



**HAL**  
open science

# Analyse informationnelle des facteurs cliniques évoqués dans la pathogénie de l'hémorragie intra-ventriculaire sévère du prématuré : étude réalisée avec les données du CHU Amiens-Picardie 2014-2017

Aïmen Bsila

## ► To cite this version:

Aïmen Bsila. Analyse informationnelle des facteurs cliniques évoqués dans la pathogénie de l'hémorragie intra-ventriculaire sévère du prématuré : étude réalisée avec les données du CHU Amiens-Picardie 2014-2017. *Pédiatrie*. 2018. dumas-02075666

**HAL Id: dumas-02075666**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02075666>**

Submitted on 21 Mar 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UPJV  
Université de Picardie Jules Verne  
Unité de Formation et de Recherche de Médecine d'Amiens

---

**THESE D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**  
Spécialité : Pédiatrie

Monsieur Aïmen BSILA

Soutenue le Mardi 16 Janvier 2018

---

**ANALYSE INFORMATIONNELLE DES FACTEURS  
CLINIQUES EVOQUES DANS LA PATHOGENIE DE  
L'HEMORRAGIE INTRA-VENTRICULAIRE SEVERE  
DU PREMATURE.**

*(Etude réalisée avec les données du CHU Amiens-Picardie 2014 - 2017)*

---

Président de Jury : Monsieur le Professeur Fabrice WALLOIS

Membres du jury : Monsieur le Professeur Jérôme AUSSEIL

Monsieur Olivier BALEDEMENT

Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Monsieur le Docteur Charles MUSZYNSKI

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Guy KONGOLO

## Table des matières

Remerciements.....	2
Résumé .....	5
Abstract.....	6
Listes des abréviations.....	7
1. INTRODUCTION .....	8
2. MATERIEL ET METHODE .....	16
3. RESULTATS .....	20
4. DISCUSSION.....	30
5. CONCLUSION.....	36
Bibliographie .....	37

## Tableaux

Tableau 1a : Caractéristiques de la grossesse, de l'accouchement et de la naissance.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Tableau 1b : Interventions thérapeutiques des premiers jours de vie .....	22
Tableau 2a : Comparaison des caractéristiques cliniques générale et obstétricales .....	24
Tableau 2b : Comparaison des caractéristiques de la naissance et des premiers jours de vie .....	25
Tableau 3 : Modèles multivarié pour les hémorragies intra-ventriculaires sévères.....	28

## Remerciements

**A 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 Services d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux Pédiatrique,  
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques ,  
Officier dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur,*

Merci pour avoir accepté de présider jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma gratitude.

**A Monsieur le Professeur Jérôme AUSSEIL :**

*Professeur des Universités – Praticien Hospitalier (Biochimie)*

Je vous remercie sincèrement de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

**A Monsieur Olivier BALEDEMENT :**

*Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier*

*Responsable de l'unité de traitement de l'image*

*Médecine nucléaire et traitement de l'image*

Je vous remercie sincèrement de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

**A Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL :**

*Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier*

*Exploration fonctionnelle du système nerveux*

Je vous remercie sincèrement de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

**A Monsieur le Docteur Charles MUSZYNSKI :**

*Praticien Hospitalier Universitaire*

*Gynécologie obstétrique orthogénie*

Je vous remercie sincèrement de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail.

**A Monsieur le Docteur Guy KONGOLO :**

*Praticien Hospitalier Universitaire*

*Réanimation néonatale et pédiatrique*

Merci d'avoir accepté de diriger ce travail et de tes enseignements quotidiens. Je salue ton témoignage exemplaire de rigueur scientifique, de dévouement à la pédiatrie, d'ouverture d'esprit et d'amour de la connaissance.

**Au service de réanimation néonatale et pédiatrique du CHU Amiens-Picardie :**

A tous les soignants, au Dr André LEKE, au Professeur Pierre TOURNEUX : merci de m'avoir permis ce parcours.

**Au service de pédiatrie et néonatalogie de Creil :**

A toutes les équipes, au Dr Pierre KAROUBI, au Dr Saïd DHAHBI, au Dr Mohammed RAQBI. Merci pour vos enseignements et votre accueil.

**A tous mes collègues et amis :**

Ilyes et Fahd, Armand, Maxine, Clémence, Camille. Merci d'avoir partagé ma route.

**A toutes ma famille :**

Frères et sœurs, beaux-frères et belles-sœurs, cousin et cousines.

Merci pour tout.

**A Rawia mon épouse :**

Merci pour notre union heureuse.

**A mes parents :**

Pour tout. Je vous dédie ce travail.

## Résumé

**Introduction.** Les hémorragies intra-ventriculaires sévères (HIVS) sont des lésions neurologiques sévères compliquant la grande prématurité. L'objectif de cette étude était d'en identifier facteurs de risque.

**Matériel et méthode.** Les caractéristiques périnatales de 216 prématurés nés avant 30 SA entre octobre 2014 et mars 2017 et admis dans le service de réanimation néonatales du CHU Amiens-Picardie ont été analysées de manière rétrospective.

**Résultats.** 27 % étaient atteints d'une HIVS. Ils avaient des marqueurs de sévérités cliniques moins bons. Dans l'analyse multivariée, les pathologies vasculaires obstétricales avait un OR = 0,19 (IC 95% : 0,05- 0,65), la persistance d'un canal artériel significatif avait un OR = 3,9 (IC 95% : 1,6- 9,1), les besoins de transfusions répétées en plasma frais congelé ou en concentrée plaquettaire avaient un OR = 3,6 (IC 95% : 1,6- 8,0).

**Discussion.** Les pathologies vasculaires obstétricales pourraient être un contexte de naissance moins défavorable que d'autres et une relation inverse avec l'hypoprotidémie pourrait intervenir. Nos résultats confirment l'implication du canal artériel significatif dans la morbidité néonatale à court terme. Les troubles hémodynamiques, lorsqu'ils sont traités par catécholamines, ne semblent pas déterminants.

**Conclusion.** La prise en charge active du canal artériel persistant et l'optimisation de l'hémodynamique du prématuré pourraient contribuer à limiter la survenue des HIVS. D'autres études sont nécessaires pour préciser l'implication des pathologies vasculaires obstétricales et des troubles de l'hémostase.

**Mots-clés :** hémorragie intra-ventriculaire ; prématurité ; complications obstétricales ; infection ; canal artériel persistant ; catécholamines ; transfusion.

## Abstract

**Objective.** To identify risk factors for severe intraventricular hemorrhage (SIVH) in preterm infants.

**Study design, Patients, Methods.** Retrospectively collected data on pregnancy complications, perinatal factors and treatment of 216 preterm infants born less than 30 weeks of gestation between October 2014 and March 2017 admitted to the tertiary intensive care unit of the university hospital of Amiens-Picardie.

**Results.** The frequency of SIVH was 27 %. Multivariate logistic regression modelling identified patent ductus arteriosus (OR 3.9 (IC 95 % : 1.6 – 9.1)) and multiple transfusion of fresh frozen plasma or platelet concentrate (OR 3.6 (IC 95 % : 1.6 – 8.0)) as independent risk factors. The incidence of SIVH decreased with increasing gestational age and vascular placenta disease. Catecholamine treatment was not different for preterm infants with SIVH.

**Conclusions.** Hemodynamic management and active strategy for control patent ductus arteriosus may decrease the frequency of SIVH. More study are needed to understand impact of vascular placenta diseases and disorders of hemostasis.

**Keywords :** intraventricular hemorrhage ; preterm infants ; vascular placenta disease ; patent ductus arteriosus ; catécholamines ; transfusion.

## Liste des abréviations

SA : semaines d'aménorrhées

HIV : hémorragies intra-ventriculaires

HIVS : hémorragies intra-ventriculaires sévères

LCS : liquide cérébro-spinal

CHU : centre hospitalo-universitaire

TN : Terme de naissance

PN : Poids de naissance

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtal

J : jour (de vie)

CAP : Canal artériel persistant

PFC : plasma frais congelée

DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire

ECUN : Entéocolite ulcéro-nécrosante

EEG : électro-encéphalographique ou électro-encéphalogramme

IQR : interquartile range

OR : Odds Ratio

IC : intervalle de confiance

# 1. INTRODUCTION

## 1.1. Généralités

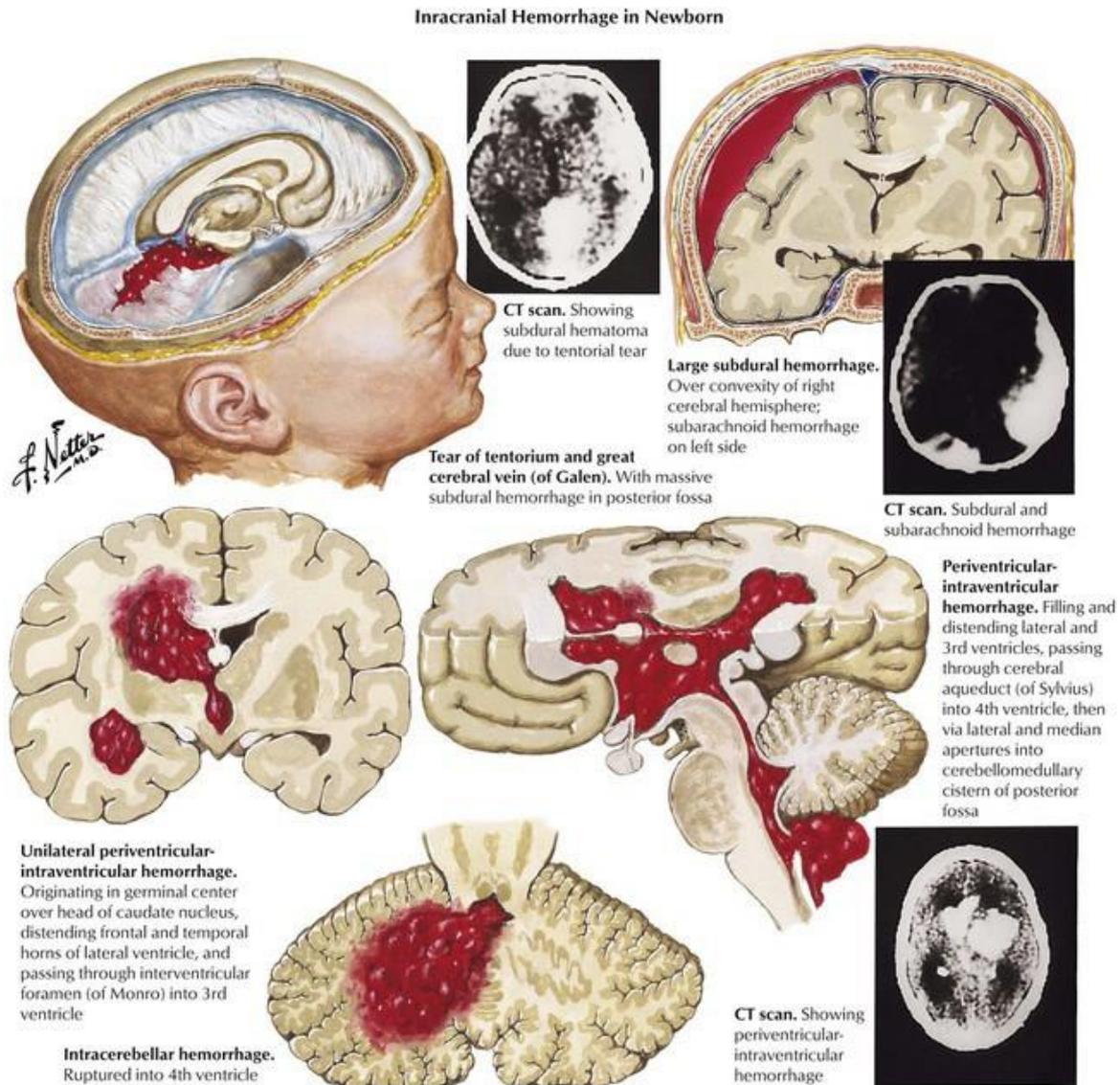
La prématurité, qui compte pour environ 4 % des naissances en France (1), est l'une des causes de morbi-mortalité les plus importantes en pédiatrie. Ces dernières décennies, les néonatalogistes se sont attachés à suivre les évolutions des conséquences de la prématurité supposées améliorées par les progrès de l'obstétrique, des techniques de réanimation du nouveau-né et le développement des réseaux régionaux de périnatalité. Il s'agissait de mieux cerner les déterminants des principales complications de la prématurité pour mieux guider les stratégies de prévention, mieux éclairer le choix des thérapeutiques et mieux appréhender leur pronostic (2–5).

