ophtalmologie distinct du compte-rendu d'hospitalisation, d'où le manque d'information dans notre étude à ce sujet. Notre unité s'est récemment dotée de matériel type RetCam™ permettant de faciliter le dépistage de la rétinopathie du prématuré.

Dans la cohorte EPIPAGE1, on relève qu'à l'âge de 5 ans, 2% des grands prématurés présentaient une malvoyance modérée et 1% une malvoyance sévère(49)

Pour l'avenir, l'idée serait de développer un accès plus large aux données du réseau de périnatalité pour se mettre au courant des progrès de l'enfant après son retour vers l'hôpital proche du domicile des parents, de développer des suivis de cohorte prospectif sur certaines entités précises de la néonatalogie par le biais des enquêtes et réseaux nationaux ou dans une démarche locale (ECUN avec ou sans stomie, canal artériel traité médicalement ou chirurgicalement, ...).

CONCLUSION

Notre étude qui cherchait à comparer l'évolution de nos pratiques sur 2 grandes périodes observe ainsi une grande stabilité dans le temps. La mortalité des prématurissimes, ainsi que leur morbidité que nous avons jugée pertinente sont similaires entre les périodes étudiées, bien que certains chiffres restent toujours préoccupants comme l'absence de diminution du taux d'ECUN, d'hémorragie intra-ventriculaire sévère, d'usage des antibiotiques et d'amines. Nous pouvons estimer des pourcentages de survie sans morbidité mais ce réel chiffre ne peut être estimé qu'à partir d'un suivi prolongé, standardisé et protocolisé des enfants, ce qui n'est pas encore strictement mis en place. Un suivi à long terme est requis pour évaluer le pronostic de nos patients comme dans l'étude EPIPAGE 2. 2 grandes nécessités se dégagent de ce constat : **harmoniser** au niveau national nos pratiques de prise en charge néonatale, et **établir un pronostic** à l'issue de l'hospitalisation en néonatalogie pour les équipes médicales, les parents et le patient.

Annexe 1 : Score de Silverman.

| CRITERES | 0 | 1 | 2 |
|--------------------------------------|-----------------------|-----------------|----------------------------|
| Battement des ailes du nez | Absent | Modéré | Intense |
| Tirage | Absent | Intercostal | Intercostal et sus-sternal |
| Geignement expiratoire | Absent | Au stéthoscope | A l'oreille |
| Entonnoir xiphoïdien | Absent | Modéré | Intense |
| Balancement thoraco-abdominal | Respiration synchrone | Thorax immobile | Respiration paradoxale |

Annexe 2 : Classification de Bell de l'entérocolite.

| | 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. | Signe Stade I et II / Etat de choc / Troubles respiratoires / Hypotension / Acidose / Neutropénie. |
| Signes digestifs | Résidus gastriques / Distension abdominale parfois douloureuse / Vomissements / Iléus | Signes stade I / Silence digestif / Abdomen douloureux, possible cellulite abdominale / possible masse du flanc droit / Rectorragies | Signe Stade I et II / Dilatation et douleurs abdominales importantes / Abdomen péritonéal. |
| Signes radiologiques | Normal / possible dilatation des anses digestives | Dilatation des anses digestives parfois fixées / Pneumatose digestive / Pneumatose portale possible/ Ascite. | Péritonite (pneumopéritoine) |
| Signes échographiques | Dilatation liquidienne ou aérique des anses digestives / Pneumatose portale et digestive / Hyperhémie pari et mésentère | Pneumatose digestive / Pneumatose portale / Possible épaissement des anses / Hyperhémie pariétale | Anse épaissie ou amincie / Péritonite échogène / Air extra-digestif / Absence de perfusion pariétale. |

Annexe 3 : classification de Papile des HIV

| | |
|----------------|---|
| HIV I | Hémorragies limitées à la zone sous épendymaire. |
| HIV II | Hémorragies intra-ventriculaire modérée limitée à ½ du ventricule, sans dilatation ventriculaire associée ou minime |
| HIV III | Hémorragies intra-ventriculaire avec dilatation ventriculaire +/- importante |
| HIV IV | Hémorragies intra-ventriculaire avec lésions parenchymateuses associées. |

