



**Inflammation périnatale et devenir
neuro-développemental : dosage de la procalcitonine au
sang du cordon chez les nouveau-nés prématurés < 32
SA et devenir neurologique à 2 ans**

Sonia Fanniere

► **To cite this version:**

Sonia Fanniere. Inflammation périnatale et devenir neuro-développemental : dosage de la procalcitonine au sang du cordon chez les nouveau-nés prématurés < 32 SA et devenir neurologique à 2 ans. Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02088673

HAL Id: dumas-02088673

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02088673>

Submitted on 3 Apr 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.

Inflammation périnatale et devenir neuro-développemental : dosage de la procalcitonine au sang du cordon chez les nouveau-nés prématurés < 32 SA et devenir neurologique à 2 ans.

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 23 Octobre 2018

Par Madame Sonia FANNIERE

Née le 19 février 1990 à Cavaillon (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur MILH Mathieu

Président

Madame le Docteur FAYOL Laurence

Directeur

Monsieur le Docteur (MCU-PH) BUFFAT Christophe

Assesseur

Monsieur le Professeur AGOSTINI Aubert

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiatisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTÉY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000	
MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001	
MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002	
MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003	
M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDA (Grande Bretagne)
2004	
M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005	
M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006	
M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007	
M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAE GHIEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUBE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne	FUENTES Stéphane	<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	GABERT Jean	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GAINNIER Marc	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GARCIA Stéphane	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARIBOLDI Vlad	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GAUDART Jean	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MEYER/DUTOIR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GENTILE Stéphanie	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GERBEAUX Patrick	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GIORGI Roch	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GORINCOUR Guillaume	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GRANEL/REY Brigitte	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANVAL Philippe	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier		OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
 LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
 PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
 LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
 DANIEL Laurent (PU-PH)
 FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
 GARCIA Stéphane (PU-PH)
 XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
 GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
 LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
 MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
 SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
 BRUDER Nicolas (PU-PH)
 KERBAUL François (PU-PH)
 LEONE Marc (PU-PH)
 MARTIN Claude (PU-PH) *Surnombre*
 MICHEL Fabrice (PU-PH)
 MICHELET Pierre (PU-PH)
 VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
 GUYE Maxime (PU-PH)
 MUNDLER Olivier (PU-PH) *Surnombre*
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) *Surnombre*
 GAUDART Jean (PU-PH)
 GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
 VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
 DRANCOURT Michel (PU-PH)
 FENOLLAR Florence (PU-PH)
 FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
 NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
 LA SCOLA Bernard (PU-PH)
 RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
 DUBOURG Grégory (MCU-PH)
 GOURIET Frédérique (MCU-PH)
 NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
 NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
 LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
 DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
 MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
 ENJALBERT Alain (PU-PH) *Surnombre*
 GABERT Jean (PU-PH)
 GUIEU Régis (PU-PH)
 OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
 FROMONOT Julien (MCU-PH)
 MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
 SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
 KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
 LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
 BONELLO Laurent (PU PH)
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)
 CUISSET Thomas (PU-PH)
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
 HABIB Gilbert (PU-PH)
 PAGANELLI Franck (PU-PH)
 THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
 LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) *Surnombre*
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAÏM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
 FAKHRY Nicolas (PU-PH)
 GIOVANNI Antoine (PU-PH)
 LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
 NICOLLAS Richard (PU-PH)
 TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
 L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
 MARY Charles (MCU-PH)
 RANQUE Stéphane (MCU-PH)
 TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
 CHAMBOST Hervé (PU-PH)
 DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
 GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
 MICHEL Gérard (PU-PH)
 MILH Mathieu (PU-PH)
 REYNAUD Rachel (PU-PH)
 SARLES Jacques (PU-PH)
 TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
 FABRE Alexandre (MCU-PH)
 OUDIN Claire (MCU-PH)
 OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
 LANCON Christophe (PU-PH)
 NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
 CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
 CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
 GIRARD Nadine (PU-PH)
 GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
 JACQUIER Alexis (PU-PH)
 MOULIN Guy (PU-PH)
 PANUEL Michel (PU-PH)
 PETIT Philippe (PU-PH)
 VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
 VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
 GERBEAUX Patrick (PU-PH)
 PAPAIZIAN Laurent (PU-PH)
 ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
 LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
 PHAM Thao (PU-PH)
 ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
 FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
 MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
 SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
 VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
 BREGEON Fabienne (PU-PH)
 MEYER/DUTOIR Anne (PU-PH)
 TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
 BONINI Francesca (MCU-PH)
 BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
 DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
 DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
 DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
 GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
 REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
 RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
 STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
 THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
 BARLES Fabrice (PU-PH)
 CHANEZ Pascal (PU-PH)
 CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
 GREILLIER Laurent (PU PH)
 REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
 BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
 VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
 KARSENTY Gilles (PU-PH)
 LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
 ROSSI Dominique (PU-PH)

- Remerciements -

Je voudrais remercier l'ensemble des professeurs, enseignants, médecins et infirmières qui ont participé à ma formation, et plus particulièrement :

Professeur Milh, qui me fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

Professeur Agostini et Docteur Buffat, qui ont gentiment accepté de siéger dans mon jury.

Professeur Tsimaratos, d'avoir été mon tuteur tout au long de mon cursus.

L'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale de la Conception, et plus particulièrement :

Docteur Fayol Laurence, ma directrice de thèse, qui m'a accompagnée et encadrée tout au long de ce travail en m'apportant de nombreux conseils. *C'est avec toi que mon stage en Réanimation néonatale à la Conception a débuté, et je me souviens encore du plaisir que j'ai eu à découvrir ta façon d'exercer la néonatalogie. C'est avec toi que j'ai compris à quel point cette spécialité nécessite précision et rigueur. Je te remercie grandement d'avoir participé à ma formation avec une exigence bienveillante.*

Docteur Lacroze Valérie, pour m'avoir transmis tant de connaissances qui sont indispensables en néonatalogie. *Pour ta rigueur. Pour ton humanité. Et pour m'avoir encouragée.*

Docteur Andres Virginie, *pour ta bonne humeur et sympathie communicantes, pour avoir été un vrai modèle en salle de naissance, et parce que tu m'as énormément aidé à progresser.*

Docteur Desrobert Clothilde, pour m'avoir fait réaliser l'importance de prendre soin de la relation entre les parents et leur enfant. Et pour avoir été un modèle de douceur.

L'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale de la réa ped Nord, et plus particulièrement :

Docteur Hassid Sophie, *parce que c'est avec toi que mon stage à Nord a commencé, et que je me souviens encore comme j'ai aimé que tu chamboules mes quelques certitudes. Et parce que je t'admire énormément et que je suis fière d'avoir travaillé avec toi et d'avoir progressé à tes côtés. Merci de m'avoir soutenue dans mes projets, de m'avoir conseillée et encouragée.*

Docteur Grimaldi Céline, *ton calme et ta gentillesse sont un bonheur au quotidien lorsqu'on travaille avec toi. Et ton écoute aussi.*

Docteur Nicaise Claire, Docteur Thomachot Laurent, Docteur Vialet Renaud, pour m'avoir formée et aidée au cours de mon cursus.

Docteur Tosello Barthélémy, *pour ton aide et pour m'avoir proposé ces formations sur simulateur haute fidélité si précieuses. Et pour m'avoir encouragée et soutenue.*

L'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale de Tahiti, et plus particulièrement :

Docteur Guyot Delphine, *je ne sais comment te remercier et t'exprimer ce que je pense. Tu es une merveilleuse néonatologue et tu m'as transmis plus ce que je n'aurais pu espérer. Je ne peux souhaiter mieux que d'appliquer tes méthodes à ma future pratique. Ton sourire, ta bonne humeur et ta bienveillance font également partie des raisons pour lesquelles tu es un vrai modèle à mes yeux. Un immense merci.*

Docteur Guillet Elodie, *comme Delphine tu as su me transmettre énormément, autant sur le plan professionnel que sur le plan humain. J'espère vivement que l'on aura la chance de se recroiser.*

Docteur Gatti Hélène, *tu es une pédiatre géniale, et je te remercie pour tout ce que tu m'as appris. C'était un bonheur de travailler avec toi.*

L'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale du 16^{ème}, et plus particulièrement Docteur Marquant Emeline, Docteur Raton Alix et Docteur Bevilacqua Clémence.

L'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale de la réa ped Timone, et plus particulièrement :

Docteur Lebel Stéphane et Docteur Arnaud Sophie pour me transmettre tant de connaissances en réanimation cardio-pédiatrique, pour continuer à m'accompagner et m'encourager.

Docteur Clément Ammouche, pour être un vrai modèle de sérénité et de droiture.

L'ensemble de l'équipe médicale et paramédicale du service de Pédiatrie d'Avignon, et plus particulièrement :

Docteur Pons Charlotte et Lamoureux Sylvie, pour m'avoir soutenue, encouragée et encadrée dans mes débuts en pédiatrie générale.

Aux puéricultrices de néonatalogie, qui m'ont accompagnée de près avec les nouveau-nés.

Nasca Laurent, *pour la grande aide que tu m'as apportée à ce travail*

Boucekine Mohamed, *pour ton expertise statistique*

Et puis l'ensemble des personnes qui m'ont aidée, soutenue, écoutée, souri au cours de mes différents stages.

Et enfin, je voudrais remercier tous les nouveau-nés, qui chaque jour me permettent de rester émerveillée par mon travail, et qui me donnent la volonté et la force de l'exercer.

Je voudrais remercier toute ma famille, pour son soutien, sa confiance et son intérêt portés à mon travail.

Papa, la fierté que tu m'accordais a toujours été une force. Tu vis au travers de moi et je te promets d'exercer ce métier en honorant les valeurs que tu m'as transmises.

Maman, tu es un modèle de force d'esprit, d'exigence, de gentillesse, de douceur et d'intelligence. Rien de tout cela n'aurait pu être possible sans ton soutien, ta confiance et ton écoute. Quand je regarde derrière moi, et que je vois tous les choix que j'ai pu faire, je vois à quel point j'ai eu la chance de t'avoir pour me guider et m'aider à réaliser mes rêves.