### 1.1.1. Epidémiologie

L'étude EPIPAGE 2, qui suit à l'échelle de la France une cohorte de près de 8000 prématurés de moins de 34 semaines d'aménorrhées (SA) nés en 2011, décrit une survie de 93 à 98 % après 27 SA soit un progrès de 10 à 15 % par rapport à 2007. Néanmoins, l'amélioration la survie sans morbidités sévères est moindre (+ 6 % à 9 %) et se situe entre 30 % et 85 % pour les prématurés dans la tranche 25 SA à 30 SA. Ainsi, La préoccupation du devenir du prématuré, et en particulier de son devenir neuro-développemental, est passé progressivement au premier plan devant la question de la survie (1).

De ce point de vu, les lésions du système nerveux central font parties des complications les plus redoutées. Elles prennent classiquement la forme d'hémorragies cérébrales (intra-ventriculaires ou intra-parenchymateuses), de lésions de la substance blanche et d'hémorragies cérébelleuses. Les hémorragies intra-ventriculaires (HIV) avec dilation ventriculaire et les hémorragies intra-parenchymateuses, correspondant respectivement à l'HIV de grade 3 et de grade 4 selon la classification de Papile (6), sont parmi les plus sévères. Ces HIV sévères (HIVS) sont surtout l'apanage des prématurés les plus immatures : 13 % des moins de 27 SA, 3.7 % des 27-31 SA contre moins de 1 % après 31 SA dans EPIPAGE 2. Dans les statistiques de ces quinze dernières années, elles contribuent largement et de manière constante au handicap lié à la grande prématurité (moins de 32 SA) : dans EPIPAGE 2, un-quart à un-tiers de ceux-ci ont un atteinte neuro-sensorielle modérée ou

sévère ; le risque de troubles neuro-développementaux sévères est multiplié par 2 à 5 dans la méta-analyse de Mukerji et al de 2015 (7).



**Figure 1 : Sites des hémorragies cérébrales du nouveau-né. Tiré de (8).**

### 1.1.2. Physiopathologie

La physiopathologie des HIVS est complexe et multifactorielle. Elle est caractérisée par la fragilité de la matrice germinative qui est immature et vulnérable pendant la phase de transition à la vie extra-utérine.

Effectivement, le nouveau-né prématuré doit faire face à une transition hémodynamique au moment de la naissance. Ce passage d'une circulation fœtale à une circulation extra-utérine

constitue pour lui un véritable défi au regard de son myocarde incompetent (pour s'adapter à l'augmentation de la pression systémique), de la persistance du canal artériel (qui réalise un vol systémique et un hyperdébit pulmonaire), de l'immaturité de la vaso-régulation par le système nerveux autonome, des contraintes relatives à la ventilation mécanique qui gêne le retour veineux, et de l'hypovolémie fréquente.

L'auto-régulation du débit sanguin cérébrale n'est cependant pas opérante dans cette phase de transition chez les plus immatures. La vascularisation du cortex cérébrale et des noyaux gris centraux n'est pas sauvegardées lorsque le débit sanguin systémique diminue, notamment pendant les phases de choc circulatoire à pression artérielle normale (9). Ces variations du débit sanguin systémique se traduisent alors directement en variation du débit sanguin cérébrale et favorisent la répétition d'épisodes d'ischémie-reperfusions (9). Les situations inflammatoires augmentant la consommation cérébrale en oxygène et les variations de la capnie faisant varier dans le même sens le débit sanguin cérébrale aggravent ce processus (10). Il s'ensuit d'une part un déclenchement d'une cascade inflammatoire par la voie du COX2 puis des prostanoids et qui implique des cytokines pro-inflammatoire (Interleukines, TNF-alpha), le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) et le NO (monoxyde d'azote). D'autre part, le stress oxydatif généré lors de la reperfusion occasionne la formation en grande quantité de radicaux libres, d'autant que les capacités « tampon » sont déjà saturés chez le nouveau-né qui transitionne depuis un milieu intra-utérin hypoxémique (11,12).

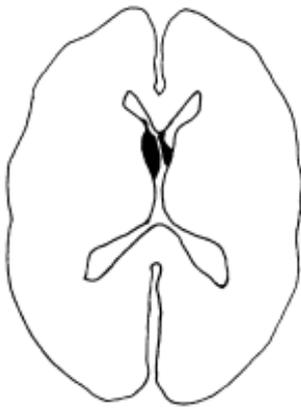
L'impact de ces agressions est le plus important au niveau de la matrice germinative, véritable point faible de la barrière hémato-encéphalique où la microvascularisation est à la fois riche et fragile. Les jonctions serrées et la membrane basale s'y altèrent, rendant l'endothélium perméable : l'hémorragie survient. L'œdème, la stase veineuse et des perturbations secondaires de l'hémostase rendent compte de l'extension de l'hémorragie dans le compartiment intra-ventriculaire puis de l'infarctissement du parenchyme peri-ventriculaire. L'agression se pérennise en provoquant l'arrêt de la maturation des oligodendrocytes et la diminution de la myélinisation en autre et se diffuse par l'action directe des protéines de l'inflammation, de la méthémoglobine issue de l'hémoglobine libre et des radicaux libres relayés par la microglie. Les neurones du prématuré n'admettant pas la carence énergétique, les lésions sont rapidement irréversibles (10,11,13–15).

L'obstruction du drainage veineux de la matrice germinative semble être un mécanisme physiopathologique plus accessoire. Elle supposerait une tendance à la thrombophilie qui

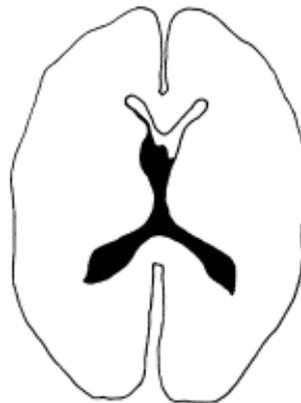
ferait basculer l'équilibre précaire de l'hémostase du grand prématuré en phase de transition (taux de facteurs vitamine K-dépendant bas, immaturité de la fibrinolyse, hémocrite élevée, reliquat de l'hypercoagulabilité maternelle)(16).

Ces dernières années, un intérêt particulier a été porté sur la participation de facteurs épigénétiques. Les mutations du Facteur V Leiden et du MTHFR pour l'hémostase, les variants COL4A1 du Collagène IVA1 intervenant dans l'architecture microvasculaire, des polymorphismes pour les Interleukines-1 et 6 dans l'inflammation et des polymorphismes des gènes codant pour la NO synthétase et l'endothéline-1 régulant la vascularisation cérébrale ont été incriminés (13,17–19).

**Grade I: bleeding near ventricle**



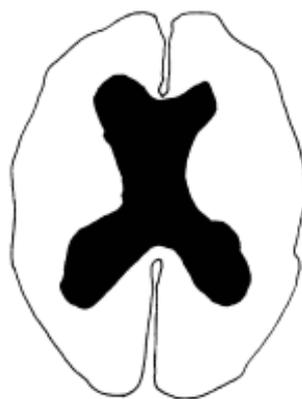
**Grade II: Blood in ventricle**



**Grade III: Enlarged ventricle**



**Grade IV: Enlarged ventricle with blood in brain tissue**

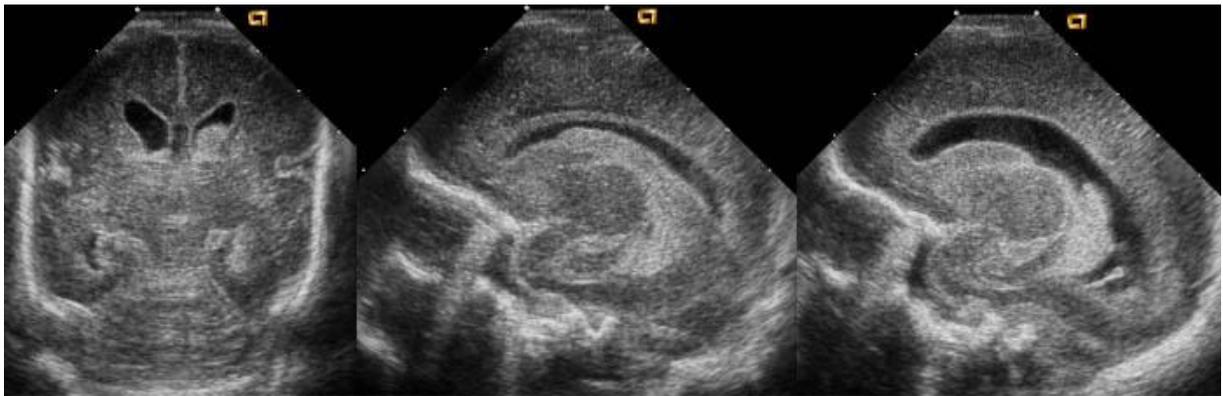


**Figure 2: Stades d'hémorragies intra-ventriculaires. Tiré de (20).**

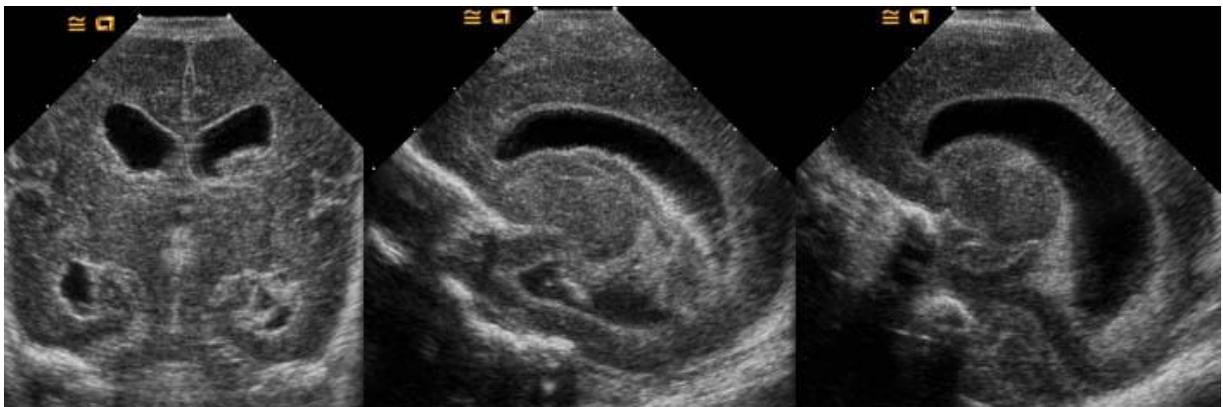
### 1.1.3. Diagnostic

L'histoire naturelle des HIVS est assez stéréotypé et semble indépendante du terme de naissance : la majorité des HIVS apparaissent dans les premières 24 heures et la plupart (90 %) atteignent leur extension maximale à la fin de la première semaine de vie. Les complications éventuelles à type de lésions de la substance blanche et d'hydrocéphalie évolutive surviennent ensuite avec un délai (11). Les facteurs de risque décrit comme les plus critiques se situe immédiatement autour de la naissance : absence de corticothérapie anténale, absence de cure de sulfate de magnésium anténatale, asphyxie périnatale, chorioamniotite et sepsis précoce, maladie des membranes hyalines sévère, désordre hémodynamique initial et canal artériel persistant large (21–25).

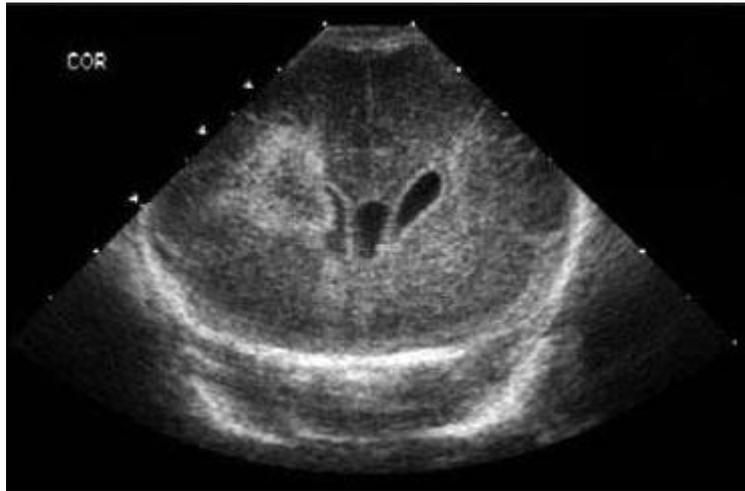
Le diagnostic est fait par les échographies transfontanellaires de dépistage. L'IRM cérébrale réalisée à l'approche du terme se veut pronostique.