1. World Health Organization. « Preterm birth Fact sheet N°363 ». 2014 Nov;(363). Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2162–72.
3. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*. 2010 Jan;88(1):31–8.
4. Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. 2008 Apr;121(4):e936-944.
5. Truffert P. [Can the impact of early intervention be demonstrated and how should it be done?]. *Arch Pediatr*. 2004 Jun;11(6):617–8.
6. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, Dehan M, André M, Burguet A, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Mar;89(2):F139-144.
7. 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*. 2015 Mar;169(3):230–8.
8. E. Cohen-Solal, L. Cravello. Evolution de la prématurité. *La Lettre du Gynécologue*. 2010 Nov;(356):12–5.
9. Lequien P. [Extreme prematurity: optimism or pessimism]. *Arch Pediatr*. 2004 Nov;11(11):1295–8.
10. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015 Oct;44(8):723–31.
11. Pignotti MS, Donzelli G. Perinatal care at the threshold of viability: an international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):e193-198.
12. Teasdale D. Ethical decisions in fetal medicine and neonatal intensive care. *Paediatr Nurs*. 2007 Feb;19(1):34–6.
13. Ananth CV, Vintzileos AM. Medically indicated preterm birth: recognizing the importance of the problem. *Clin Perinatol*. 2008 Mar;35(1):53–67, viii.
14. Wen SW, Smith G, Yang Q, Walker M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2004 Dec;9(6):429–35.

15. Catherine Crenn Hebert, Claudie Menguy, Elodie Lebreton. Epidémiologie, facteurs de risque et causes de la prématurité. Perinat-ARS-IDF; 2010.
16. Dehan M, Zupan-Simunek V, Vial M. [Ethical dilemmas of extreme prematurity]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 Feb;33(1 Suppl):S94-98.
17. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2010 Sep;126(3):443–56.
18. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*. 2014 Apr 9;14:97.
19. Soline Roy. Grands prématurés : la survie s’améliore [Internet]. Available from: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2015/01/28/23314-grands-prematures-survie-sameliore>
20. INSEE. Démographie de la Picardie [Internet]. Available from: https://fr.wikipedia.org/wiki/Démographie_de_la_Picardie
21. Professeur B. Hédon. Recommandations pour la pratique clinique, Septième partie [Internet]. p. 807–25. (COLLÈGE NATIONAL DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS). Available from: http://www.cngof.asso.fr/data/RCP/CNGOF_2013_FINAL_RPC_rciu.pdf
22. Massoud M., Duyme M., Fontanges M. Courbe d’estimation de poids fœtal 2014 par le Collège Français d’Echographie Fœtale [Internet]. 2015. Available from: https://www.cfef.org/boite_a_outils/images/poifsfoetal.pdf
23. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. 1978 Jan;187(1):1–7.
24. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978 Apr;92(4):529–34.
25. Pinto Cardoso G, Abily-Donval L, Chadie A, Guerrot A-M, Pinquier D, Marret S, et al. [Epidemiological study of very preterm infants at Rouen University Hospital: changes in mortality, morbidity, and care over 11 years]. *Arch Pediatr*. 2013 Feb;20(2):156–63.
26. Larroque B, Samain H, Groupe Epipage. [Epipage study: mortality of very premature infants and state of progress at follow up]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2001 Oct;30(6 Suppl):S33-41.
27. Lacroze V. Prématurité : définitions, épidémiologie, étiopathogénie, organisation des soins. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2015 Feb;28(1):47–55.
28. Verder H, Agertoft L, Albertsen P, Christensen NC, Curstedt T, Ebbesen F, et al. [Surfactant treatment of newborn infants with respiratory distress syndrome primarily treated