Paul, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu m'as apporté. Je suis fière et heureuse que tu fasses partie de ma famille. Quelle chance d'avoir ton aide et ton soutien. Je te remercie du fond du cœur pour ta gentillesse hors du commun.

Charlie, je t'admire (secrètement ;)) et j'espère que le futur nous rapprochera plus que géographiquement.

Mamyo, tu es une femme extraordinaire et ta douceur m'inspire chaque jour dans mon travail. Peu de personnes sont aussi riches en qualités que toi, et tu es pourtant la personne la plus humble que je connaisse.

Je voudrais remercier tous mes amis pour le bonheur qu'ils m'apportent, et plus particulièrement

Dianous, ma fidèle amie de toujours, que j'admire énormément, tant de fous rires et d'aventures...

Hugo, avec qui j'ai partagé la joie du concours de P1 et l'externat, qui fait maintenant partie de la famille

Léa, ma bella, ma kette, mon âme sœur de l'externat, coup de foudre en chir dig, on ne s'est plus quittées jusqu'à ce que l'ECN nous sépare. Souviens toi notre stage chez Nallam, et notre long voyage en Inde...Et nos sous-colles avec Shining (oui oui Thomas, c'est bien toi !). Sans vous je n'en serais pas là !

Aurélien & François, mes loulous, mes chatons. Des amis en or, que je ne remercierai jamais assez pour tout ce qu'ils m'apportent. Je rêve d'habiter près de vous à nouveau et je me languis de nos prochaines aventures.

Nouch & Couth, sans qui tout aurait été différent...on passera les détails ;)

Fafa, parce que des coquillards comme toi, il n'y en a pas beaucoup...

Mes « colocsautop » de Tahiti, Papy et Mamy, Rox et Roucky, sans oublier Geo le haricot. Vous me manquez terriblement...

Et puis enfin, ma Juju, sans qui cet internat n'aurait pas eu la même allure ! Tu es géniale et je devrais te le dire plus souvent. Après l'Indonésie, le Brésil... à quand notre prochain voyage ?

Je voudrais remercier tous mes co-internes, pour avoir rendu cet internat aussi riche en fous rires, rencontres et solidarité, et plus particulièrement

Ma kaka

Chapoux, la grande Charlotte (ahah) et AG

Marie, mon endoc préférée

Marine, ma frite préférée

Julie, ma généticienne préférée

Juliette, ma lab préférée

Mes tahitiens, Marion, Pauline et Axel

Chloé, ma cardio préférée

Et puis, Vic & Bertille

Sophie, Camille, Henri, Christophe, Quentin & Junior

Sans oublier Lapoule

Et puis mention spéciale à Audrey, Pierre & Caro de l'amouuuuuur ;) pour m'avoir soutenue dans ces derniers moments de rédaction !

Et enfin, last but not least, Luke, my sun, I'm so grateful to have you and thankful for your support. You mean the world to me.

I. INTRODUCTION.....	3
A. <u>Généralités au sujet de la prématurité.....</u>	4
B. <u>Devenir neuro-développemental et prématurité.....</u>	7
a. Généralités	
b. Evaluation	
1. Réseaux de suivi	
2. Age and Stages Questionnaire (ASQ)	
C. <u>Inflammation périnatale et prématurité.....</u>	11
D. <u>Procalcitonine.....</u>	13
a. Généralités	
b. Dosage au sang du cordon	
c. Procalcitonine et infection néonatale bactérienne précoce	
d. Procalcitonine et morbi-mortalité néonatale	
E. <u>Objectifs de l'étude.....</u>	17
 II. MATERIELS ET METHODES.....	 18
A. <u>Source de données et patients.....</u>	19
B. <u>Evaluation de la procalcitonine.....</u>	19
C. <u>Evaluation neurologique à 24 mois d'âge corrigé et/ou 36 mois d'âge corrigé....</u>	20
D. <u>Données initiales recueillies.....</u>	21
E. <u>Devenir neurologique.....</u>	23
a. Trouble moteur	
b. Trouble cognitif	
c. Ages and Stages Questionnaire (ASQ)	
d. Décès	
e. Déficience	
F. <u>Analyses statistiques.....</u>	24
 III. RESULTATS.....	 25
A. <u>Population étudiée.....</u>	26

B.	<u>Caractéristiques et morbidités initiales de la population</u>	27
	a. Comparaison de populations : avec et sans dosage de la Procalcitonine	
	b. Comparaison de populations : suivie et perdue de vue	
C.	<u>Objectif principal = procalcitonine et devenir neurologique</u>	30
D.	<u>Procalcitonine et infection néonatale bactérienne précoce (INBP)</u>	34
E.	<u>Procalcitonine au cordon et morbi-mortalité néonatale</u>	36
IV.	<u>DISCUSSION</u>	39
A.	<u>Devenir neurologique</u>	40
	a. Troubles moteurs	
	b. Taux de déficience et taux de mortalité	
	c. Score total « Ages and Stages Questionary »	
	d. Score « Ages and Stages Questionary » par domaines	
B.	<u>Inflammation et devenir neurologique</u>	42
C.	<u>Procalcitonine et Infection néonatale bactérienne précoce chez les nouveau-nés prématurés</u>	43
	a. La procalcitonine est-elle un bon test de dépistage d'INBP chez les nouveau-nés prématurés ?	
	b. Seuil optimal de procalcitonine et valeur prédictive positive	
	c. Comparaison aux autres dosages disponibles	
	d. Bénéfices d'un nouvel algorithme	
D.	<u>Procalcitonine et morbidités néonatales</u>	46
E.	<u>Limites et perspectives</u>	46
V.	<u>CONCLUSION</u>	49
VI.	<u>REFERENCES</u>	51
VII.	<u>ANNEXES</u>	57
	A. <u>ASQ 24 mois d'âge corrigé</u>	58
	B. <u>Examen réseau 24 mois d'âge corrigé</u>	64

I. INTRODUCTION

A. Généralités au sujet de la prématurité

La prématurité se définit en fonction de l'âge gestationnel selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) ¹. Une naissance prématurée est une naissance avant le terme de 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues, c'est à dire huit mois de grossesse.

L'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) définit trois niveaux de prématurité : la prématurité modérée correspond à une naissance au terme de 33 à 36 SA, la grande prématurité à une naissance entre 28 et 32 SA et l'extrême prématurité à une naissance avant 28 SA (soit 6 mois de grossesse) ².

Environ 15 millions de nouveau-nés prématurés naissent chaque année dans le monde, soit 11% du nombre total de naissances ¹. Plus de 60% des naissances prématurées surviennent en Afrique et en Asie du Sud, mais il s'agit vraiment d'un problème planétaire.

En France et dans de beaucoup de pays développés, l'incidence de la prématurité est en augmentation. Elle est passée de 5,9% des naissances en 1995 à 7,4% en 2010 ². Entre 50 000 et 60 000 enfants naissent prématurément chaque année en France, avec 85% de prématurité modérée, 10% de grande prématurité et 5% d'extrême prématurité ².

Il existe différentes étiologies à la naissance prématurée et plusieurs facteurs sont parfois intriqués sans que l'étiologie principale ne soit toujours clairement identifiée.

La première moitié des naissances prématurées correspond à des naissances spontanées, par contractions utérines précoces (menace d'accouchement prématuré MAP) ou par rupture prématurée des membranes (RPM), associées ou non à une infection génitale ou urinaire maternelle.

La deuxième moitié des naissances prématurées correspond à ce que l'on appelle la prématurité induite, secondaire à une décision médicale visant à diminuer le risque de décès

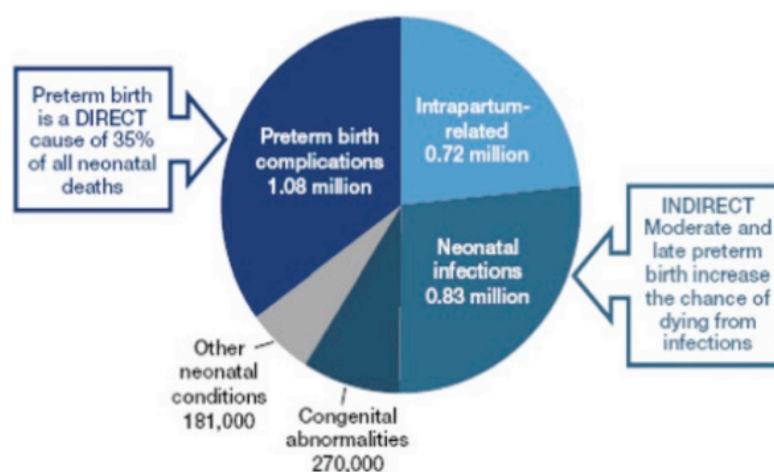
foetal et/ou maternel. Le retard de croissance grave du fœtus, l'hypertension artérielle sévère maternelle, la pré-éclampsie, le diabète maternel ainsi que les hémorragies maternelles représentent les principales étiologies de la prématurité induite.

Parmi les naissances prématurées, 30% des enfants sont issus de grossesses multiples.

D'autres facteurs peuvent-être impliqués, tels que les conditions socio-économiques, l'âge maternel avancé, le stress ou la consommation de tabac.

Le développement in utero de l'enfant est interrompu par une naissance prématurée, et ses organes sont ainsi immatures. Trois organes sont principalement affectés : les poumons, le tube digestif et le cerveau. La prématurité, en particulier grande et extrême, expose donc les nouveau-nés à différentes pathologies, plus ou moins spécifiques de l'immaturité et augmente la morbi-mortalité néonatale. La prématurité est la première cause de décès néonatal et la première cause de décès chez l'enfant de moins de 5 ans ¹. La répartition des différentes causes de décès néonatal est représentée ci-dessous (figure 1).

Figure. 1 : Répartition des causes des 3,1 millions décès néonataux dans 193 pays en 2010. Source : Blencowe et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births, Updated from Lawn et al.,2005



L'immaturation pulmonaire des nouveau-nés prématurés entraîne un défaut de production de surfactant, une assistance respiratoire est alors souvent nécessaire à la naissance. Cette immaturité se complique parfois d'une inflammation et d'une hyperréactivité bronchique entraînant un trouble du développement pulmonaire et une pathologie respiratoire chronique que l'on appelle la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). C'est une des principales causes de morbidité chez les enfants nés prématurés.