**Figure 3 : Hémorragie intra-ventriculaire de grade 2 à l'échographie. Tiré de (26).**



**Figure 4 : Hémorragie intra-ventriculaire de grade 3 à l'échographie. Tiré de (26).**



**Figure 5 : Hémorragie intra-ventriculaire de grade 4 à l'échographie. Tiré de (26).**

#### *1.1.4. Perceptives d'approches*

La stagnation de l'incidence des HIVS et de leur influence neuro-développemental a favorisé le développement de biomarqueurs précoces prédictifs d'HIVS et de paramètres de monitoring de la perfusion cérébrale (22).

La place de biomarqueurs précoces prédictifs d'HIVS n'est pas encore totalement déterminée mais ils permettraient dans un premier temps d'allouer une surveillance plus étroite aux prématurés les plus vulnérables. Ils sont variés : biologie, explorations fonctionnelles et imagerie.

A l'exclusion des protéines S100 bêta et de l'allantoïne urinaires, les marqueurs biologiques s'obtiennent tous par dosage sanguin : Interleukines-6, EPO, Activin A, Brain-type creatine kinase, BNP, index de masse plaquettaire et les globules rouges nucléés (27–29).

L'analyse statistique de la variabilité de paramètres physiologiques simples (fréquence cardiaque, rythme respiratoire, pression artérielle) ainsi que de leur corrélation avec l'oxygénation cérébrale sont prometteurs dans ce domaine. Ils traduiraient les perturbations neuro-végétatives consécutives à l'hémorragie cérébrale (30,31).

L'absence de certains patterns typique à l'EEG (cycle veille-sommeil) ou la présence de certaines anomalies dans l'organisation spatiale électro-encéphalographique pourraient être corrélée au risque de HIVS (32).

La grande vulnérabilité sur le plan hémodynamique du prématuré évoqué plus haut impose un monitoring plus direct de la perfusion et de l'oxygénation cérébrale. Cela apparaît comme le préalable indispensable à l'ajustement des mesures de neuroprotection générale (prise en charge hémodynamique, respiratoire et métabolique) et au développement de stratégies neuroprotectrices spécifiques. Il peut s'agir de généraliser l'utilisation du débit sanguin dans la veine cave supérieure à l'échographie cardiaque comme indicateur prioritaire du débit sanguin systémique affranchi de l'influence du vol systémique en cas de persistance du canal artériel. Il peut également être utile d'intégrer des marqueurs de perfusion périphérique (index de perfusion périphérique tiré de l'analyse du signal de la SpO<sub>2</sub>) et superficielle (flux laser-doppler) (33).

La NIRS (Near-Infrared Spectroscopy ou spectroscopie dans le proche infra-rouge) est une technique non invasive émergente capable d'appréhender l'oxygénation cérébrale (index d'oxygénation cérébrale régionale, TOI) et d'approcher l'extraction d'oxygène (FEO, fraction d'extraction d'oxygène). L'évaluation du débit sanguin cérébral par l'étude du flux doppler de la veine cérébrale semble moins intéressante (9,34).

L'IRM s'est imposée comme une technique d'évaluation de l'intégrité anatomique, des connexions microstructurales et des performances fonctionnelles. Elle pourrait participer au suivi du développement cérébral et neurologique, à l'optimisation des stratégies de neuroprotection et aider à la formulation d'un pronostic (35). La séquence IRM par contraste de phase, PC-MRI, est une technique d'analyse des flux du liquide cérébro-spinal (LCS). Les hydrocéphalies post-HIV font intervenir des troubles de la sécrétion, de la circulation et de la résorption du LCS dont le PC-MRI offre une modalité d'analyse particulièrement intéressante. Cette technique pourrait être un sérieux candidat pour le suivi de ces hydrocéphalies et de l'établissement de leur pronostic (36) (37).



**Figure 6 : Exemple d'analyse obtenue par PC-MRI. Tiré de (37).**

## **1.2. Objectif de l'étude**

Il existe une certaine disparité dans l'incidence et la sévérité des HIVS au sein de systèmes de soins comparables. Cette variabilité s'explique par les polymorphismes génétiques mais aussi par la variabilité des pratiques.

L'objectif de notre étude rétrospective est d'identifier les facteurs de risques perinataux d'hémorragie intra-ventriculaire sévère et d'en quantifier l'influence chez les prématurés de moins de 30 SA au cours de leur hospitalisation dans le service de réanimation néonatale du CHU Amiens-Picardie.

## 2. MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle dans le service de réanimation néonatale et pédiatrique du CHU Amiens entre le 1<sup>er</sup> Octobre 2014 et le 31 Mars 2017.

Elle incluait tous les prématurés de moins de 30 SA admis dans le service durant cette période. Les prématurés atteints d'une malformation sévère n'étaient pas inclus dans l'étude.

Cette étude consistait à comparer les caractéristiques cliniques et paracliniques des prématurés inclus. L'HIVS était définie par une hémorragie intra-ventriculaire de grade 3 ou 4 selon la classification de Papile (6) à l'échographie transfontanellaire. L'âge au diagnostic était également relevé. Pour les cas d'HIV 4 issue de l'extension d'une HIV 3, l'âge pris en compte était celui de la découverte de l'HIV de grade 3 initiale.

Les caractéristiques périnatales suivantes ont été recueillies :

- Terme de naissance (TN) : basé sur la datation échographique précoce,
- Poids de naissance (PN),
- Retard de croissance intra-utérin (RCIU) : défini par un poids de naissance inférieur au 10ème percentile sur les courbes morphométriques d'AUDIPOG 2008,
- Sexe du nouveau-né,

Les caractéristiques suivantes de la grossesse ont été recueillies :

- Grossesse multiple,
- Exposition à une corticothérapie anténatale complète : définie par l'administration de deux doses de bétaméthasone à 24 heures d'intervalle chez la mère,
- Cure de sulfate de Magnésium maternel en pre-partum,
- Pathologie vasculaire obstétricale : hypertension artérielle gravidique sévère, préclampsie, Eclampsie, HELLP syndrome,
- Complication hémorragique obstétricale anténatale ou per-natale : décollement placentaire, hémorragie par anomalie d'insertion placentaire, hématome rétro-placentaire,
- Chorioamniotite : diagnostic de chorioamniotite retenue par l'équipe obstétricale et présence soit d'un syndrome infectieux maternel soit d'une bactériologie pathologique (urinaire, vaginale ou amniotique) soit d'un liquide amniotique fétide,

- Oligo-anamnios : diagnostic d'oligoamnios ou d'anamnios aux échographies obstétricales.

Les caractéristiques suivantes de la naissance ont été recueillies :

- Naissance outborn : naissance en dehors du CHU Amiens-Picardie et transfert dans un second temps,
- Naissance par césarienne,
- Anomalie du rythme cardiaque fœtal (ARCF) : si ralentissements tardifs ou variables avec variabilité nulle, bradycardies avec variabilité nulle, bradycardies sévères persistantes ainsi que toutes ARCF ayant indiquée une extraction en urgence,
- Dystocie : difficultés d'extraction, circulaire serrée du cordon, procidence du cordon,
- Score d'APGAR à une, cinq et dix minutes de vie,
- Score de CRIB 2 (Clinical Risk Index for Babies 2) supérieur à 10,
- Protidémie sur le bilan de naissance strictement inférieure à 40 g/L.

Les caractéristiques suivantes concernant les interventions thérapeutiques des premiers jours de vie ont été recueillies :

- Ventilation mécanique sur sonde endo-trachéale dans les trois premiers jours de vie,
- Administration trachéale de surfactant exogène,
- Première extubation tardive : première extubation après la première semaine de vie (après J7 de vie) ou pas d'extubation possible. Les extubations avec échec rapide (ré-intubation dans les 24h) n'étaient pas prises en compte.
- Traitement par monoxyde d'azote inhalé débuté dans les premières 72h de vie,
- Traitement par catécholamines débuté dans les premières 72h de vie en dehors de l'adrénaline en salle de naissance,
- Canal artériel persistant (CAP) hémodynamiquement significatif : définie par un rapport entre les diamètres de l'oreillette gauche et de l'aorte supérieur à 1.4 ainsi qu'une vitesse moyenne du flux sanguin pulmonaire supérieur à 0.40 m/s avec un flux diastolique dans l'artère pulmonaire gauche supérieur à 20 m/s à l'échographie cardiaque.
- Traitement médicamenteux pour un canal artériel persistant hémodynamiquement significatif : une ou deux cures d'ibuprofène,
- Age post-natal du début de la première cure d'ibuprofène,

- Cure chirurgicale du canal artériel persistant : en cas d'échec de cure d'ibuprofène ou en cas de contre-indication,
- Antibiothérapie prolongée (plus de 72h de traitement ou jusqu'au décès) débutée dans les premières 72h de vie contre une infection néonatale précoce suspectée ou prouvée,
- Traitement antifongique prolongé par fluconazole (plus de 5 jours ou jusqu'au décès), débuté dans les premières 72h contre une candidose invasive suspectée ou prouvée,
- Transfusion produits sanguins labiles : plus d'une transfusion en plasma frais congelé (PFC) ou en plaquette dans les premières 72h de vie pour trouble de l'hémostase.

Les autres principales complications de la prématurité ont également été relevées :

- Dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) modérée ou sévère : définie selon Walsh par un besoin d'assistance ventilatoire ou d'oxygénothérapie d'au moins 30 % persistant à 36 SA d'âge corrigé (38),
- Entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) : stade 2b ou plus de la classification de Bell modifiée (39) ainsi que les ECUN de grade 2a (pas de pneumatose) avec antibiothérapie poursuivie au-delà de 48h.
- Décès pendant le séjour,
- Age post-natal du décès,
- Cause principale du décès.

Les données électro-encéphalographiques (EEG) ont été recueillies. Le recueil portait sur les examens réalisés pendant le séjour en réanimation néonatale du CHU Amiens, ceux réalisées dans les autres services de néonatalogie du CHU Amiens ainsi que ceux réalisés dans les services des hôpitaux de la région lorsqu'ils étaient disponibles. Il était noté l'existence :

- des anomalies mineures persistantes : anomalie à type d'encoches ou pointes frontales, de pointes temporales, d'asymétrie modérée, de dysmaturité modérée lesquelles n'ont pas conduit l'électrophysiologiste à indiquer une surveillance étroite mais qui ont persisté sur plus de un mois ou plus de deux tracés,
- des anomalies majeures : anomalies à type de discontinuité importante, de dysmaturité importante, de désorganisation importante, de grapho-éléments pathologiques

nombreux, de pointes positives rolandiques. Elles étaient transitoires (normalisation ultérieure du tracée EEG) ou persistantes (pas de normalisation du tracée EEG).

L'analyse statistique s'est faite à l'aide du logiciel Statview 5.0. Ont été utilisés :

- l'effectif et le pourcentage pour décrire les variables catégorielles,
- la moyenne et la déviation standard pour décrire les variables quantitatives normales,
- la médiane et les quartiles pour décrire les variables quantitatives non normales,
  
- le test de Chi deux pour comparer les variables catégorielles,
- le test t des séries indépendantes pour comparer les variables quantitatives normales,
- le test U de Mann-Withney non paramétrique pour comparer les variables quantitatives non normales.

Les seuils de significativité étaient choisis à 5 %.

Trois modèles d'analyses multivariées ont été pratiquées. Ils se distinguent par le choix des variables pour quantifier la sévérité de l'atteinte clinique : score de CRIB 2 supérieur à 10 (modèle I), TN et score d'APGAR à 5 minutes (modèle II) et protidémie inférieure à 40 g/L (modèle III). Les autres variables explicatives retenues devaient avoir une significativité statistique dans l'analyse en univarié avec un seuil de p à 0,05. Elles étaient les mêmes dans les trois modèles.

## 3. RESULTATS

### 3.1. Caractéristiques de la population

218 prématurés de moins de 30 SA ont été admis dans le service de réanimation néonatale du CHU Amiens-Picardie entre le 1<sup>er</sup> Octobre 2014 et le 31 Mars 2017. Un seul prématuré de 28 SA n'a pas été inclus du fait d'un syndrome poly-malformatif sévère. Un prématuré de 25 SA +1 était décédé à 2 heures de vie et n'a pas été examinée par échographie transfontanellaire.

Au total, 216 prématurés nés entre 23 SA + 3 jours et 29 SA + 6 jours et à un poids entre 360 g et 1650 g ont été comparés. Une HIVS avait été retrouvée pour 59 (27%) d'entre eux. L'incidence était ramenée à 19.2 % chez les survivants. La survenue de l'HIVS était constatée entre J0 et J50 de vie dont 75 % avant J11 de vie. Le pic de diagnostic de HIV était à 3 jours de vie (Figure 7). Six prématurés ont nécessité une dérivation ventriculaire pour hydrocéphalie évolutive post-HIV.