- with nasal continuous positive air pressure. A pilot study]. *Ugeskr Laeg*. 1992 Jul 27;154(31):2136–9.
29. Herting E. Less invasive surfactant administration (LISA) - ways to deliver surfactant in spontaneously breathing infants. *Early Hum Dev*. 2013 Nov;89(11):875–80.
 30. Lau CSM, Chamberlain RS, Sun S. Less Invasive Surfactant Administration Reduces the Need for Mechanical Ventilation in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *Global Pediatric Health*. 2017 Jan;4:2333794X1769668.
 31. Markestad T, Kaarensen PI, Rønnestad A, Reigstad H, Lossius K, Medbø S, et al. Early death, morbidity, and need of treatment among extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005 May;115(5):1289–98.
 32. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012 Dec 4;345:e7976.
 33. EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr*. 2010 Jul;99(7):978–92.
 34. Cécile Lebeaux, Pierre-Yves Ancel et Laetitia Marchand. SURVIE ET MORBIDITÉ DE L'ENFANT GRAND PRÉMATURÉ EN 2011 ÉVOLUTION DEPUIS 1997 : Premiers résultats EPIPAGE 2 [Internet]. Réseau MYPA; 2015. Available from: http://www.mypa.fr/myapa/WeceemFiles/_ROOT/File/CR_securise/CMS_08092015/EPIPAG E2_Présentation-MYPA-8sept2015.pdf
 35. Harding D, Kuschel C, Evans N. Should preterm infants born after 29 weeks' gestation be screened for intraventricular haemorrhage? *J Paediatr Child Health*. 1998 Feb;34(1):57–9.
 36. Batton DG, Holtrop P, DeWitte D, Pryce C, Roberts C. Current gestational age-related incidence of major intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 1994 Oct;125(4):623–5.
 37. Walsh MC, Bell EF, Kandefer S, Saha S, Carlo WA, D'angio CT, et al. Neonatal outcomes of moderately preterm infants compared to extremely preterm infants. *Pediatr Res*. 2017 May 24;
 38. UNIVERSITÉ DE PICARDIE JULES VERNE. Prise en charge des prématurés : le CHU Amiens-Picardie et le laboratoire GRAMFC de l'UPJV réalisent un enregistrement de l'activité cérébrale d'une précision jamais atteinte en clinique [Internet]. 2017. Available from: <http://www.chu-amiens.fr/wp-content/uploads/2017/01/170906-Premiere-mondiale-enregistrement-du-cerveau-d-un-premature-CHU-Amiens-Picardie-UPJV.docx>
 39. Foix-L'Hélias L, Blondel B. Changes in risk factors of preterm delivery in France between 1981 and 1995. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2000 Oct;14(4):314–23.

40. Weston EJ, Pondo T, Lewis MM, Martell-Cleary P, Morin C, Jewell B, et al. The burden of invasive early-onset neonatal sepsis in the United States, 2005-2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011 Nov;30(11):937–41.
41. Stoll BJ, Hansen NI, Sanchez PJ, Faix RG, Poindexter BB, Van Meurs KP, et al. Early Onset Neonatal Sepsis: The Burden of Group B Streptococcal and *E. coli* Disease Continues. *PEDIATRICS*. 2011 May 1;127(5):817–26.
42. Zani A, Pierro A. Necrotizing enterocolitis: controversies and challenges. *F1000Research* [Internet]. 2015 Nov 30 [cited 2017 Oct 1]; Available from: <http://f1000research.com/articles/4-1373/v1>
43. Rigo V, Beauduin P, Rigo J. [Hypotension in the very preterm infant]. *Rev Med Liege*. 2007 Feb;62(2):86–93.
44. Palmer SR, Thomas SJ, Cooke RW, Low DC, Fysh WJ, Murphy JF, et al. Birthweight-specific risk factors for necrotising enterocolitis. *J Epidemiol Community Health*. 1987 Sep;41(3):210–4.
45. Arad I, Braunstein R, Bar-Oz B. Neonatal outcome of inborn and outborn extremely low birth weight infants: relevance of perinatal factors. *Isr Med Assoc J*. 2008 Jun;10(6):457–61.
46. Jansé-Marec J, Mairovitz V. [Risk of very preterm delivery: can we refrain from in utero transfer and manage these patients in level I and II maternity wards?]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2004 Feb;33(1 Suppl):S88-93.
47. Guellec I, Marret S, Baud O, Cambonie G, Lapillonne A, Roze J-C, et al. Intrauterine Growth Restriction, Head Size at Birth, and Outcome in Very Preterm Infants. *J Pediatr*. 2015 Nov;167(5):975–981.e2.
48. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. The International Neonatal Network. *Lancet*. 1993 Jul 24;342(8865):193–8.
49. Larroque B, Ancel P-Y, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, et al. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *The Lancet*. 2008 Mar;371(9615):813–20.