L'immaturation du système digestif peut se compliquer d'entérocolite ulcéro-nécrosante, pathologie rare mais très sévère, pouvant nécessiter une résection digestive et également se compliquer d'un décès. Une immaturité hépatique est fréquente, entraînant un ictère au cours des premiers jours de vie.

L'immaturation neurologique entraîne une vulnérabilité du système nerveux central, avec un risque accru d'hémorragie intraventriculaire (HIV) et d'anomalies de la substance blanche telles que la leucomalacie périventriculaire (LPV).

Les nouveau-nés prématurés présentent également une immaturité du système immunitaire, ce qui les expose à des infections plus fréquentes et plus sévères qu'un nouveau-né à terme.

Il existe de nombreuses autres spécificités de la prématurité qui n'ont pas été détaillées, telles que l'atteinte rénale, l'atteinte cutanée, l'atteinte rétinienne (rétinopathie du prématuré), l'atteinte cardiovasculaire (persistance du canal artériel), l'atteinte hématologique ou encore la réponse à la douleur.

Une étude épidémiologique récente en France (Epipage 2) a décrit des taux de sortie de néonatalogie sans pathologie néonatale grave de 30% à 25 SA, 48% à 26 SA, 81% entre 27 et 31 SA et 97% au delà de 32 SA ²⁶.

B. Devenir neuro-développemental et prématurité

a. Généralités

Les progrès de la médecine périnatale ont permis la survie de nouveau-nés de plus en plus immatures. Cependant, la grande prématurité est à risque d'anomalies du développement ^{23, 24-27}. Comme vu précédemment, le système nerveux central des nouveau-nés prématurés est particulièrement vulnérable, et les atteintes sont observées à différents niveaux ^{28, 29}. Elles peuvent concerner la substance blanche mais également la substance grise, le cervelet, le corps calleux, ainsi que la giration cérébrale avec une répercussion possible sur le développement de toutes les fonctions cérébrales ²⁸⁻³⁰. Elles peuvent se manifester par des troubles moteurs avec retard d'acquisition de la marche ou des difficultés à marcher, des troubles cognitifs, des troubles du langage, oral ou écrit, des troubles de l'attention ou des troubles sensoriels.

Le développement neuromoteur et sensoriel des nouveau-nés prématurés est une préoccupation grandissante en néonatalogie ainsi que leur qualité de vie, à la fois dans l'enfance mais aussi à l'âge adulte ^{23-26, 32-34}.

Les études épidémiologiques ont montré que le devenir à long terme était influencé par l'âge gestationnel, mais aussi par d'autres facteurs ^{2, 26, 59, 60} : les conditions de naissance ^{34, 60}, la corticothérapie anténatale ^{34, 46, 60}, l'inflammation anténatale ou postnatale ^{4, 5, 7, 21}, l'hypoxie périnatale, une restriction de croissance in utero ^{34, 43}, le sexe ^{34, 60}, la croissance post

natale⁸², la morbidité initiale⁵⁵, les soins de développement et le milieu socio-économique parental³¹ influencent le devenir à moyen et à long terme⁷⁶.

Dans les études récentes, on analyse les taux de « *survie sans séquelles neuro-motrices sévères ou modérées ni sensorielles* »³⁴. C'est une notion importante puisque directement reliée à la notion de qualité de vie. L'étude anglaise Epicure s'est intéressée au devenir d'une population de nouveau-nés dont l'âge gestationnel médian était de 27SA²⁵. Le taux de survie sans aucune déficience ni modérée ou sévère était évalué à 74%. Dans l'étude Epipage-2 les taux de survie sans déficience étaient de 48,5%, 90% et 97,5% pour les prématurés nés respectivement au terme de 22-26 SA, 27-31 SA et 32-34 SA³⁴.

La question se pose d'identifier des éléments permettant de prévenir l'apparition des troubles du développement neurologique notamment par l'optimisation de la prise en charge de ces nouveau-nés vulnérables^{32, 35, 62, 77}.

Chez les enfants nés grands prématurés, le taux de mortalité varie entre 5 et 10% selon les séries (5,9% dans l'étude Epicure, 6,9% dans l'étude Epipage-2, 5,4% dans l'étude de A. Lautridou and al.)^{34, 40, 57}.

b. Evaluation

1. Réseaux de suivi

Dans toute la France, plusieurs réseaux de suivi des enfants prématurés se sont développés ces dernières années, organisés selon une disposition géographique. Dans la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur/Corse/Monaco, ce réseau périnatal se nomme réseau « Méditerranée ».

C'est un réseau ville-hôpital créé en 2006 dont l'objectif est le suivi, le dépistage et l'amélioration de la prise en charge des enfants nés prématurément. L'inclusion dans le

réseau est proposée systématiquement aux parents de tous les enfants nés dans la région ayant un âge gestationnel inférieur ou égal à 32 SA. L'inclusion est réalisée après leur accord et leur consentement éclairés. Plus de 95% des enfants éligibles sont inclus.

Sept consultations de dépistage et suivi sont proposées jusqu'à l'âge de 24 mois d'âge corrigé puis une visite annuelle jusqu'à l'âge de 7 ans. Le questionnaire « Ages and Stages Questionnaire » (ASQ) vient compléter ces visites de suivi, il est réalisé à 24 et 36 mois d'âge corrigé (Annexe n°1). Les pédiatres (hospitaliers, libéraux, de la Protection maternelle et infantile et du Centre d'aide médicosociale précoce) participant à ce réseau ont reçu une formation spécifique sur le dépistage précoce des anomalies du développement neurocognitif et moteur de l'enfant.

Les réseaux de suivi sont des dispositifs au service des enfants et de leurs familles. Leur objectif est d'optimiser leur développement en organisant le suivi et en favorisant l'accès à une prise en charge précoce globale et multidisciplinaire afin d'améliorer leur devenir personnel, familial, social et scolaire. Cet objectif s'inscrit dans les dispositions du Plan Périnatalité 2005-2007. Les réseaux ont ainsi plusieurs missions, allant de la prise en charge continue et globale de l'enfant, au développement de l'offre de soins et à la mise en place de formations pour les professionnels impliqués. L'accompagnement et le soutien parental est également au cœur des missions. Enfin, ils permettent de développer des connaissances sur le devenir de ces enfants en constituant une grande source de données épidémiologiques et cliniques au sujet du suivi des enfants nés prématurés.

2. Ages and Stages Questionnaire (ASQ)

L'Ages and Stages Questionnaire (ASQ) 2^{ème} version est un questionnaire de dépistage développé en 1980 qui a été validé par l'American Academy of Paediatrics (AAP) comme outil de dépistage d'anomalies du développement³⁶. Il a été conçu pour être rempli par les parents provenant de tout milieu socio-économique, et est ensuite transmis à l'équipe médicale pour analyse des scores. Il existe 21 questionnaires, en fonction de l'âge de l'enfant. Il a été traduit puis validé dans différentes langues, et notamment en français³⁷.

Plusieurs études l'ont évalué chez les enfants nés prématurés, et ont révélé une bonne sensibilité (0,75-0,92) et une bonne spécificité (0,55-0,78) dans le dépistage d'un retard de développement ($k=0,45$)^{38, 39}.

Le questionnaire ASQ complète les examens de suivi des enfants nés grands prématurés dans le réseau périnatal. En effet, il est facile d'interprétation, peu coûteux, destiné au grand public, et aide les parents à s'investir dans le suivi du développement global de leur enfant.

Une évaluation précise à cet âge du déficit cognitif demande la réalisation de tests psychométriques spécifiques (par exemple le Bayley Scales of infant development)⁴⁰⁻⁴².

Réalisés par un personnel formé, ces tests ne peuvent être instaurés en pratique courante contrairement aux tests utilisés au sein du réseau, faisables lors d'une consultation médicale standard.

Ce questionnaire contient 30 items répartis en 5 domaines (donc 6 items par domaines) : communication, résolution de problèmes, aptitudes individuelles ou sociales, motricité globale et motricité fine^{44, 45}.

Chaque item décrit une compétence. Il y a alors 3 options de réponse : « oui » « parfois » ou « pas encore » et chaque option correspond respectivement à 10, 5 ou 0 points. Un score pour chaque domaine est alors calculé sur 60 points. Une valeur correspondant à un score inférieur à deux dérivations standard (-2 DS) a été déterminée individuellement pour chaque domaine. Ces valeurs ont été obtenues à partir d'un échantillon de 1643 enfants aux Etats-Unis ^{44, 45}. Un enfant est considéré « à risque » de trouble du développement s'il obtient un score inférieur à -2 DS dans un ou plusieurs domaines.

C. Inflammation périnatale et prématurité

De nombreuses études se sont intéressées au rôle que peut avoir une inflammation maternelle intra-utérine, ou systémique (sans nécessairement d'infection associée), sur le déclenchement d'une naissance prématurée ainsi que sur la morbi-mortalité néonatale ^{3, 12}. Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du taux de mortalité en cas d'inflammation anténatale ^{11, 16}.

Le syndrome de réponse inflammatoire fœtale (FIRS) est une cascade de modifications biologiques et histologiques ¹². Sa définition histologique correspond à une activation et infiltration des macrophages et polynucléaires neutrophiles au niveau des tissus utérins et de la cavité amniotique. Cette infiltration est également retrouvée au niveau du placenta et du cordon ombilical ⁹⁻¹¹. Au niveau biologique, le FIRS se définit par une augmentation des taux de cytokines inflammatoires et des chimiokines notamment de l'interleukine-6 plasmatique fœtale, dont la concentration est alors supérieure à 11 ng/mL ^{12-17, 21}.

L'inflammation anténatale est associée à une augmentation de la morbidité pulmonaire, avec une augmentation du taux de dysplasie broncho-pulmonaire ^{22, 64}. Elle est aussi associée à un

risque plus élevé d'entérocolite ulcéro-nécrosante, à une diminution de la taille du thymus, et peut entraîner chez le fœtus des modifications cardiovasculaires^{15, 17, 79, 80}.