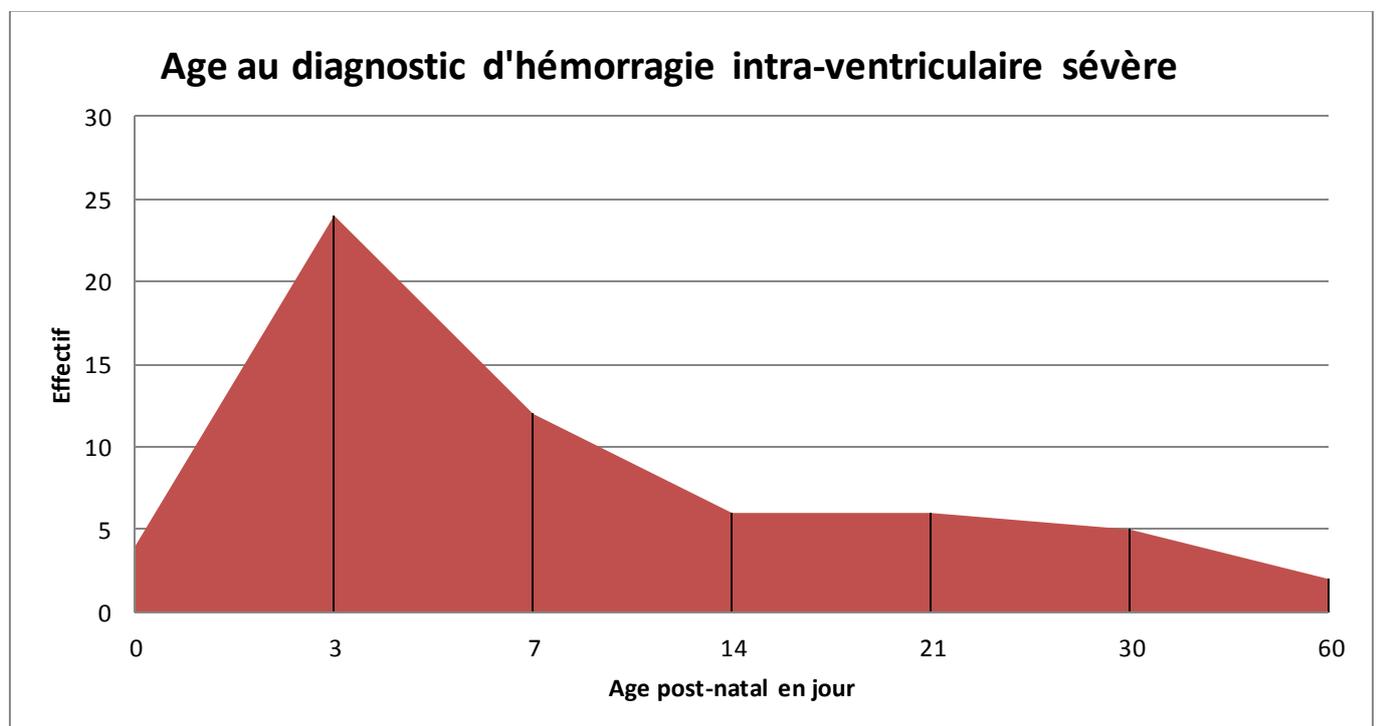


Figure 7.

Concernant les 217 prématurés sur cette période, près d'un quart était outborn. Le taux de couverture par une corticothérapie anténatale était de 71 % et seulement de 24 % pour la couverture par le sulfate de magnésium sur ces deux années et demi. Quarante-huit pourcent de la population étaient nées par césarienne, 55 % ont été traité pour une infection néonatale bactérienne précoce dont un tiers avec contexte de chorioamniotite. La plupart a été intubé, ventilé et traité par surfactant exogène naturel dès la salle de naissance.

Tous les patients avec CAP hémodynamiquement significatif sauf un ont été traités soit 118 patients sur 214 (55%), trois par chirurgie de première intention pour contre-indication médicamenteuse et 115 par ibuprofène de première intention. Le patient non traité était porteur d'une HIVS. Deux prématurés décédés dans les premières heures de vie dont un avec HIVS n'ont pas été évalués sur le plan du canal artériel. Le traitement médicamenteux avait été débuté dans la quasi-totalité des cas dans les premières 48 h de vie.

La mortalité globale était de 25 % soit 55 patients : 30 sont décédés dans un contexte de défaillance multi-viscérale, 9 dans un contexte de limitation des thérapeutiques actives décidés après concertation multi-disciplinaire, 2 par arrêt cardio-respiratoire brutal, 1 au cours d'un pneumothorax, 2 après hémorragie pulmonaire massive, 5 au cours d'une ECUN sévère, 2 sur choc septique et 1 en post-opératoire de chirurgie du CAP.

Les tableaux 1a et 1b ci-dessous résument les caractéristiques cliniques et paracliniques de ces 217 prématurés.

**Tableau 1a : Caractéristiques de la grossesse, de l'accouchement et de la naissance (n = 217)**

	Médiane (IQR) ou Pourcentage		Médiane (IQR) ou Pourcentage
<b>Sexe masculin</b>	<b>55,7 %</b>	<b>Oligo-Anamnios</b>	<b>10 %</b>
<b>Terme de naissance (SA)</b>	<b>27,1 (26,0 - 29,0)</b>	<b>Césarienne</b>	<b>48 %</b>
<b>Poids de naissance (g)</b>	<b>920 (743 - 1164)</b>	<b>ARCF</b>	<b>23 %</b>
<b>RCIU</b>	<b>23 %</b>	<b>Dystocie</b>	<b>11 %</b>
<b>Gémellarité</b>	<b>30 %</b>	<b>APGAR à 1 min</b>	<b>7 (3 à 9)</b>
<b>Naissance outborn</b>	<b>24 %</b>	<b>APGAR à 5 min</b>	<b>8 (5,2 à 10)</b>
<b>Corticothérapie anténatale</b>	<b>71 %</b>	<b>APGAR à 10 min</b>	<b>9 (8 à 10)</b>
<b>Sulfate de magnésium §</b>	<b>24 %</b>	<b>Protidémie &lt; 40 g/L</b>	<b>60 %</b>
<b>Pathologie vasculaire §</b>	<b>19 %</b>	<b>CRIB 2 &gt; 10</b>	<b>42 %</b>
<b>Complication hémorragique §</b>	<b>23 %</b>	<b>Intubation trachéale</b>	<b>92 %</b>
<b>Chorioamniotite</b>	<b>23 %</b>	<b>Surfactant</b>	<b>94 %</b>

RCIU : retard de croissance intra-utérin § : maternelle ou obstétricale  
ARCF : anomalie du rythme cardiaque fœtale

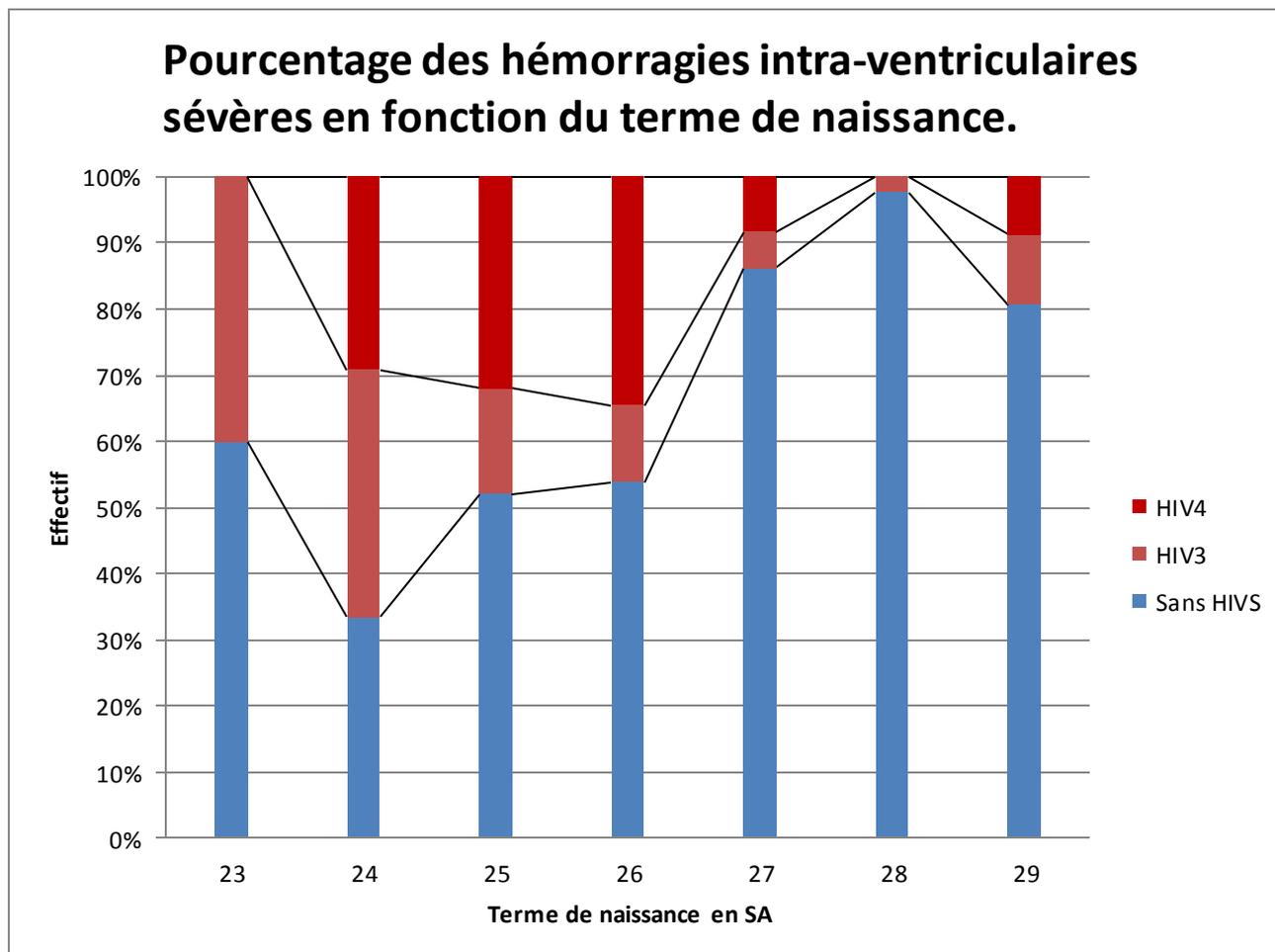
**Tableau 1b : interventions thérapeutiques des premiers jours de vie et caractéristiques de l'évolution.**

	Médiane (IQR) ou Pourcentage		Médiane (IQR) ou Pourcentage
<b>1<sup>er</sup> extubation tardive (&gt;J7) ou pas d'extubation.</b>	<b>40 %</b>	<b>HIVS</b>	<b>27 %</b>
<b>Monoxyde d'azote inhalé</b>	<b>25 %</b>	<b>HIV grade 3</b>	<b>12 %</b>
<b>Catécholamines</b>	<b>65 %</b>	<b>HIV grade 4</b>	<b>15 %</b>
<b>CAP hémodynamiquement significatif</b>	<b>59 %</b>	<b>Age au diagnostic d'HIVS</b>	<b>4 (2 - 11)</b>
<b>Age au traitement médical du CAP</b>	<b>1 (0 - 1)</b>	<b>Anomalie mineur persistante à l'EEG</b>	<b>8 %</b>
<b>Traitement pour infection bactérienne néonatal précoce</b>	<b>55 %</b>	<b>Anomalie majeur transitoire à l'EEG</b>	<b>7 %</b>
<b>Traitement par fluconazole</b>	<b>46 %</b>	<b>Anomalie majeur persistante à l'EEG</b>	<b>20 %</b>
<b>Transfusion plaquettaire ou PFC &gt; 1 entre J0-J3</b>	<b>30 %</b>	<b>Décès</b>	<b>25 %</b>
<b>DBP modérée-sévère</b>	<b>16 %</b>	<b>Age au Décès (j)</b>	<b>15,5 (4 - 34)</b>
<b>ECUN grade 2a ou plus</b>	<b>22 %</b>		

CAP : Canal artériel persistant EEG : Electro-encéphalogramme HIVS : Hémorragie intra-ventriculaires sévère  
DBP : Dysplasie broncho-pulmonaire ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante PFC : Plasma frais congelé

### 3.2. Analyses univariées

Les prématurés étaient d'autant plus souvent concernés par une HIVS que leur terme de naissance (TN) était plus bas (cf. Figure 8) et leur poids de naissance (PN) plus faible. Il y avait plus de prématurés de sexe masculin dans le groupe HIVS, cette différence n'était cependant pas statistiquement significative. Les prématurés avec HIVS étaient plus souvent outborn, issus de grossesse avec complication hémorragique et moins souvent de grossesse avec pathologie vasculaire.