Analyse délimitée de la morbidité du prématuré < 29 semaines d'aménorrhées sur 2 périodes (2013–2014 et 2015-2016) marquées par des changements structurels et logistiques des soins.

Introduction : Le taux de naissance prématuré est en croissance constante, et donc également celui de la morbidité néonatale à laquelle elle contribue. La prématurité extrême représente moins de 0,5 % des naissances. Avec les années et certains changements logistiques, la situation a du changé avec des naissances prématurées de plus en plus nombreuses et des pratiques de prise en charge néonatale qui se sont améliorées. L'objectif de cette étude est d'évaluer la mortalité néonatale des très grands prématurés nés avant 28SA⁺⁶ en Picardie et leur morbidité hospitalière pour des maladies bien précises choisies pour leur fréquence, leur pertinence et leur sévérité, pris en charge au CHU d'Amiens-Picardie entre 2013 et 2014 (période A) comparativement aux années 2015 et 2016 (période B).

Matériel et méthodes : il s'agissait d'une étude de cohorte rétrospective, descriptive, monocentrique et comparative réalisé au CHU d'Amiens, chez tous les enfants prématurés nés avant 28SA⁺⁶, hospitalisés au CHU d'Amiens au cours de la période 2013 à 2016. Les données de l'étude étaient extraites à partir des dossiers d'hospitalisation.

Résultats : Sur la période A, 103 enfants ont été inclus. La mortalité était de 24,3%, le taux de DBP était de 12,6%, d'HIV de grade > 2 de 27,2% et d'ECUN de 25,2%. Sur la période B, 118 enfants ont été inclus. La mortalité était de 29,7%, le taux de DBP était de 14,4%, d'HIV de grade > 2 de 30,5% et d'ECUN de 27,1%. Aucune différence significative entre les 2 périodes n'a été observé à l'exception du recours au support hémodynamique par amines intraveineux.

Conclusion : Notre étude observe ainsi une grande stabilité dans le temps. La mortalité des prématurissimes, ainsi que leur morbidité sont similaires entre les périodes étudiées, bien que certains chiffres restent toujours préoccupants comme l'absence de diminution du taux d'ECUN, d'HIV sévère, d'usage des antibiotiques et d'amines.

Mots clés : *Mortalité, Morbidité, Très Grand Prématuré, Dysplasie Broncho-Pulmonaire, Entérocolite Nécessante Néonatale, Sepsis, Hémorragie Intracérébrale.*

Epidemiological study of extremely preterm infants: changes in mortality, morbidity and treatments over four years, from 2013 to 2016, at the University Hospital of Amiens (France).

Objectives: Preterm birth rate constantly increases hence neonatal morbidity rate also. Extreme preterm birth accounts for less than 0.5% of births. Logistical changes and improved neonatal cares over the past years must have impacted extremely preterm infants' prognosis. The objective of this study was to assess the neonatal mortality and morbidity of extremely preterm infants born before 28SA⁺⁶ in Picardie region (France) between 2013 and 2014 (period A) compared to the years 2015 and 2016 (period B).

Study design: We performed at the University Hospital of Amiens a retrospective, descriptive, monocentric and comparative cohort study. All premature infants born before 28SA⁺⁶ and hospitalized at the University Hospital of Amiens from 2013 to 2016 were included. The study data were extracted from hospital stay reports.

Results: during period A, 103 children were included. Rates of survival was 24.3%. Overall 12.6% had bronchopulmonary dysplasia, 27,2% severe intraventricular hemorrhages, 25.2% necrotizing enterocolitis. During period B, 118 children were included. Rates of survival was 29.7%. Overall 14.4% had bronchopulmonary dysplasia, 30,5% severe intraventricular hemorrhages, 27.1% necrotizing enterocolitis. No significant difference between the 2 periods was observed except for the use of hemodynamic support by intravenous vasoactive drugs.

Conclusion: Results are rather stable from 2013 to 2016. While extremely preterm mortality and morbidity rates remained similar between the two periods, the absence of a decrease in necrotizing enterocolitis and severe intraventricular hemorrhages rates, and in the use of antibiotics and vasoactive drugs should raise the attention.

Keywords: *mortality, morbidity, extremely premature, dysplasia, necrotizing enterocolitis, sepsis, cerebral hemorrhages.*