L'inflammation du système nerveux central semble être un élément clef dans les atteintes neuro-développementales des enfants nés prématurément^{4-7, 16, 17, 21}.

La physiopathologie s'explique à la fois par une destruction des neurones et des oligodendrocytes, et par une apparition d'astroglie, secondaires à l'inflammation⁴⁻⁶. Elle freine la prolifération des cellules gliales, ainsi que leur différenciation et augmente le taux d'apoptose cellulaire^{7, 8}.

Il existe plusieurs hypothèses pouvant expliquer l'apparition de lésions cérébrales : une diminution du flux sanguin cérébral, la rupture de la barrière hémato-encéphalique, l'infiltration de leucocytes au niveau du système nerveux central (SNC), l'augmentation de production de cytokines et chimiokines au contact du parenchyme cérébral, un dysfonctionnement mitochondrial, une augmentation du calcium et du relargage de neurotoxines et d'oxygène, entraînant la formation de radicaux libres et enfin l'apparition d'un œdème cérébral. Tous ces mécanismes sont connus pour favoriser l'apoptose neuronale et cellulaire^{8, 18, 19}. Aussi, un risque accru de leucomalacie péri-ventriculaire et de paralysie cérébrale est retrouvé en cas d'inflammation anténatale^{4, 5, 21}.

De plus, même en l'absence de lésion identifiée, la présence d'une inflammation anténatale grève le pronostic à long terme^{11-17, 55}.

D. Procalcitonine

a. Généralités

La procalcitonine (PCT) est un peptide constitué de 116 acides aminés, majoritairement sécrétée par le tissu hépatique. Elle dérive de la pré-procalcitonine (141 acides aminés) qui est clivée par les cellules C de la thyroïde en calcitonine. Elle est donc la pro-hormone de la calcitonine.

La PCT est ubiquitaire, ce qui signifie qu'elle est stockée dans toutes les cellules de l'organisme. Sa production est stimulée par les cytokines inflammatoires et les toxines bactériennes. Son taux augmente entre 2 et 4 heures après le début de l'infection⁴⁶.

Chez le nouveau-né, sa cinétique est spécifique au cours des 72 premières heures de vie (figure 2)^{47, 85}. Elle augmente dès la naissance jusqu'à atteindre un pic entre 24 et 36 heures de vie, entre 2 et 20 ng/ml. Son taux est ensuite indétectable après 48 heures de vie^{47, 48, 86}. Cependant sa cinétique est différente chez les nouveau-nés prématurés et son taux peut rester élevé jusqu'à environ 4 jours de vie (figure 3)⁶⁹.

Figure 2 : Normogramme de PCT sanguine chez le nouveau né à terme. Source : Chiesa et al.⁸⁵

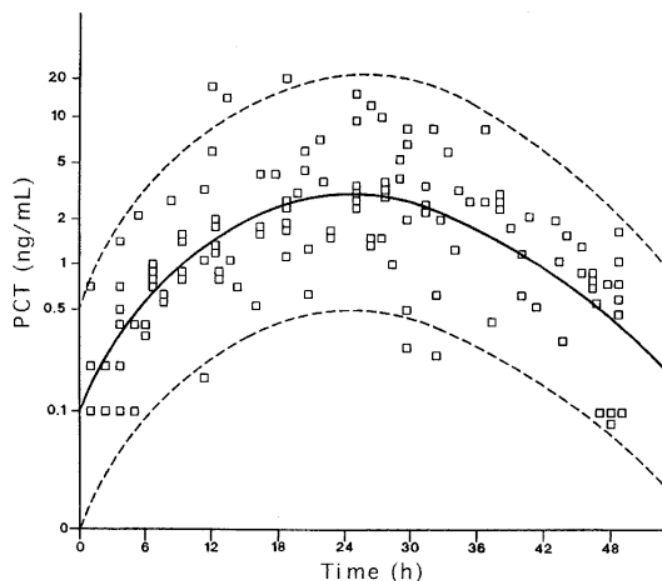
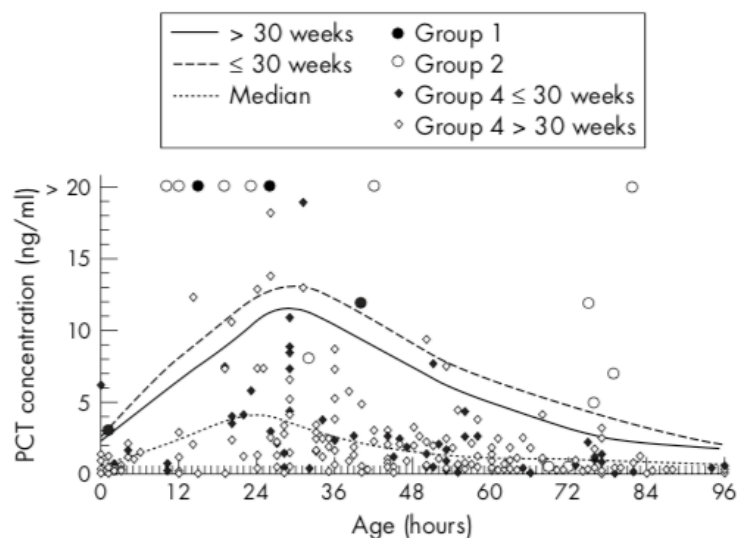


Figure 3 : Normogramme de PCT sanguine en fonction de l'âge gestationnel chez des nouveau-nés prématurés.
Source : Turner et al.⁶⁹



Il existe plusieurs méthodes de dosage :

- test unitaire semi-quantitatif de Brahms
- méthode manuelle : Brahms PCT sensitive

et 5 méthodes automatisées (Kryptor TM, Liaison TM, Centaur..) pour lesquelles le seuil de détection est de 0,02 à 0,05 ng/mL.

Son rôle physiopathologique est à ce jour mal connu. Elle est cependant étudiée comme marqueur infectieux depuis une vingtaine d'année et a montré une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans les sepsis bactériens chez l'adulte, en pédiatrie et également en néonatalogie^{49, 50-54}.

b. Dosage au sang du cordon

L'intérêt d'un prélèvement au sang du cordon est multiple. Il permet tout d'abord de doser la PCT avant le pic physiologique post natal à grande variabilité interindividuelle et avant une éventuelle détresse respiratoire pouvant entraîner une élévation de son taux plasmatique⁶⁴.

Son interprétation est donc plus simple.

D'autre part, sa réalisation est facile, non invasive et évite une spoliation sanguine qui est, comme on le sait, à l'origine d'anémie et de poly-transfusions chez les grands prématurés. Enfin, il permet d'obtenir des résultats rapidement.

c. Procalcitonine et infection néonatale bactérienne précoce

Comme vu précédemment, la PCT est étudiée comme marqueur infectieux depuis une vingtaine d'année, et plus récemment en néonatalogie comme marqueur d'infection néonatale bactérienne précoce (INBP) ou early onset neonatal infection (EONI).

L'INBP est définie comme la présence d'un germe dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien (LCR) au cours des 3 (ou 7 selon les pays) premiers jours de vie. La prématurité spontanée est un facteur de risque d'INBP, avec une incidence bien plus élevée en cas de prématurité (incidence 3/1000 en cas de prématurité contre 0,8/1000 chez les nouveau-nés à terme aux USA en 2008⁷⁵). Dans les recommandations HAS de 2017 concernant le dépistage de l'INBP des nouveau-nés après 34 SA, un nouvel algorithme de prise en charge a été défini, s'appuyant essentiellement sur la surveillance clinique du nouveau-né.

En ce qui concerne le dosage de la PCT au cordon, sa place n'est pas encore établie avec un niveau de preuve suffisant pour être recommandé en routine. Une étude monocentrique française ⁶⁷ ayant inclus 2366 nouveau-nés, majoritairement à terme (75%), a comparé l'algorithme actuel à un algorithme utilisant le dosage de la PCT. Le seuil optimal de PCT au sang du cordon défini par cette étude était de 0,6 ng/ml. Elle n'a pas mis en évidence de différence entre les deux algorithmes en ce qui concerne le dépistage des INBP et l'utilisation du dosage de la PCT permettrait de limiter l'utilisation d'antibiothérapie, connue pour avoir des effets secondaires non négligeables ^{71, 72}.

D'autre part, plusieurs études ont montré la supériorité diagnostique de la PCT au sang du cordon versus CRP pour le dépistage des INBP ^{73, 74}. Les recommandations HAS proposent d'attendre les résultats d'études multicentriques pour valider l'utilisation de la PCT au cordon, et en particulier ceux d'une large étude multicentrique française, l'étude DIACORD, qui vient tout juste de s'achever ⁶⁷.

Très peu d'études se sont focalisées sur le dépistage de l'INBP par la PCT chez les nouveau-nés prématurés.

d. Procalcitonine et morbi-mortalité

Comme vu précédemment, l'inflammation anténatale entraîne une augmentation des taux de morbi-mortalité néonatale. Par exemple l'augmentation des taux de cytokines inflammatoires a été démontrée comme étant un facteur de risque indépendant de morbi-mortalité néonatale ^{11, 16}. Un lien entre FIRS et prématurité a été mis en évidence, mais aussi entre FIRS et morbidité néonatale, tant au niveau cérébral qu'au niveau pulmonaire ^{20, 21 22, 64}.

La PCT au sang du cordon étant un marqueur de l'inflammation foetale, elle pourrait être un marqueur pronostique de morbi-mortalité ⁶³. L'étude de Lautridou et al. a mis en évidence une augmentation de la mortalité (odds ratio 8,3 (1,4-4,8) ; p=0,018) en cas de PCT > 0,33 ng/mL chez des nouveau-nés prématurés < 33SA, mais pas de retentissement sur le développement neurologique (odds ratio 1 (0,4-2,5) p=0,93) ⁵⁷. Quelques études seulement ont étudié la PCT au sang du cordon en tant que marqueur pronostique chez les enfants nés prématurés ⁵⁷.

E. Objectifs de l'étude

Notre étude s'inscrit dans une évaluation de nos pratiques médicales périnatales au sein du réseau « Méditerranée » (réseau de suivi des enfants prématurés de la région Provence-Alpes-Côte-d'Azur / Corse / Monaco).