**Figure 8.**

Les autres conditions de grossesse et d'accouchement, en particulier l'exposition à une corticothérapie anténatale complète, à une cure de sulfate de magnésium anténatal et une chorioamniotite sont sans différences statistiquement significatives pour l'HIVS.

Les indices de gravités initiaux étaient plus mauvais chez les prématurés avec HIVS, surtout le CRIB 2 et la protidémie. L'instillation de surfactant et la tentative d'extubation dans la première semaine étaient moins courante chez les prématurés avec HIVS.

Le recours aux catécholamines, au monoxyde d'azote inhalé, à un traitement du CAP hémodynamique significatif, à plus d'une transfusion plaquettaire ou en plasma frais congelé et à un traitement antifongique dans les premiers jours de vie étaient plus fréquents chez les prématurés avec HIVS. La mortalité chez les prématurés avec HIVS était environ trois fois plus élevée qu'en l'absence d'HIVS.

Les détails de ces résultats d'analyses univariées sont disponibles dans les tableaux 2a et 2b.

**Tableau 2a : Comparaison des caractéristiques clinique générale et obstétricales selon la présence ou non d'hémorragie intra-ventriculaire sévère.**

	<b>Sans HIVS</b> <b>157 / 216 (73 %)</b> Médiane (IQR) Moyenne ± DS Pourcentage	<b>Avec HIVS</b> <b>59 / 216 (27 %)</b> Médiane (IQR) Moyenne ± DS Pourcentage	
<b>Sexe Masculin</b>	<b>53 %</b>	<b>63 %</b>	p = 0,22
<b>Terme de naissance (SA)</b>	<b>27,7 ± 1,5</b>	<b>26,2 ± 1,8</b>	p < 0,05*
<b>Poids de Naissance (g)</b>	<b>1010 ± 284</b>	<b>837 ± 226</b>	p < 0,05*
<b>RCIU</b>	<b>24 %</b>	<b>22 %</b>	p = 0,56
<b>Gémellarité</b>	<b>32 %</b>	<b>22 %</b>	p = 0,13
<b>Naissance Outborn</b>	<b>18 %</b>	<b>41 %</b>	p < 0,05
<b>Corticothérapie anténatale complète</b>	<b>73 %</b>	<b>66 %</b>	p = 0,28
<b>Sulfate de magnésium anténatal</b>	<b>25 %</b>	<b>20 %</b>	p = 0,46
<b>Pathologie vasculaire obstétricale</b>	<b>24 %</b>	<b>7 %</b>	p < 0,05
<b>Complication hémorragique obstétricale</b>	<b>21 %</b>	<b>29 %</b>	p < 0,05
<b>Chorioamniotite</b>	<b>24 %</b>	<b>22 %</b>	p = 0,22
<b>Oligo-Anamnios</b>	<b>12 %</b>	<b>5 %</b>	p = 0,13
<b>Césarienne</b>	<b>48 %</b>	<b>47 %</b>	p = 0,9
<b>Anomalie Rythme cardiaque Foetal</b>	<b>25 %</b>	<b>17 %</b>	p = 0,22
<b>Dystocie</b>	<b>9 %</b>	<b>14 %</b>	p = 0,39

\* : test U de Mann-Whitney RCIU : retard de croissance intra-utérin

**Tableau 2b. : Comparaison des caractéristiques de la naissance et des premiers jours de vie selon la présence ou non d'hémorragie intra-ventriculaire sévère.**

	<b>Sans HIVS 157 / 216 (73 %)</b>	<b>Avec HIVS 59 / 216 (27 %)</b>	
	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)	
	Moyenne ± DS	Moyenne ± DS	
	Pourcentage	Pourcentage	
<b>APGAR à 1 min</b>	<b>6,6 ± 3,0</b>	<b>4,6 ± 3,2</b>	p < 0,05*
<b>APGAR à 5 min</b>	<b>7,8 ± 2,6</b>	<b>6,2 ± 2,8</b>	p < 0,05*
<b>APGAR à 10 min</b>	<b>8,7 ± 1,9</b>	<b>7,6 ± 2,4</b>	p < 0,05*
<b>Protidémie &lt; 40 g/L</b>	<b>53 %</b>	<b>74 %</b>	p < 0,05
<b>CRIB 2 &gt; 10</b>	<b>9,1 ± 3,0</b>	<b>12,1 ± 3,8</b>	p < 0,05
<b>Intubation trachéale initiale</b>	<b>91 %</b>	<b>97 %</b>	p = 0,17
<b>Instillation Surfactant</b>	<b>92 %</b>	<b>100 %</b>	p < 0,05
<b>1<sup>er</sup> Extubation tardive (&gt; J7) ou Pas d'Extubation</b>	<b>27 %</b>	<b>68 %</b>	p < 0,05
<b>Monoxyde d'Azote inhalé</b>	<b>17 %</b>	<b>47 %</b>	p < 0,05
<b>Amines Vasopressives</b>	<b>56 %</b>	<b>86 %</b>	p < 0,05
<b>CAP hémodynamiquement significatif</b>	<b>47 %</b>	<b>78 %</b>	p < 0,05
<b>Age post-natal au traitement médical du CAP</b>	<b>0,9 ± 1,1</b>	<b>1,0 ± 1,5</b>	p = 0,63*
<b>Traitement pour Infection Bactérienne Néonatal Précoce</b>	<b>53 %</b>	<b>61 %</b>	p < 0,26
<b>Traitement par fluconazole</b>	<b>39 %</b>	<b>62 %</b>	p < 0,05
<b>Transfusion Plaquettaire ou PFC &gt; 1 entre J0-J3</b>	<b>22 %</b>	<b>54 %</b>	p < 0,05
<b>Anomalie mineur persistante à l'EEG</b>	<b>6 %</b>	<b>13 %</b>	p = 0,11
<b>Anomalie majeur transitoire à l'EEG</b>	<b>39 %</b>	<b>62 %</b>	p = 0,44
<b>Anomalie majeur persistante à l'EEG</b>	<b>7 %</b>	<b>54 %</b>	p < 0,05
<b>Décès</b>	<b>17 %</b>	<b>47 %</b>	p < 0,05
<b>Age post-natal au Décès</b>	<b>20,6 ± 24,6</b>	<b>26,2 ± 25</b>	p = 0,1*

CAP : Canal artériel persistant PFC : Plasma frais congelé \* : test U de Mann-Whitney

Concernant les données EEG (figure 3), seules les anomalies sévères persistantes étaient significativement plus importantes. Les anomalies EEG, lorsqu'elles existaient, étaient décalées par rapport aux images échographiques dans le cas des HIVS détectés après 20 jours et inversement (cf. figure 4).

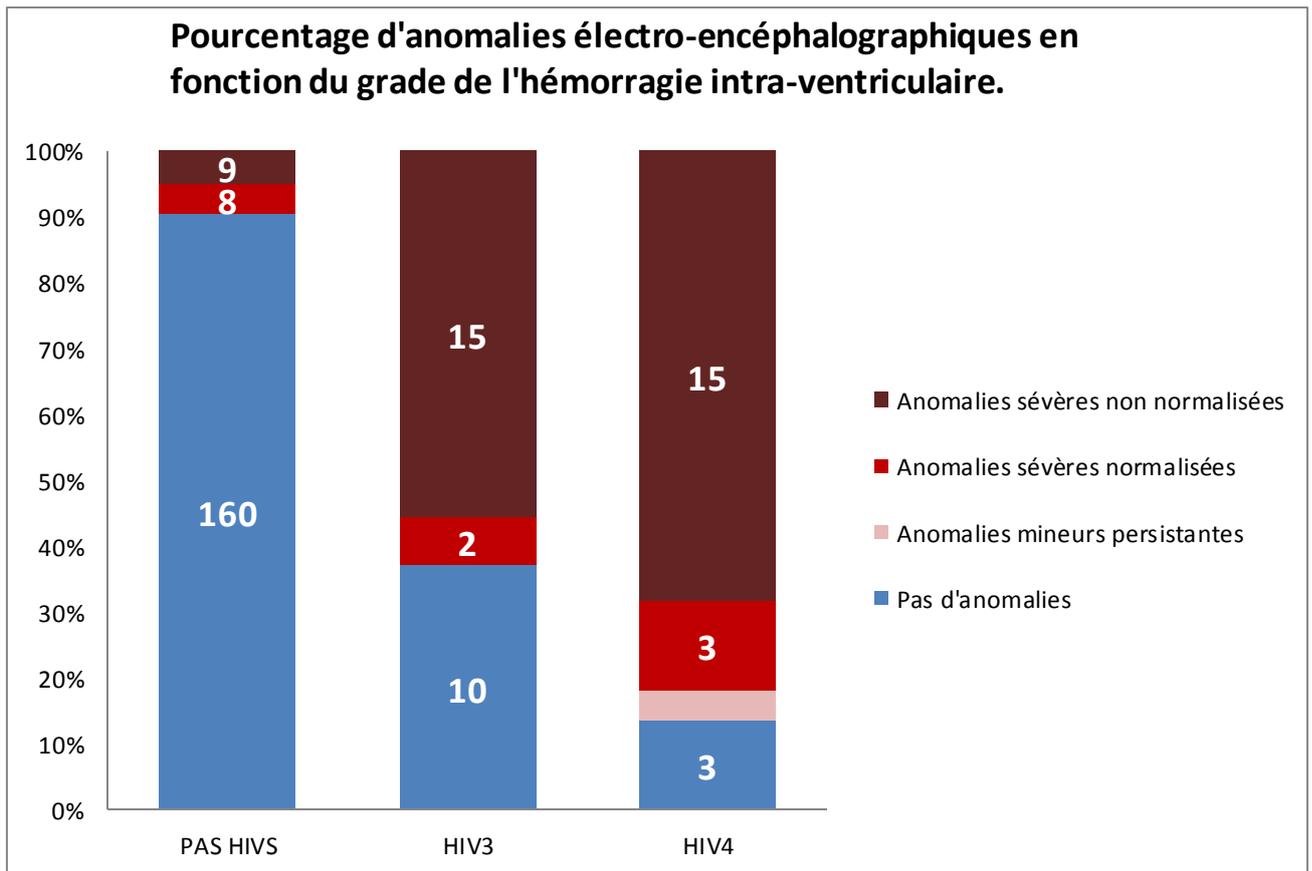


Figure 9.

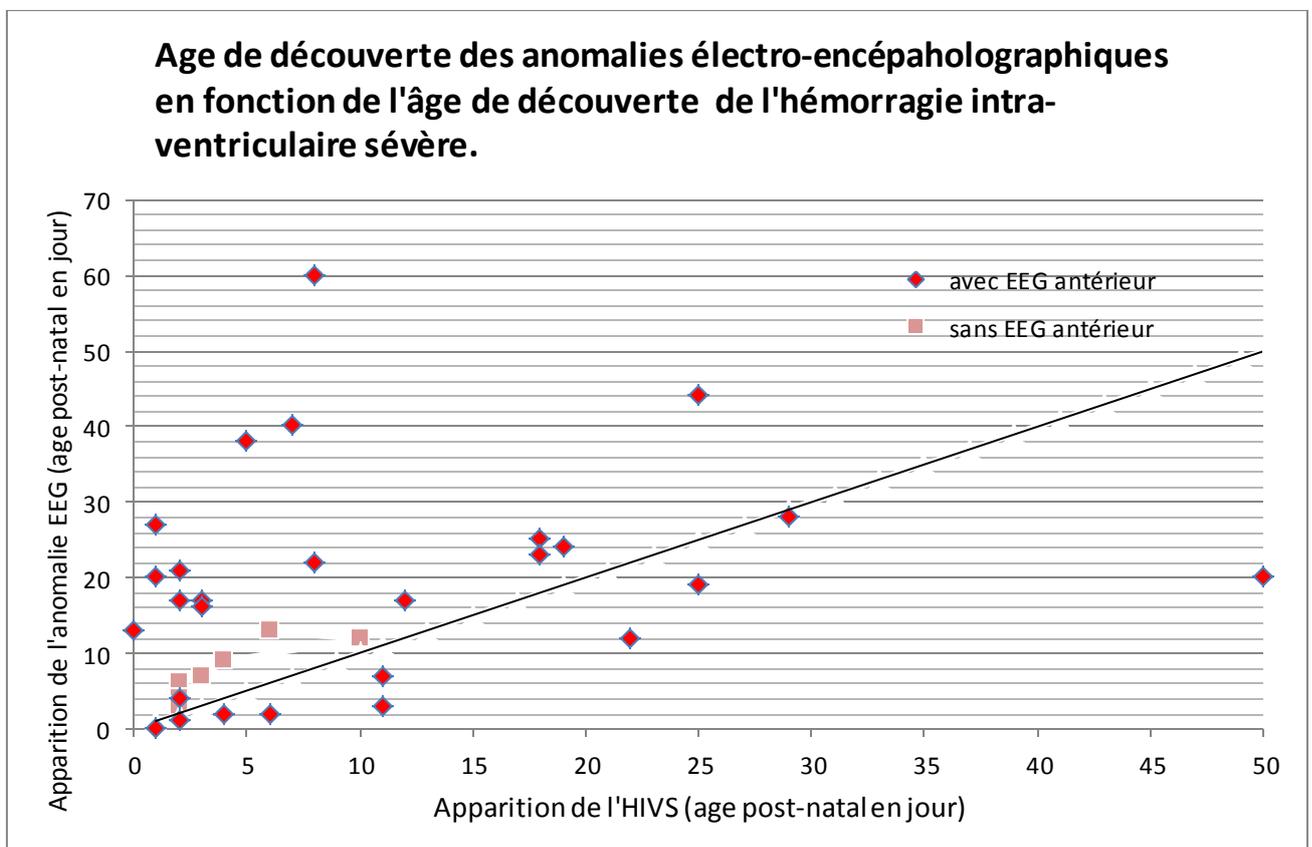


Figure 10.

### 3.3. Analyses multivariées

Les variables explicatives retenues dans l'analyse en multivariée étaient, en plus des trois choisies pour exprimer l'atteinte générale : les pathologies vasculaires obstétricales, les complications hémorragiques obstétricales, la naissance en outborn, le CAP hémodynamiquement significatif, le recours aux amines vasopressives, les transfusions plaquettaires ou en plasma frais congelée et le traitement d'une candidose invasive supposée ou confirmée. Toutes ces variables insérées s'étaient au préalable révélées significatives ( $p < 0,05$ ) au cours de l'analyse univariée.

Les variables exprimant la sévérité clinique restaient statistiquement associés à la survenue d'une HIVS de manière significative ou proche de la significativité. Les facteurs pathologies vasculaires obstétricales et CAP hémodynamiquement significatif se sont révélés comme étant indépendant dans les trois modèles testés alors que le facteur transfusion l'était seulement pour les modèles II et III. La naissance outborn et le traitement antifongique d'une candidose invasive étaient inconstamment significatif dans les trois modèles

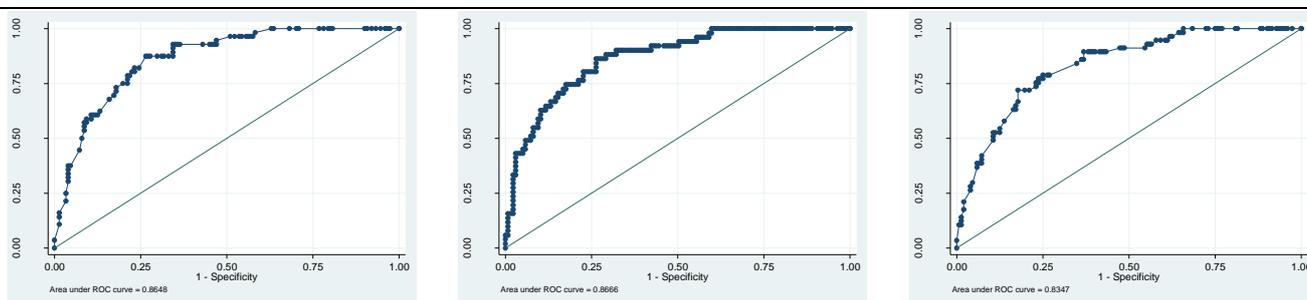
Le tableau 3. ci-dessous détaille les résultats des trois modèles multivariés et la figure 11 montre les courbes ROC correspondant et les valeurs associées de l'aire sous la courbe (AUC) qui sont proches.

**Tableau 3. : Modèles multivarié pour les hémorragies intra-ventriculaires sévères. OR (IC 95%) ; (\*) : p <0.05**

	Modèle I	Modèle II	Modèle III
CRIB 2 > 10	4,6 (2,0 - 10,6)*	-	-
Terme Naissance	-	0,74 (0,57 - 0,96)*	-
APGAR 5 min	-	0,85 (0,73 - 0,98)*	-
Protidémie < 40 g/L	-	-	1.8 (0,8-4.0)
Pathologie vasculaire §	0,2 (0,06 - 0,69)*	0,25 (0,07 - 0,98)*	0,19 (0,05- 0,65)*
Complication hémorragique §	1,7 (0,066 - 4,5)	1,0 (0,35 - 3,0)	1,3 (0,41 - 3,4)
Amines	2,4 (0,88 - 6,8)	2,1 (0,73 - 6,3)	2,0 (0,76 - 5,2)
Outborn	2,0 (0,85 - 4,95)	2,6 (0,96 - 7,0)	2,6 (1,2 - 6,0)*
CAP significatif	2,9 (1,2 - 7,0)*	3,2 (1,2 - 8,7)*	3,9 (1,6 - 9,1)*
Transfusion Pq ou PFC >1	2,2 (0,9 - 5,1)	3,0 (1,2 - 7,2)*	3,6 (1,6 - 8,0)*
Traitement par fluconazole	2,1 (0,98 - 4,7)	2,1 (0,9 - 4,8)	2,2 (1,1 - 4,7)*

§ : obstétricale CAP : canal artériel persistant Pq : plaquettaire PFC : plasma frais congelais

**Figure 11. : courbes ROC des trois modèles d'analyses en multivariée.**



Modèle I : CRIB 2  
AUC : 0.86

Modèle II : TN et APGAR  
AUC : 0.87

Modèle III : Protidémie  
AUC : 0.83

## 4. DISCUSSION

L'objectif de notre étude était d'identifier les facteurs de risque d'HIVS et de quantifier leurs influences par des modèles construits sur une approche d'analyse multivariée. Vingt-trois pourcent de la population de prématurés de notre étude était concernés par la survenue d'une HIVS au cours de l'hospitalisation initiale en néonatalogie. Dans environ trois-quarts de cas, le diagnostic était fait dans les dix premiers jours de vie. Les prématurés atteints d'une HIVS étaient plus jeune de 1,5 (écart-type, 0,24) SA par rapport à ceux qui en étaient préservés. Ils étaient plutôt des garçons, avaient moins souvent bénéficié d'une corticothérapie anténatale complète ou de sulfate de magnésium anténatal mais ces différences n'étaient pas significatives. Dans notre étude actuelle, les pathologies vasculaires obstétricales apparaissent comme étant un facteur protecteur (OR = 0,19 (IC 95 % : 0,05- 0,65) dans les trois modèles multivariés testés (I, II, III).

L'HIVS survenait chez les prématurés les plus sévèrement atteints ; les analyses multivariées ont révélé des associations indépendantes entre HIVS et le canal artériel significatif dans les 3 modèles testés (cf. tableau 3) ainsi que la transfusion par produits sanguins labiles (PFC, concentrés plaquettaires) dans les modèles (I, II) et le traitement par fluconazole (triflucan®) prescrit pour lutter contre les infections fongiques néonatales (modèle III). La naissance dans les maternités hors CHU pour les prématurés de très faible poids de naissance s'est révélée comme facteur de risque indépendant de HIVS dans le modèle III (tableau 3).

L'incidence des HIVS dans notre population était élevée. Elle est de l'ordre de 10 à 15 % dans des études américaines récentes qui incluaient des prématurés de moins de 1 500 grammes (22,40,41) et de moins de 10 % chez prématurés de moins de 32 SA (42). Dans l'étude EPIPAGE 2 (1), une HIVS était relevée chez 8,8 % des survivants de moins de 30 SA (la mortalité étant de 33 %) alors qu'elles concernent 19,2 % des survivants dans notre étude (mais avec une mortalité de 25 %). Ici, un des biais possibles serait lié au recrutement de notre service puisque y sont transférés les prématurés les plus sévères (moins de 26 SA et les moins de 28 SA les plus instables) du second centre de niveau 3 de la région.

#### **4.1. Choix des variables pour représenter la sévérité de l'atteinte clinique initiale**

De nombreuses études antérieures ont mis l'accent sur l'implication de conditions périnatales défavorables dans la survenue des HIVS (22,43–45). Nous nous sommes donc particulièrement intéressés à cette période en choisissant les indices de gravité les plus efficaces pour caractériser la sévérité globale de l'état du prématuré. Cette étape a été importante pour mieux dégager des facteurs de risque indépendants de HIVS. Nous avons pour cela utilisé principalement trois marqueurs de gravité clinique bien validés chez le nouveau-né : le CRIB2, le terme de naissance (TN) associé au le score d'Apgar à 5 min, et la protidémie sur le premier bilan sanguin réalisé à l'admission dans le service. Le CRIB 2 est un index de mortalité néonatale qui intègre la contribution du TN, du PN, de l'excès de base et celle de la température corporelle à la fin de la prise en charge en salle de naissance. Son intérêt dans l'évaluation du risque de la morbidité chez le nouveau-né est également bien établi (46). Pour notre travail, nous avons choisi un seuil de CRIB2 >10 qui a montré la meilleure discrimination par rapport aux statuts de HIVS après analyse préliminaire des données de notre étude.

Nous avons également utilisé l'association du score d'APGAR avec le TN. Le score d'APGAR est un score subjectif mais plusieurs études décrivent son intérêt dans les HIVS (22,47). Les plus grands prématurés sont, de manière consensuelle, intrinsèquement les prématurés les plus fragiles et les plus exposés aux complications néonatales (1). La population étudiée décrit bien cette incidence croissante de l'HIVS entre 24 SA et 28 SA. Nous signalons toutefois que les populations extrêmes, 23 SA et 29 SA, ne s'inscrivent pas dans cette tendance. Les premières sont caractérisées, dans notre étude, par une mortalité précoce élevée et un petit effectif (deux des trois enfants de 23 SA sans HIVS étant décédés dans les trois premiers jours de vie), ce qui suffit à expliquer cette particularité. Pour les 29 SA, terme de naissance le plus représenté et caractérisé surtout par une meilleur survie et des interventions post-natales moindres (ventilation invasive, instillation de surfactant, traitement de CAP et traitement antifongique probabiliste notamment), cette tendance ne nous paraît pas représentative. Néanmoins, dans EPIPAGE 2 aussi, l'incidence d'HIVS chez les survivant de 29 SA était plus haute que chez les prématurés de 28 SA (5 % contre 4 %).

Une protidémie initiale basse (moins de 40 g/L) était le troisième paramètre utilisé. Il a l'avantage d'être objectif et de toujours être disponible. Son utilisation repose sur deux études

récentes de Iacobelli et al. de l'équipe de Jean-Bernard Gouyon. Dans ces 2 études, la protidémie initiale a montré des performances meilleures que les score de gravité classiques (CRIB, SNAPPE) pour la prévision du pronostic de la morbi-mortalité (48) ; elle a également montré une bonne corrélation avec le risque de lésions neurologiques sévères ou de mortalité chez le prématuré (49). L'association significative démontrée en analyse univariée entre une protidémie initiale basse et la survenue de HIVS n'était plus retrouvée lorsque les facteurs représentant les atteintes vasculaires placentaires étaient insérés dans le modèle III. Ceci suggère probablement l'existence des liens complexes entre ces facteurs pour lesquels nous ne disposons pas d'explication précise à l'heure actuelle.

## **4.2. HIVS et pathologies vasculaires obstétricales**

Les contextes de naissances prématurées peuvent être classifiés schématiquement dans trois grands cadres. Une naissance prématurée peut être provoquée lors de l'aggravation d'une pathologie vasculaire obstétricale ; elle peut également s'imposer de manière plus ou moins aigue au cours d'une complication hémorragique maternelle ou en présence d'une chorioamniotite. La naissance au cours d'une pathologie vasculaire obstétricale pourrait apparaître comme le cadre le moins défavorable dans la mesure où le suivi de la femme enceinte et le mode d'évolution de la grossesse peuvent parfois laisser le temps et l'opportunité pour mettre en place des stratégies de prévention (p.ex, corticothérapie anténatale, sulfate de magnésium,...) et pour optimiser les conditions de naissances (p.ex, prévenir les pédiatres, apprêter le surfactant,..). L'effet protecteur associé aux pathologies vasculaires placentaires dans notre étude pourrait n'être qu'apparent, dans ce sens que celles-ci pourraient être moins sévère que d'autres conditions moins favorables ou plus graves comme les hémorragies obstétricales ou les complications infectieuses. Plusieurs de ces facteurs intercurrents peuvent cependant coexister. Chevalier et al. en 2017 sur la cohorte d'EPIPAGE 2 retrouvait un risque bien plus important d'HIVS en cas de décollement placentaire qu'en cas de pathologies vasculaires. Les pathologies vasculaires étaient cependant elles-mêmes un facteur de risque (25) de HIV. Catov et al. en 2017 après avoir analysé 4317 placenta au cours de naissances prématurés retrouvait un risque d'HIV plus important (tous grades confondus) lorsqu'il existait des stigmates de malperfusion placentaire alors que la présence de lésions inflammatoires n'avaient pas d'impact négatif (50).