L'objectif principal est d'évaluer le facteur pronostique de la procalcitonine au sang du cordon comme marqueur pronostique du développement neuro-psychomoteur à 2 ans des enfants nés avant 33 SA. L'hypothèse principale est que l'inflammation intra-utérine, évaluée par le dosage de la PCT au sang du cordon, est associée à une augmentation des séquelles neurologiques, cognitives et motrices, évaluées par l'ASQ à l'âge de 2 ans.

Les objectifs secondaires sont : 1) étudier la corrélation de la PCT au sang du cordon avec la survenue d'infection néonatale bactérienne précoce, et d'en décrire les spécificités en tant que test de dépistage ; 2) évaluer la corrélation de la PCT au sang du cordon avec la morbi-mortalité néonatale précoce.

II. MATERIEL ET METHODES

A. Source de données et patients

Cette étude prospective a inclus les nouveau-nés prématurés ayant un âge gestationnel inférieur ou égal à 32 SA nés à la maternité de la Conception puis hospitalisés dans le service de Médecine et Réanimation néonatale de l'Hôpital de la Conception à Marseille ou de Soins intensifs néonataux de l'Hôpital de la Conception à Marseille entre le 1^{er} janvier 2014 et le 31 décembre 2014 et suivis jusqu'à l'âge de 36 mois d'âge corrigé dans le cadre du réseau périnatal de suivi, réseau « Méditerranée ».

Le consentement pour l'inclusion dans le réseau et l'utilisation des données a été recueilli auprès des parents au cours de l'hospitalisation.

Les données périnatales et celles issues du suivi sont enregistrées dans une base de données inscrite auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés CNIL sous le numéro 1236517.

Le dosage de la procalcitonine a été réalisé en routine au sang du cordon chez les enfants nés prématurés à la maternité. Ont été exclus de l'étude les enfants n'ayant pas eu ce dosage (oubli de prélèvement, quantité de sang insuffisante, arrachement de cordon)

B. Evaluation de la procalcitonine

Le dosage au sang du cordon de la PCT a été obtenu à partir de sang ombilical dans des tubes de recueil standard, contenant de l'héparine.

La technique automatisée a été réalisée avec l'automate Centaur XP. Cette technique nécessite 0.2 ml de plasma et le résultat est obtenu en 20 minutes. Le seuil de détection est très bas, il est de 0,05 ng/ml.

C. Evaluation neurologique à 24 mois d'âge corrigé et / ou 36 mois d'âge corrigé

L'évaluation neurologique a été réalisée dans le cadre du suivi proposé par le réseau périnatal « Méditerranée ». La consultation médicale spécialisée, réalisée par un pédiatre ayant bénéficié d'une formation spécifique à l'examen d'enfants nés prématurés, a débuté par un interrogatoire complet des parents, suivi d'un examen clinique standardisé.

Cet examen a permis de mettre en évidence des troubles moteurs ou cognitifs et de dépister des troubles du développement. L'examen neuromoteur standardisé avait été préétabli à partir de celui d'Amiel Tison afin d'être reproductible ⁷⁸.

L'évaluation de la cognition s'est appuyée sur 6 items, adaptés à l'âge de l'enfant et a permis d'évaluer les acquisitions standards.

Ces examens de réseau ont été validés par un comité d'experts et ils sont disponibles sur le site internet du réseau : <http://www.reseautperinatmed.fr/documentation/suivi-des-grands-prematures>. Le formulaire d'examen à 24 mois d'âge corrigé est dans les annexes.

Cette évaluation neurologique a ensuite été complétée par un envoi du questionnaire ASQ à 24 mois d'âge corrigé, et en l'absence de réponse, une relance a été faite par l'envoi d'un nouveau questionnaire adapté à l'âge de 36 mois. Cela permettait de dépister un plus grand nombre d'enfants, afin de leur proposer un suivi adapté, et a éventuellement permis de dépister des anomalies non mises en évidence au cours de la consultation médicale. L'ASQ étant un test de dépistage, s'il s'avérait être positif, des examens psychométriques complémentaires devaient être réalisés par du personnel qualifié.

D. Données initiales recueillies

Les données périnatales collectées ont été l'âge gestationnel, le poids de naissance, l'hypotrophie, le sexe, le contexte de prématurité, le mode d'accouchement, l'antibiothérapie anténatale ainsi que la corticothérapie anténatale.

Les causes de prématurités ont été classées en 6 groupes : le premier groupe pour les causes vasculaires, regroupant l'hypertension artérielle (HTA), les retards de croissance intra-utérins (RCIU) et les tableaux de pré-éclampsie, le deuxième groupe pour les tableaux de menace d'accouchement prématuré (MAP), le troisième groupe pour les ruptures prématurées des membranes (RPM), le quatrième groupe pour les métrorragies, le cinquième pour les suspicions de chorioamniotite. Et enfin le sixième pour l'ensemble des étiologies ne justifiant pas des autres groupes.

La corticothérapie anténatale a été considérée complète en cas d'au moins deux injections avant la naissance, incomplète en cas d'une seule injection anténatale, et absente en l'absence totale d'injection anténatale.

Une hypotrophie a été définie par un poids de naissance inférieur au 10^e percentile, selon les courbes personnalisées Audipog, ajustées selon l'âge, la taille et le poids maternels, le rang de naissance et le sexe.

Une infection néonatale bactérienne précoce (INBP) confirmée a été définie par une hémoculture positive ou la culture du liquide céphalo-rachidien positive. Une INBP probable a été définie par l'association de signes cliniques et biologiques (protéine C réactive positive à 24 ou 36 heures de vie) avec une antibiothérapie néonatale pendant plus de 5 jours.

Une chorioamniotite clinique a rétrospectivement été définie par l'association d'une fièvre maternelle $>38,5^{\circ}\text{C}$ à une hyperleucocytose ou à un syndrome inflammatoire élevé ou à une bactériologie placentaire positive. Une chorioamniotite histologique a été définie par l'association de signes histologiques à une bactériologie placentaire positive.

La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) mineure a été définie par un support ventilatoire et/ou une oxygéo-dépendance à 28 jours de vie, la DBP sévère a été définie par un support ventilatoire et/ou une oxygéo-dépendance à 36 semaines d'âge corrigé.

Une bactériémie secondaire a été définie par une hémoculture positive concomitante d'un syndrome inflammatoire après 72h de vie.

La rétinopathie du prématuré a été classée selon la classification internationale, mise à jour en 2005⁷⁵.

Les hémorragies intra-ventriculaires (HIV) ont été classées selon la classification de Volpe et Levene, puis regroupées par sévérité, grade 1 et 2 puis grade 3 et 4.

La leucomalacie péri-ventriculaire (LPV) a été définie par la présence de lésions nodulaires persistantes sur l'IRM cérébrale réalisée à 41 semaines d'aménorrhée d'âge corrigé environ.

L'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) a été définie selon la classification de Bell, modifiée par Wash et Kliegman, et seules les ECUN de grade supérieur ou égal à 2 ont été recueillies.

E. Devenir neurologique

a. **Troubles moteurs**

Un trouble moteur **léger à modéré** a été défini par un trouble de motricité (monoplégie, diplégie) ou de tonus isolé, sans retard dans les acquisitions du développement moteur. Un

trouble moteur **sévère** a été défini par une diplégie ou une tétraparésie associée à un retard des acquisitions (annexe 2).

b. Troubles cognitifs

Un trouble cognitif **léger à modéré** a été défini par une absence d'acquisition d'un à deux items sur les 6 évalués. Un trouble cognitif **sévère** a été défini par une absence d'acquisition de 3 items ou plus.

c. Questionnaire ASQ

Un trouble **léger à modéré** a été défini par l'atteinte d'un seul domaine (parmi les cinq) de l'ASQ. Un trouble **sévère** a été défini par l'atteinte d'au moins deux domaines de l'ASQ.

d. Décès

Seuls les décès au cours de la première hospitalisation ont été recueillis.

e. Déficience

Les enfants ont été classés en 3 groupes en fonction de la présence ou non d'une déficience à l'une des évaluations neurologiques. Les groupes sont présentés ci-dessous (tableau 1).

Tableau 1. Classement en 3 groupes de déficience selon examen du réseau et ASQ

	Absence de déficience	Déficience intermédiaire	Déficience sévère
Trouble moteur	Absent	Léger à intermédiaire	Sévère
	<i>et</i>	<i>et/ou</i>	<i>et/ou</i>
Trouble cognitif	Absent	Léger à intermédiaire	Sévère
	<i>et</i>	<i>et/ou</i>	<i>et/ou</i>
ASQ	5 domaines > -2DS	1 domaine < -2DS	> 2 domaines < -2DS

F. Analyses statistiques

Les variables catégorielles sont présentées sous forme d'effectifs (%). Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne $\pm$ écart-type ou médiane (min-max). Les variables qualitatives ont été comparées au moyen du test du Chi-2 ou du test exact de Fisher (si effectif théorique inférieur à 5). Les variables quantitatives ont été comparées à l'aide du t-test ou du test non paramétrique de Mann-Whitney (celles non normalement distribuées). Des tests du χ^2 ou tests exacts de Fisher ont été utilisés pour les variables catégorielles. Toutes les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel IBM SPSS 20.0 pour Windows (IBM Inc., New York, USA).

Objectif principal :

Pour analyser l'association entre les valeurs de PCT au sang du cordon et le critère de jugement principal (critère composite correspondant à la survenue d'une déficience sévère ou d'un décès), il a été réalisé une régression logistique. Seules les variables ayant un seuil de significativité $p < 0.2$ en analyse univariée ont été inclus dans l'analyse multivariée. Pour tous les tests (bilatéraux), une valeur du degré de signification p inférieure à 0,05 était considérée comme statistiquement significative. Une étude de corrélation entre le taux de PCT et le score total d'ASQ selon le test de Spearman a également été réalisée.

Objectifs secondaires :

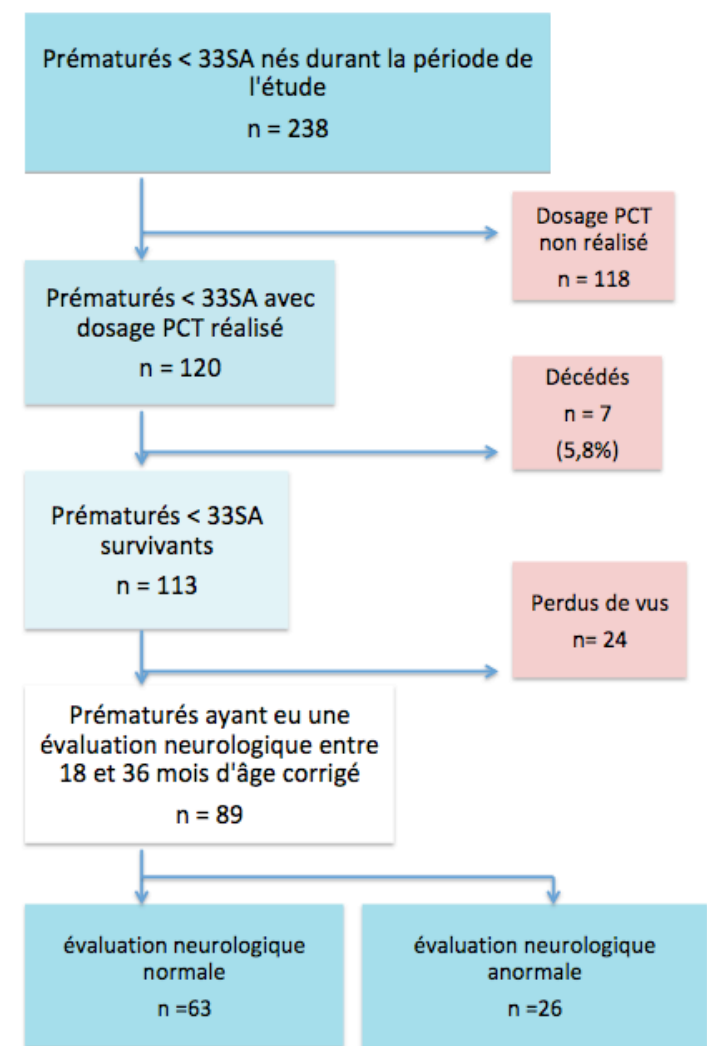
Concernant les INBP, une analyse en fonction des taux de PCT par quartiles a été réalisée, ainsi qu'une courbe ROC pour déterminer la valeur de PCT permettant de prédire au mieux une INBP confirmée. Et concernant l'étude de la morbi-mortalité, une analyse en fonction des taux de PCT par quartiles a également été réalisée.

III. RESULTATS

A. Population étudiée

Entre janvier et décembre 2014, le service a inclus 238 nouveaux nés prématurés nés à un âge gestationnel inférieur à 33 SA (figure 4). Parmi ces patients, 120 ont eu un dosage de la procalcitonine. Parmi les patients ayant eu un dosage de la PCT, 7 (soit 5.8%) sont décédés au cours de l'hospitalisation. Parmi les 113 survivants, 89 enfants (soit 78%) ont bénéficié d'un suivi entre 18 et 36 mois d'âge corrigé, et 24 (soit 21%) ont été perdus de vue. Au total, 125 questionnaires ASQ ont été reçus et ont pu être analysés, représentant ainsi 56% de la population totale initiale.

Figure 4. Diagramme de flux



B. Caractéristiques et morbidités initiales de la population

Pour la population de nouveau-nés pour lesquels un dosage de la PCT a été réalisé, l'âge gestationnel médian a été de 29 SA et le poids de naissance médian de 1250g (590 à 2240g). Elle était constituée de 60% de garçons, et 10,8% des nouveaux nés ont présenté une hypotrophie. Une césarienne a été réalisée dans 57.5% des cas, et la corticothérapie anténatale a été complète dans la majorité des cas (78.3%). Les caractéristiques anténatales (AG, PN, hypotrophie, sexe), le contexte de prématurité, les données de prise en charge, de morbidité néonatale et d'évaluation neurologique sont présentées dans le tableau 2.

a. **Comparaison de population avec /sans dosage de la PCT au cordon**

La population étudiée (avec dosage PCT), a été comparée à la population non incluse. Les résultats de cette comparaison sont également présentés dans le tableau 2.

Les deux populations ont été comparables en âge gestationnel, sexe, naissance par césarienne, mortalité et score d'APGAR à 5 min inférieur ou égal à 3. Elles ont également été comparables en ce qui concerne les résultats des évaluations neurologiques (tableau 4).

Les deux populations ont été différentes pour les causes de prématurité, le poids de naissance, l'hypotrophie, l'administration de surfactant, la ventilation mécanique, la corticothérapie et l'antibiothérapie anténatales, l'INBP confirmée et la chorioamniotite, et enfin pour les complications néonatales.

La répartition des étiologies de prématurité a été significativement différente entre les deux populations. L'étiologie principale a été la menace d'accouchement prématuré (57,5%) dans la population étudiée, tandis que les étiologies principales dans la population exclue ont été les causes vasculaires (39,8%) et les métrorragies (28%) (seulement 10,2% de MAP chez les nouveaux nés exclus). La population non incluse avait un poids de naissance médian plus

faible, une administration de surfactant plus fréquente, moins de corticothérapie et d'antibiothérapie anténatales.

Tableau 2. Caractéristiques et comparaison de population avec et sans dosage PCT

	Population avec dosage PCT n= 120			Population sans dosage PCT n = 118			<i>p</i>
	Médiane ou Pourcentage	Minimum Maximum	-	Médiane ou Pourcentage	Minimum Maximum	-	
<u>Caractéristiques anténatales</u>							
Césarienne, %	57,5 (69)			66,1 (78)			0,172
Antibiothérapie anténatale, %	55,8 (67)			21,2 (25)			<0,0001
CAN complète, %	78,3 (94)			57,6 (68)			0,001
CAN incomplète, %	18,3 (22)			31,4 (37)			0,001
<u>Contexte de naissance</u>							
Menace d'accouchement prématuré, %	57,5 (69)			10,2 (12)			<0,0001
Rupture prématurée des membranes, %	21,7 (26)			5,9 (7)			<0,0001
Chorioamniotite, %	10,8 (13)			8,5 (10)			<0,0001
Causes vasculaires, %	5,8 (7)			39,8 (47)			<0,0001
Métrorragies, %	1,7 (2)			28 (33)			<0,0001
<u>Caractéristiques néonatales</u>							
Age gestationnel (SA), n	29	(24-32)		29	(23-32)		0,596
Poids de naissance (g), n	1250	(590-2240)		1065	(500-2110)		0,012
Hypotrophie < 10ème percentile, %	10,8 (13)			28 (33)			0,001
Sexe masculin, %	60 (72)			54,2 (64)			0,369
<u>Morbidité néonatale</u>							
APGAR ≤ 3 à 5 min, %	2,5 (3)			5,9 (7)			0,209
Ventilation mécanique, %	22,5 (27)			50 (59)			<0,0001
Surfactant, %	41,6 (50)			61 (72)			<0,0001
CPAP, %	90,8 (109)			83,1 (98)			0,143
PCA, %	9,2 (11)			17,8 (21)			0,048
DBP à J28, %	35,8 (43)			44,9 (53)			0,114
DBP à 36SA, %	26,7 (32)			30,5 (36)			0,475
O2 à domicile, %	35,8 (43)			14,4 (17)			0,6
INBP confirmée, %	9,2 (11)			4,2 (5)			<0,0001
Bactériémie secondaire, %	20 (24)			27,1 (32)			0,145
ROP stade ≥1, %	15,1 (18)			23,7 (28)			0,002
HIV ≥ 3, %	3,3 (4)			11 (13)			0,007
LPV, %	1,7 (2)			5,1 (6)			0,166
ECUN stade ≥ 2, %	1,7 (2)			6,8 (8)			0,058
Décès, %	5,8 (7)			6,8 (8)			0,795

CAN : corticothérapie anténatale, CPAP : continus positive airway pressure, PCA : persistance canal artériel, DBP : dysplasie bronchopulmonaire, INBP : infection néonatale bactérienne précoce, ROP : rétinopathie du prématuré, HIV : hémorragie intra-ventriculaire, LPV : leucomalacie péri-ventriculaire, ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

b. Comparaison de population suivie /perdue de vue

La population de nouveau-nés ayant bénéficié d'une évaluation neurologique a été comparée à la population perdue de vue, et les résultats sont présentés dans le tableau 3.

Les caractéristiques de naissance (césarienne, corticothérapie et antibiothérapie anténatale), le sexe et le contexte de prématurité ne présentaient aucune différence significative entre les deux populations. L'âge gestationnel et le poids de naissance étaient plus bas dans la population suivie. Le recours à une ventilation non invasive, ainsi que la dysplasie broncho-pulmonaire et la persistance de canal artériel ont été retrouvées majorés dans la population suivie. Pour les autres morbidités néonatales, les deux populations étaient comparables.