Seule l'étude de Shankaran et al. en 2014 retrouvait un effet protecteur de la prééclampsie sur les HIV de grade 2 à 4 (51). Cette étude rétrospective portait sur 12 022 prématurés pesant entre 500 et 1250 g. Dans cette étude, la pré-éclampsie avait un OR de 0.52 (IC 95 % : 0.35 – 0.76) dans une analyse multivariée intégrant notamment la présence d'une chorioamniotite.

Dans notre étude, les prématurés issus de grossesse avec pathologies vasculaires avaient bénéficié du même taux de couverture par corticothérapie anténatale complète et avaient plus souvent un RCIU que les autres. Ils avaient moins fréquemment une protidémie inférieure à 40 g/L. Aucune donnée dans la littérature ne nous a permis d'étayer cette relation. Elle pourrait aussi bien être du fait des pathologies vasculaires elles-mêmes ou être liée à la mise en place de traitements médicamenteux divers chez la mère.

### **4.3. HIVS et canal artériel persistant**

Le CAP entraîne un hyper-débit pulmonaire et un bas-débit systémique. Il est bien établi que ces perturbations hémodynamiques sont responsables d'une morbi-mortalité élevée à court terme (43,52–54). Aucun résultat d'études n'a cependant démontré le bénéfice de la fermeture du CAP sur le devenir neuro-développemental à long terme (55). Par ailleurs, il est largement admis que les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase utilisés pour le traitement spécifique du CAP peuvent perturber de manière variable le débit sanguin cérébral (55) et inhiber la libération d'agents neuroprotecteurs (11). L'utilisation non ciblée des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase dans le traitement du CAP hémodynamiquement significatif pourrait en partie expliquer cette situation de manque de bénéfice dans la neuroprotection du prématuré. Dans le même temps, une attitude conservatrice du CAP qui ne vise qu'à limiter les effets pulmonaires du shunt ductal (restriction hydrique et optimisation de la ventilation invasive) est en train de se généraliser sans pour autant être associée à une augmentation de l'incidence des HIVS (56–59).

Dans notre étude, la significativité hémodynamique était systématiquement évaluée et le traitement était ciblé, précoce et quasi-exhaustif. Nous avons trouvé une relation forte et indépendante entre un CAP hémodynamiquement significatif et la survenue d'HIVS dans notre population.

#### **4.4. HIVS et traitement par catécholamines**

Les études qui se sont intéressées à l'impact des troubles hémodynamiques sur l'HIVS l'ont fait, comme nous, de manière rétrospective en assimilant le terme « traitement par catécholamines » à l'existence de désordres circulatoires (22,47,60,61). Le recours aux catécholamines s'était relevé comme facteur de risque d'HIVS. Lorsque la pression artérielle était étudiée, elle était mieux corrélée au risque d'HIVS. Une des rares études prospectives portant sur ce sujet est celle de Vesouli en 2016 (62). Elle étudiait l'effet de la dopamine sur la pression artérielle moyenne chez des prématurés de moins de 28 SA. Les meilleurs répondeurs (+10 mmHg de pression artérielle après 3 h de traitement) développaient moins souvent d'HIVS et les bons répondeurs (pression artérielle atteinte du fait du traitement correspondant au terme de naissance en SA) développaient moins de HIV que les mauvais répondeurs. Durmeyer et al dans EPIPAGE 2 décrivait de manière rétrospective une morbidité moindre (dont HIV) lorsqu'un traitement était mis en place pour les hypotensions artérielles des trois premiers jours de vie (63). Ces données suggèrent que l'augmentation du risque d'HIVS serait plutôt liée aux troubles hémodynamiques eux-mêmes qu'aux effets adverses des amines vasopressives comme pourrait le faire craindre la complexité du monitoring et de la gestion des traitements hémodynamiques chez le grand prématuré (64). L'absence de relation indépendante entre HIVS et amines vasopressives dans notre étude irait plutôt dans le sens d'une responsabilité propre des troubles hémodynamiques.

#### **4.5. HIVS et Transfusion plaquettaire et/ou PFC**

L'implication des troubles de l'hémostase dans l'HIV et les indications transfusionnelles sont mal connues. Les études dans la littérature à ce sujet sont très peu nombreuses. Kupperma et al en 2013 dans sa revue de la littérature n'a pu qu'encourager à s'intéresser à cette problématique afin d'envisager de nouvelles thérapeutiques pour améliorer la morbidité néonatale liée aux HIVS(16). Piotrowski et al. en 2010 retrouvait un taux de facteur VII et de plaquettes dans les premiers jours de vie plus bas chez les prématurés avec HIVS. Dans une étude sur 325 sujets Brunner et al. en 2013 décrivait plus d'HIV en cas de traitement par ibuprofène pour CAP lorsqu'il existait une thrombopénie associée. Par contre, Baer et al. en 2011 sur une étude avec un plus grand effectif (417 de sujets) n'avait pas ce résultat (65,66).

Ce dernier alertait sur le risque lié à la transfusion elle-même (transfusion de concentré globulaire) dans le développement d'une HIVS par l'à-coup hémodynamique qu'elle provoque.

Dans notre étude, l'analyse des caractéristiques des hématologiques n'étant pas encore terminée, nous ne pouvons pas conclure sur la nature de la relation entre des transfusions multiples en plaquettes ou en PFC et la survenue d'HIVS.

#### **4.6. Limites**

La limite principale de cette étude est inhérente à son caractère rétrospectif qui ne permet que de dégager des associations entre les facteurs identifiés et non pas de présager des liens de causalité. Nous n'avons pas eu l'opportunité d'étudier le rôle des troubles métaboliques (dysnatrémie et hyperglycémie prolongée notamment) qui pourraient modifier le risque de survenue des HIVS (1,67) ni l'effet de la sédo-analgésie. Les données dans notre étude sur le sulfate de magnésium anténatal pourraient souffrir d'un recueil non exhaustif. L'absence de significativité statistique pour la différence d'exposition à une corticothérapie anténatale complète est probablement due à un manque de puissance, l'implication de ce facteur étant assez bien établie (21–23,25,68). Notre étude s'étant focalisé sur les facteurs périnataux, elle pourrait moins bien rendre compte des HIVS survenues tardivement. Dans les modèles testés, l'aire sous la courbe ROC montrait au mieux une capacité de prédiction de 87%, ce qui sous-entend qu'il existe d'autres facteurs non pris en compte dans notre étude et pour pourrait expliquer les 13% restant. C'est un message d'encouragement pour approfondir la connaissance de la physiopathologie des HIVS pour obtenir des meilleurs de prédiction. La validation des modèles par un échantillon de sujets indépendants (c.à.d. des patients qui n'ont pas participé à la construction des modèles) reste une étape indispensable pour démontrer la robustesse des conclusions obtenues.

## 5. CONCLUSION

L'hémorragie intra-ventriculaire sévère est une complication fréquente et redoutable chez le grand prématuré. Les mécanismes physiopathologiques n'étant pas totalement élucidés et les possibilités thérapeutiques étant limitées (63), la prévention basée sur une bonne connaissance des facteurs de risque reste un axe principal pour le contrôle de cette entité pathologique. Celui-ci repose actuellement sur la généralisation de la couverture par corticothérapie anténatale et sur d'autres moyens comme le sulfate de magnésium anténatal. Bien que le risque de HIVS soit plus prononcé chez les prématurés les plus fragiles, des facteurs indépendants de la **prématurité** ont été identifiés dans notre étude actuelle. Parmi les résultats non attendus, les **pathologies vasculaires obstétricales** comme la prééclampsie apparaissent dans une association protectrice par rapport à HIVS. Des analyses plus poussées impliquant la collaboration des spécialités obstétricales et biologiques seront nécessaires pour comprendre la signification de cette association. La **sévérité de l'état de l'enfant** dans les premières heures de vie reste un élément déterminant dans le risque de survenue de HIV. L'optimisation de la prise en charge du **canal artériel** du prématuré devrait être fixée en prenant en compte les caractéristiques particulières de chaque prématuré. Les stratégies personnalisées autour de ce problème devront se poursuivre à la lumière des résultats des études randomisées en cours sur le devenir à long terme, notamment le devenir neurologique. La prise en charge active des troubles hémodynamiques à la phase initiale chez le grand prématuré devrait se baser sur une approche de l'hémodynamique s'appuyant sur des évaluations multimodales qui mettent en balance la notion de pression artérielle optimale, la qualité de la perfusion périphérique et le niveau d'oxygénation cérébrale. Les rôles de troubles de l'hémostase et des stratégies transfusionnelles dans les mécanismes des HIVS nécessitent d'être approfondis dans les recherches futures.

## Bibliographie

1. 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.
2. Yamakawa T, Itabashi K, Kusuda S, Neonatal Research Network of Japan. Mortality and morbidity risks vary with birth weight standard deviation score in growth restricted extremely preterm infants. *Early Hum Dev.* 2016 Jan;92:7–11.
3. 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 Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie.* 2013 Feb;20(2):156–63.
4. Manuck TA, Rice MM, Bailit JL, Grobman WA, Reddy UM, Wapner RJ, et al. Preterm neonatal morbidity and mortality by gestational age: a contemporary cohort. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan 7;
5. Patel RM. Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol.* 2016 Feb;33(3):318–28.
6. 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.
7. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 2015 Dec;136(6):1132–43.
8. Disorders of the Nervous System | Clinical Gate [Internet]. [cited 2018 Jan 5]. Available from: <https://clinicalgate.com/disorders-of-the-nervous-system/>
9. Noori S, Seri I. Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015 Aug;20(4):232–7.
10. Stark MJ, Hodyl NA, Belegar V KK, Andersen CC. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016 Mar;101(2):F137-142.
11. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol.* 2008 Dec;35(4):777–792, vii.
12. Perrone S, Tataranno LM, Stazzoni G, Ramenghi L, Buonocore G. Brain susceptibility to oxidative stress in the perinatal period. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2015 Nov;28 Suppl 1:2291–5.
13. Szpecht D, Wiak K, Braszak A, Szymankiewicz M, Gadzinowski J. Role of selected cytokines in the etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2016 Nov;32(11):2097–103.
14. Gram M, Sveinsdottir S, Ruscher K, Hansson SR, Cinthio M, Åkerström B, et al. Hemoglobin induces inflammation after preterm intraventricular hemorrhage by methemoglobin formation. *J Neuroinflammation.* 2013 Aug 6;10:867.
15. Vinukonda G, Dohare P, Arshad A, Zia MT, Panda S, Korumilli R, et al. Hyaluronidase and Hyaluronan Oligosaccharides Promote Neurological Recovery after Intraventricular Hemorrhage. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2016 Jan 20;36(3):872–89.
16. Kuperman AA, Brenner B, Kenet G. Intraventricular hemorrhage in preterm infants and coagulation--ambivalent perspectives? *Thromb Res.* 2013 Jan;131 Suppl 1:S35-38.
17. Ment LR, Ådén U, Bauer CR, Bada HS, Carlo WA, Kaiser JR, et al. Genes and environment in neonatal intraventricular hemorrhage. *Semin Perinatol.* 2015 Dec;39(8):592–603.