Tableau 3. Caractéristiques et comparaison de population avec et sans suivi neuro

	Population avec suivi neuro n= 89			Population sans suivi neuro n= 24			<i>p</i>
	Médiane ou %	Minimum Maximum	-	Médiane ou %	Minimum Maximum	-	
<u>Caractéristiques anténatales</u>							
Césarienne, %	55,1 (49)			58,3 (14)			0,774
Antibiothérapie anténatale, %	61,4 (54)			41,7 (10)			0,084
CAN complète, %	76,4 (68)			87,5 (21)			0,607
CAN incomplète, %	20,2 (18)			12,5 (3)			0,607
<u>Contexte de naissance</u>							
Menace d'accouchement prématuré, %	58,4 (52)			54,2 (13)			0,300
Rupture prématurée des membranes, %	21,3 (19)			25 (6)			0,300
Chorioamniotite, %	12,4 (11)			4,2 (1)			0,300
Causes vasculaires, %	4,5 (4)			8,3 (2)			0,300
Métrorragies, %	2,2 (2)			0 (0)			0,300
<u>Caractéristiques néonatales</u>							
Age gestationnel (SA), n	28	(23-32)		29	(24-32)		0,002
Poids de naissance (g), n	1243	(500-2110)		1464	(515-2240)		0,006
Hypotrophie < 10ème percentile, %	5,6 (5)			29,2 (7)			0,03
Sexe masculin, %	61,8 (55)			45,8 (11)			0,159
<u>Morbidité néonatale</u>							
APGAR ≤ 3 à 5 min, %	1,2 (1)			0 (0)			0,990
Ventilation mécanique, %	23,6 (21)			12,5 (3)			0,238
Surfactant, %	44,3 (39)			20,8 (5)			0,149
CPAP, %	100 (89)			73,9 (17)			<0,0001
PCA, %	11,4 (10)			0 (0)			0,115
DBP à J28, %	42,5 (37)			16,7 (4)			0,02
DBP à 36SA, %	32,2 (28)			3 (12,5)			0,057
O2 à domicile, %	14,9 (13)			8,3 (2)			0,517

INBP confirmée, %	9 (8)	8,3 (2)	0,035
Bactériémie secondaire, %	23 (20)	4,2 (1)	0,081
ROP stade ≥ 1 , %	17 (15)	8,7 (2)	0,517
HIV ≥ 3 , %	1,1 (1)	0 (0)	0,079
LPV, %	2,2 (2)	0 (0)	1,000
ECUN stade ≥ 2 , %	1,1 (1)	4,2 (1)	0,384

CAN : corticothérapie anténatale, CPAP : continus positive airway pressure, PCA : persistance canal artériel, DBP : dysplasie bronchopulmonaire, INBP : infection néonatale bactérienne précoce, ROP : rétinopathie du prématuré, HIV : hémorragie intra-ventriculaire, LPV : leucomalacie péri-ventriculaire, ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

C. Objectif principal = procalcitonine et devenir neurologique

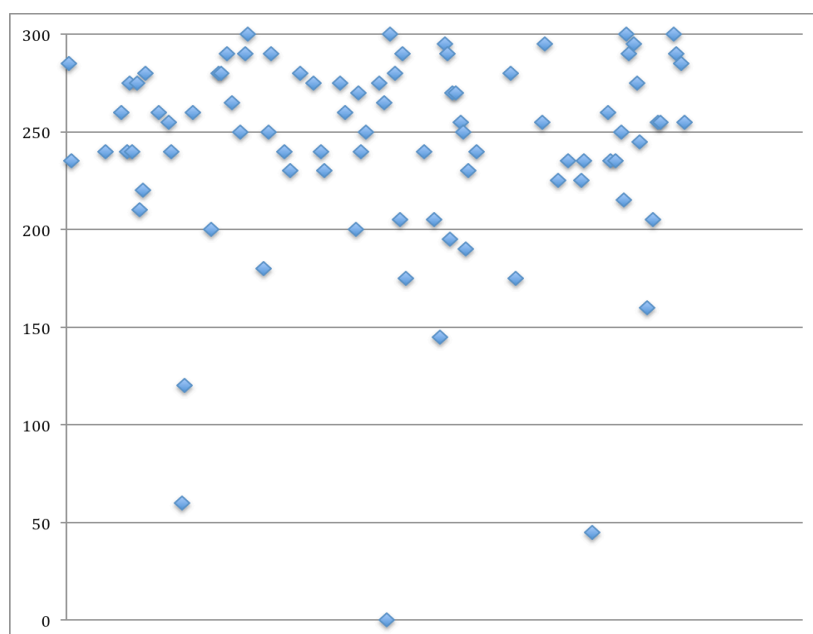
Dans la population avec dosage de la PCT, le score total médian au questionnaire ASQ était de 255. Aucun domaine n'était inférieur à -2DS chez 65,4% des enfants. Une déficience sévère était retrouvée pour 9,2% des enfants. Nos patients présentaient au total 14% de troubles moteurs et 11,7% de troubles cognitifs (tableau 4). Il n'y avait aucune différence significative avec la population non incluse.

Tableau 4. : Résultats de l'évaluation neurologique

	Population avec dosage			Population sans dosage			<i>p</i>
	n = 120			n = 118			
	Médiane	Minimum	-	Médiane	Minimum	-	
	ou %	Maximum		ou %	Maximum		
ASQ score total, n	255,00	(0-300)		245,00	(45-300)		0,164
Aucun domaine touché, %	65,4 (34)			58,3 (21)			0,231
Trouble moteur léger à modéré, %	12,5 (8)			11,6 (7)			0,573
Trouble moteur sévère, %	1,5 (1)			5 (3)			0,152
Trouble cognitif léger à modéré, %	9,2 (11)			11 (13)			0,565
Trouble cognitif sévère, %	2,5 (3)			4,2 (5)			0,432
Déficience sévère, %	9,2 (11)			8,5 (10)			0,652

La répartition en nuage de points des valeurs totales d'ASQ de l'ensemble de notre population est représentée dans la figure 5.

Figure 5. : Répartition en nuage de points des scores totaux à l'ASQ



a. Régression logistique

Afin d'évaluer l'association entre le critère d'objectif principal, c'est-à-dire la survenue d'une déficience sévère ou d'un décès, et le taux de PCT au sang du cordon, nous avons réalisé une analyse de régression logistique, univariée puis multivariée. Les résultats sont présentés dans le tableau 5.

En analyse univariée, le risque de déficience sévère était augmenté en cas d'élévation du taux de PCT au sang du cordon, avec un odds ratio égal à 1.091 (IC95% 1.002-1.189) statistiquement significatif ($p=0.045$).

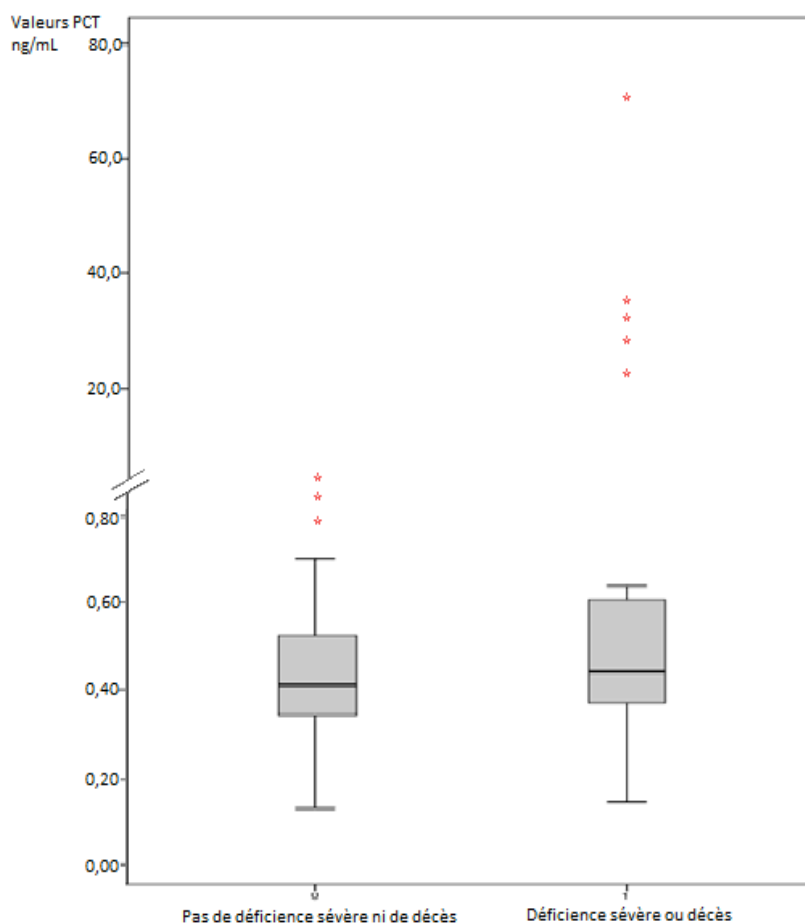
En analyse multivariée, l'ajustement a été réalisé sur l'âge gestationnel, le poids de naissance et le sexe. L'odds ratio est égal à 1.112 (IC95% 0.995-1.242), à la limite de la significativité ($p=0.061$).

Tableau 5. Déficience sévère ou décès et procalcitonine au cordon (régression logistique)

	Déficience sévère ou décès <i>n</i> =18 OR	IC 95%		Valeur <i>p</i>
Sans ajustement	1.091	1,002	1,189	0.045
Avec ajustement sur AG, PN et sexe	1.112	0.995	1.242	0.061

La répartition des valeurs de PCT en boîtes à moustaches en fonction du critère de jugement principal est présentée sur la figure 6. La majorité des valeurs de PCT se trouvent entre 0.3 et 0.5 ng/ml. Il est observé un décalage vers le haut de l'ensemble des valeurs de PCT en cas de déficience sévère. De plus, les valeurs extrêmes de PCT (> 20 ng/ml), sont toutes retrouvées chez des patients présentant une déficience sévère ou étant décédés.

Figure 6. Déficience ou décès et procalcitonine au cordon (boîte à moustache)



b. Analyse multivariée en quartiles de PCT

Nous avons ensuite réalisé une analyse multivariée en classant la population en 3 groupes de valeurs de PCT. Les trois groupes ont été créés à partir des quartiles et en isolant les valeurs extrêmes : le groupe 1 pour le quartile inférieur (n=34) et le groupe 3 pour le quartile supérieur (n=30). Les deux quartiles médians ont été regroupés dans le groupe 2 (n= 56). Aucune différence significative n'a été mise en évidence.

c. Etude de corrélation entre score total à l'ASQ et PCT

Nous avons aussi réalisé une étude de corrélation selon le test de Spearman's entre le score total obtenu à l'ASQ et le taux de PCT. Aucune corrélation significative n'a été mise en évidence (coefficient de corrélation -0,084, p=0.552).

d. Comparaison de valeurs en fonction des quartiles de PCT

Et enfin, nous avons réalisé une comparaison de Fisher et Pearson, dont les résultats sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6. Devenir neurologique et procalcitonine au cordon

	Quartile 1	Quartile 2 et 3	Quartile 4	
<i>n</i>	34	56	30	<i>Valeur p</i>
Procalcitonine (ng/mL)	PCT≤0.32	PCT 0,32-0,53	PCT >0,53	
Résultats				
ASQ score total, <i>n</i> (min-max)	261 (145-300)	246 (190-295)	240 (0-295)	<i>p</i> = 0,513
Aucun domaine touché, %	83,3 (10)	60 (15)	60 (9)	<i>p</i> = 0,360
≥ 1 domaine touché, %	16,7 (2)	40 (10)	40 (6)	<i>p</i> = 0,360
Absence de déficience, %	78,9 (15)	65,3 (32)	61,9 (13)	<i>p</i> = 0,722
Déficience intermédiaire, %	15,8 (3)	22,4 (11)	19 (4)	<i>p</i> = 0,722
Déficience sévère, %	5,3 (1)	12,2 (6)	19 (4)	<i>p</i> = 0,722
CLAMS > ou égale à 2 alertes, %	7,7 (1)	10,8 (4)	14,3 (2)	<i>p</i> = 0,972

Aucune différence significative entre les quartiles n'a été mise en évidence. Cependant, on observe des scores totaux d'ASQ plus faibles dans le quartile 4, ainsi qu'un pourcentage de déficience sévère et de troubles du langage plus importants, de façon non significative.