18. Ment LR, Adén U, Lin A, Kwon SH, Choi M, Hallman M, et al. Gene-environment interactions in severe intraventricular hemorrhage of preterm neonates. *Pediatr Res*. 2014 Jan;75(1–2):241–50.
19. Szepecht D, Gadzinowski J, Seremak-Mrozikiewicz A, Kurzawińska G, Szymankiewicz M. Role of endothelial nitric oxide synthase and endothelin-1 polymorphism genes with the pathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Sci Rep*. 2017 Feb 13;7:42541.
20. ApplicationFrame [Internet]. Children’s Minnesota. [cited 2018 Jan 5]. Available from: <http://www.childrensmn.org/educationmaterials/childrensmn/article/15353/intraventricular-hemorrhage-in-premature-babies/>
21. Bassan H. Intracranial hemorrhage in the preterm infant: understanding it, preventing it. *Clin Perinatol*. 2009 Dec;36(4):737–762, v.
22. Luque MJ, Tapia JL, Villarroel L, Marshall G, Musante G, Carlo W, et al. A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2014 Jan;34(1):43–8.
23. Afsharkhas L, Khalessi N, Karimi Panah M. Intraventricular Hemorrhage in Term Neonates: Sources, Severity and Outcome. *Iran J Child Neurol*. 2015;9(3):34–9.
24. Petrova A, Mehta R. Magnesium sulfate tocolysis and intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *Indian J Pediatr*. 2012 Jan;79(1):43–7.
25. Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, Delorme P, Kayem G, Durox M, et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 May;216(5):518.e1-518.e12.
26. Periventricular Hemorrhage-Intraventricular Hemorrhage: Background, Pathophysiology, Epidemiology. 2017 Jan 7 [cited 2018 Jan 5]; Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/976654-overview>
27. Sorokin Y, Romero R, Mele L, Iams JD, Peaceman AM, Leveno KJ, et al. Umbilical cord serum interleukin-6, C-reactive protein, and myeloperoxidase concentrations at birth and association with neonatal morbidities and long-term neurodevelopmental outcomes. *Am J Perinatol*. 2014 Sep;31(8):717–26.
28. Cremer M, Roll S, Gräf C, Weimann A, Bühner C, Dame C. Nucleated red blood cells as marker for an increased risk of unfavorable outcome and mortality in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. 2015 Oct;91(10):559–63.
29. Okur N, Buyuktiryaki M, Uras N, Oncel MY, Ertekin O, Canpolat FE, et al. Platelet mass index in very preterm infants: can it be used as a parameter for neonatal morbidities? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2016 Oct;29(19):3218–22.
30. Fairchild KD, Sinkin RA, Davalian F, Blackman AE, Swanson JR, Matsumoto JA, et al. Abnormal heart rate characteristics are associated with abnormal neuroimaging and outcomes in extremely low birth weight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2014 May;34(5):375–9.
31. Huvanandana J, Nguyen C, Thamrin C, Tracy M, Hinder M, McEwan AL. Prediction of intraventricular haemorrhage in preterm infants using time series analysis of blood pressure and respiratory signals. *Sci Rep*. 2017 Apr 24;7:46538.
32. Yang L, Xu W, Yan C-Y. [Background patterns and sleep-wake cycles on amplitude-integrated electroencephalography in preterm infants with periventricular-intraventricular hemorrhage]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi Chin J Contemp Pediatr*. 2016 Oct;18(10):965–70.
33. Ishiguro A. Perfusion monitoring and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. 2017 Apr 28;
34. Stammwitz A, von Siebenthal K, Bucher HU, Wolf M. Can the Assessment of Spontaneous Oscillations by Near Infrared Spectrophotometry Predict Neurological Outcome of Preterm Infants? *Adv Exp Med Biol*. 2016;876:521–31.

35. Benders MJNL, Kersbergen KJ, de Vries LS. Neuroimaging of white matter injury, intraventricular and cerebellar hemorrhage. *Clin Perinatol*. 2014 Mar;41(1):69–82.
36. neurosurgery-5-1079.pdf [Internet]. [cited 2018 Jan 5]. Available from: <https://www.jscimedcentral.com/Neurosurgery/neurosurgery-5-1079.pdf>
37. [cited 2018 Jan 5]. Available from: <http://pe.sfrnet.org/ModuleConsultationPoster/posterDetail.aspx?intIdPoster=3147>
38. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a physiologic definition on bronchopulmonary dysplasia rates. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):1305–11.
39. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr*. 1987 Apr;17(4):213–88.
40. Sheehan JW, Pritchard M, Heyne RJ, Brown LS, Jaleel MA, Engle WD, et al. Severe intraventricular hemorrhage and withdrawal of support in preterm infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2017 Apr;37(4):441–7.
41. Aly H, Hammad TA, Essers J, Wung JT. Is mechanical ventilation associated with intraventricular hemorrhage in preterm infants? *Brain Dev*. 2012 Mar;34(3):201–5.
42. Wei JC, Catalano R, Profit J, Gould JB, Lee HC. Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2016 Mar 24;
43. Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Sparrow SS, Schneider KC, et al. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics*. 2000 Mar;105(3 Pt 1):485–91.
44. Al-Abdi SY, Al-Aamri MA. A Systematic Review and Meta-analysis of the Timing of Early Intraventricular Hemorrhage in Preterm Neonates: Clinical and Research Implications. *J Clin Neonatol*. 2014 Apr;3(2):76–88.
45. Kluckow M. Low systemic blood flow and pathophysiology of the preterm transitional circulation. *Early Hum Dev*. 2005 May;81(5):429–37.
46. 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 Lond Engl*. 1993 Jul 24;342(8865):193–8.
47. Waitz M, Nusser S, Schmid MB, Dreyhaupt J, Reister F, Hummler H. Risk Factors Associated with Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants with  $\leq 28$  Weeks Gestational Age. *Klin Padiatr*. 2016 Sep;228(5):245–50.
48. Iacobelli S, Bonsante F, Quantin C, Robillard P-Y, Binquet C, Gouyon J-B. Total Plasma Protein in Very Preterm Babies: Prognostic Value and Comparison with Illness Severity Scores. *PLOS ONE*. 2013 avr;8(4):e62210.
49. Iacobelli S, Bonsante F, Lacoutière C, Ferdynus C, Cottenet J, Binquet C, et al. Hypoproteinemia on the first day of life and adverse outcome in very preterm infants admitted to the neonatal intensive care unit. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2012 Jul;32(7):520–4.
50. Catov JM, Scifres CM, Caritis SN, Bertolet M, Larkin J, Parks WT. Neonatal outcomes following preterm birth classified according to placental features. *Am J Obstet Gynecol*. 2017 Apr;216(4):411.e1-411.e14.
51. Shankaran S, Lin A, Maller-Kesselman J, Zhang H, O’Shea TM, Bada HS, et al. Maternal race, demography, and health care disparities impact risk for intraventricular hemorrhage in preterm neonates. *J Pediatr*. 2014 May;164(5):1005–1011.e3.
52. Kort EJ. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: An Update on Morbidity and Mortality. *Curr Pediatr Rev*. 2016;12(2):98–105.
53. Rozé J-C, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, et al. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants. *JAMA*. 2015 Jun 23;313(24):2441–8.

54. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013 Nov;98(6):F505-510.
55. Gournay V. [Management of patent ductus arteriosus in preterm infants: An evidence-based approach]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* 2017 Feb;24(2):175–9.
56. Edstedt-Bonamy AK, Johansson S, Milerad J. [Patent ductus arteriosus. A common clinical problem in extremely premature infants]. *Läkartidningen.* 2000 Dec 6;97(49):5756–61.
57. Lokku A, Mirea L, Lee SK, Shah PS, Canadian Neonatal Network. Trends and Outcomes of Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants in Canada. *Am J Perinatol.* 2017 Apr;34(5):441–50.
58. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Meurs KP. Cerebral oxygenation during different treatment strategies for a patent ductus arteriosus. *Neonatology.* 2011;100(3):233–40.
59. Letshwiti JB, Semberova J, Pichova K, Dempsey EM, Franklin OM, Miletin J. A conservative treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 2017 Jan;104:45–9.
60. Rong Z, Liu H, Xia S, Chang L. Risk and protective factors of intraventricular hemorrhage in preterm babies in Wuhan, China. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg.* 2012 Dec;28(12):2077–84.
61. Kidokoro H, Anderson PJ, Doyle LW, Woodward LJ, Neil JJ, Inder TE. Brain Injury and Altered Brain Growth in Preterm Infants: Predictors and Prognosis. *Pediatrics.* 2014 Aug 1;134(2):e444–53.
62. Vesoulis ZA, Ters NE, Foster A, Trivedi SB, Liao SM, Mathur AM. Response to dopamine in prematurity: a biomarker for brain injury? *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2016 Jun;36(6):453–8.
63. Durrmeyer X, Marchand-Martin L, Porcher R, Gascoin G, Roze J-C, Storme L, et al. Abstention or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2017 Nov;102(6):490–6.
64. Su B-H, Lin H-Y, Huang F-K, Tsai M-L, Huang Y-T. Circulatory Management Focusing on Preventing Intraventricular Hemorrhage and Pulmonary Hemorrhage in Preterm Infants. *Pediatr Neonatol.* 2016 Dec 1;57(6):453–62.
65. Brunner B, Hoeck M, Schermer E, Streif W, Kiechl-Kohlendorfer U. Patent ductus arteriosus, low platelets, cyclooxygenase inhibitors, and intraventricular hemorrhage in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr.* 2013 Jul;163(1):23–8.
66. Baer VL, Lambert DK, Henry E, Snow GL, Christensen RD. Red blood cell transfusion of preterm neonates with a Grade 1 intraventricular hemorrhage is associated with extension to a Grade 3 or 4 hemorrhage. *Transfusion (Paris).* 2011 Sep;51(9):1933–9.
67. Dalton J, Dechert RE, Sarkar S. Assessment of association between rapid fluctuations in serum sodium and intraventricular hemorrhage in hypernatremic preterm infants. *Am J Perinatol.* 2015 Jul;32(8):795–802.
68. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000065.

## **ANALYSE INFORMATIONNELLE DES FACTEURS CLINIQUES EVOQUES DANS LA PATHOGENIE DE L'HEMORRAGIE INTRA-VENTRICULAIRE SEVERE DU PREMATURE.**

*(Etude réalisée avec les données du CHU Amiens-Picardie 2014 - 2017)*

**Introduction.** Les hémorragies intra-ventriculaires sévères (HIVS) sont des lésions neurologiques sévères compliquant la grande prématurité. L'objectif de cette étude était d'en identifier facteurs de risque.

**Matériel et méthode.** Les caractéristiques périnatales de 216 prématurés nés avant 30 SA entre octobre 2014 et mars 2017 et admis dans le service de réanimation néonatales du CHU Amiens-Picardie ont été analysées de manière rétrospective.

**Résultats.** 27 % étaient atteints d'une HIVS. Ils avaient des marqueurs de sévérités cliniques moins bons. Dans l'analyse multivariée, les pathologies vasculaires obstétricales avait un OR = 0,19 (IC 95% : 0,05- 0,65), la persistance d'un canal artériel significatif avait un OR = 3,9 (IC 95% : 1.6- 9.1), les besoins de transfusions répétées en plasma frais congelé ou en concentrée plaquettaire avaient un OR = 3,6 (IC 95% : 1,6- 8,0).

**Discussion.** Les pathologies vasculaires obstétricales pourraient être un contexte de naissance moins défavorable que d'autres et une relation inverse avec l'hypoprotidémie pourrait intervenir. Nos résultats confirment l'implication du canal artériel significatif dans la morbidité néonatale à court terme. Les troubles hémodynamiques, lorsqu'ils sont traités par catécholamines, ne semblent pas déterminants.

**Conclusion.** La prise en charge active du canal artériel persistant et l'optimisation de l'hémodynamique du prématuré pourraient contribuer à limiter la survenue des HIVS. D'autres études sont nécessaires pour préciser l'implication des pathologies vasculaires obstétricales et des troubles de l'hémostase.

**Mots-clés :** hémorragie intra-ventriculaire, prématurité, complications obstétricales, infection, canal artériel persistant, catécholamines, transfusion.

## **RISK FACTORS FOR SEVERE INTRAVENTRICULAR HEMORRHAGE IN PRETERM INFANTS.**

*(University hospital of Amiens-Picardie : 2014 – 2017)*

**Objective.** To identify risk factors for severe intraventricular hemorrhage (SIVH) in preterm infants.

**Study design, Patients, Methods.** Retrospectively collected data on pregnancy complications, perinatal factors and treatment of 216 preterm infants born less than 30 weeks of gestation between October 2014 and March 2017 admitted to the tertiary intensive care unit of the university hospital of Amiens-Picardie.

**Results.** The frequency of SIVH was 27 %. Multivariate logistic regression modelling identified patent ductus arteriosus (OR 3.9 (IC 95 % : 1.6 – 9.1)) and multiple transfusion of fresh frozen plasma or platelet concentrate (OR 3.6 (IC 95 % : 1.6 – 8.0)) as independent risk factors. The incidence of SIVH decreased with increasing gestational age and vascular placenta disease. Catecholamine treatment was not different for preterm infants with SIVH.

**Conclusions.** Hemodynamic management and active strategy for control patent ductus arteriosus may decrease the frequency of SIVH. More study are needed to understand impact of vascular placenta diseases and disorders of hemostasis.

**Keywords :** intraventricular hemorrhage, preterm infants, vascular placenta disease, patent ductus arteriosus, catécholamines, transfusion.