D. Procalcitonine et infection néonatale bactérienne précoce (INBP)

a. Infection néonatale bactérienne précoce et procalcitonine au sang du cordon exprimée en quartiles

Une comparaison avec le test de Fisher et Pearson a été réalisée, les résultats sont présentés dans le tableau 7. L'analyse retrouve des résultats significatifs avec un taux d'INBP plus important dans le quartile 4 (PCT élevées). En effet, le pourcentage d'INBP confirmée en cas de PCT > 0,53 ng/mL est de 20% versus 2.9 % dans le groupe 1 (PCT< ou égale à 0.32 ng/mL), et ce de façon statistiquement très significative (p = 0.00004).

Tableau 7. INBP et procalcitonine au cordon

	Groupe 1 Quartile 1	Groupe 2 Quartile 2 et 3	Groupe 3 Quartile 4	Valeur p
n	34	56	30	
Taux procalcitonine	PCT<=0.32	PCT 0,32-0,53	PCT >0,53	
INBP confirmée, %	2,9 (1)	7,1 (4)	20 (6)	0,00004
Chorioamniotite, %	11,8 (4)	32,1 (18)	60 (18)	0,0003

b. Infection néonatale bactérienne précoce et procalcitonine au cordon exprimée en moyenne

Un deuxième test de comparaison avec le test de Mann-Whitney a été réalisé. Les moyennes de PCT des patients sans INBP ont été comparées à celles de ceux présentant une INBP

probable ou confirmée. Ensuite elles ont été comparées seulement à celles de ceux pour lesquelles une INBP était confirmée. Les résultats sont présentés dans le tableau 8.

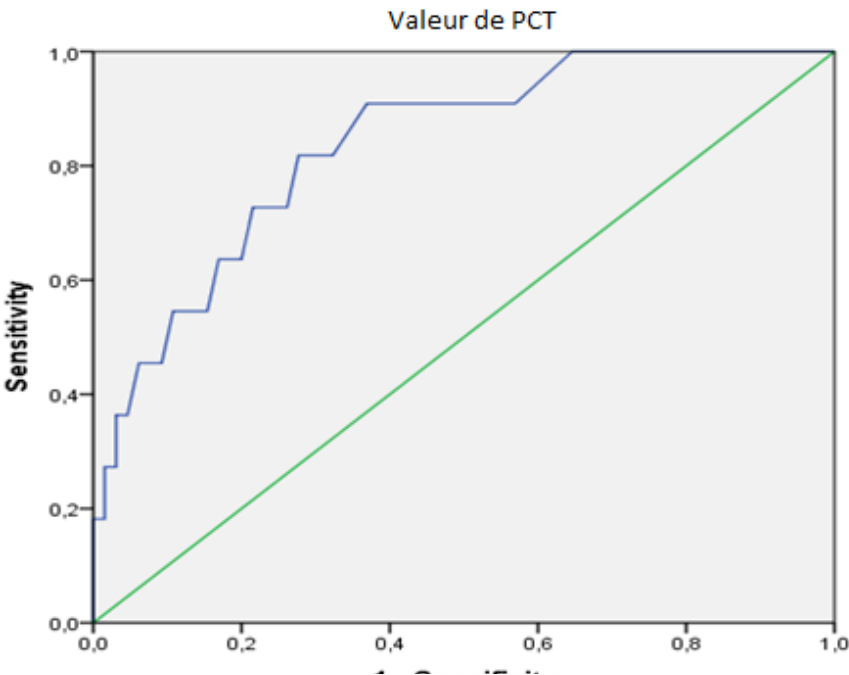
Il y avait 11 INBP confirmées, 48 INBP probables et 61 INBP infirmées, pour un total de 120 nouveau-nés. Une différence significative a été retrouvée pour les deux comparaisons, avec une moyenne de PCT à 0.38 ng/ml chez les nouveau-nés ne présentant pas d'INBP contre une moyenne de PCT à 3.66 ng/ml chez les nouveau-nés présentant une INBP probable ou confirmée ($p<0.0001$), et contre une moyenne de PCT à 3.83 ng/ml chez les nouveau-nés présentant une INBP confirmée ($p=0.01$).

Tableau 8. Moyenne de procalcitonine au cordon et INBP

INBP	n = 120	Moyenne de valeur de PCT (ng/ml)	Valeur p
Infirmée	61	0,38	<0.0001
Confirmée ou probable	59	3,67	
Confirmée	11	3,83	0.01

a. Courbe ROC

Figure 7. Courbe ROC procalcitonine et INBP confirmée



La réalisation d'une courbe ROC (figure 7) a permis de déterminer qu'un seuil de PCT supérieur ou égal à 0.40 ng/ml avait la meilleure sensibilité (81.8%) et spécificité (72.3%) pour prédire une INBP confirmée dans notre population (AUC=0.837, p=0,0004). La valeur prédictive négative était très bonne à 95.9%, mais la valeur prédictive positive était basse à 33.3%. Les résultats sont présentés dans le tableau 9.

Tableau 9. Résultats sensibilité/spécificité PCT pour INBP confirmée

Seuil optimal PCT ≥ 0.405	
Sensibilité [IC95%]	81.8% [52.3% - 94.9%]
Spécificité [IC95%]	72.3% [60.4% - 81.7%]
VPP [IC95%]	33.3% [18.6% - 52.2%]
VPN [IC95%]	97.9% [87.3% - 98.9%]
AUC [IC95%]	0.837 [0.718 - 0.956]

E. Procalcitonine au cordon et morbi-mortalité néonatale

Nous avons réalisé une comparaison à l'aide des tests Fischer et Pearson, par classement de la valeur de PCT en trois groupes selon les quartiles. Trois groupes ont été créés, comme précédemment, à partir des quartiles et en isolant les valeurs extrêmes : le groupe 1 pour le quartile inférieur (n=34) et le groupe 3 pour le quartile supérieur (n=30). Les deux quartiles médians ont été regroupés dans le groupe 2 (n=56). Les résultats sont présentés dans le tableau 10.

L'âge gestationnel, le poids de naissance, et le score d'APGAR étaient plus bas dans le groupe 3 des PCT les plus élevées (PCT>0,53) de même que le recours à une ventilation mécanique, l'instillation de surfactant, la ventilation non invasive (VNI), la DBP, les hémorragies intraventriculaires et les bactériémies secondaires.

Il n'y avait pas de différence significative quant à l'hypotrophie, le sexe, la leucomalacie péri-ventriculaire et les entérocolites ulcéro-nécrosantes.

L'augmentation du taux de mortalité était à la limite de la significativité ($p=0.067$).

L'âge gestationnel était significativement plus bas ($p=0.001$) dans le groupe des valeurs hautes de PCT (quartile 4). Le poids de naissance était aussi significativement plus bas ($p=0.002$).

De plus, les nouveau-nés présentaient plus fréquemment un APGAR inférieur ou égal à 3 dans le groupe des valeurs de PCT élevées (>0.53), de façon significative ($p=0.013$).

Tableau 10. Comparaison caractéristiques initiales et résultats morbi-mortalité en fonction des valeurs de PCT en quartiles

	Quartile 1	Quartile 2 et 3	Quartile 4	
<i>n</i>	34	56	30	<i>p-value</i>
Procalcitonine (ng/mL)	PCT $\leq$ 0.32	PCT 0,32-0,53	PCT $>$ 0,53	
Caractéristiques anténatales				
Césarienne, %	58,8 (20)	58,9 (33)	53,3 (16)	$p= 0,868$
Antibiothérapie anténatale, %	51,5 (17)	60,0 (33)	56,7 (17)	$p= 0,739$
CAN complète, %	73,5 (25)	83,9 (47)	73,3 (22)	$p= 0,571$
CAN incomplète, %	23,5 (8)	12,5 (7)	23,3 (7)	$p= 0,571$
Contexte de naissance				
Menace d'accouchement prématuré, %	52,9 (18)	60,7 (34)	56,7 (17)	$p= 0,171$
Rupture prématurée des membranes, %	38,2 (13)	10,7 (6)	23,3 (7)	$p= 0,171$
Chorioamniotite, %	5,9 (2)	12,5 (7)	13,3 (4)	$p= 0,171$
Causes vasculaires, %	2,9 (1)	8,9 (5)	3,3 (1)	$p= 0,171$
Métrorragies, %	0 (0)	3,6 (2)	0 (0)	$p= 0,171$
Caractéristiques néonatales				
Age gestationnel (SA), <i>n</i> (min-max)	29 (24-32)	28 (25-32)	27 (24-32)	$p= 0,001$
Poids de naissance (g), <i>n</i> (min-max)	1431 (590-240)	1279 (630-2090)	1059 (650-2100)	$p= 0,002$
Hypotrophie < 10ème percentile, %	17,6 (6)	5,4 (3)	13,3 (4)	$p= 0,129$
Sexe masculin, %	52,9 (18)	62,5 (35)	63,3 (19)	$p= 0,609$
Morbidité néonatale				
APGAR $\leq$ 3 à 5 min, %	0 (0)	0 (0)	10,7 (3)	$p= 0,013$
Ventilation mécanique, %	8,8 (3)	16,1 (9)	50 (15)	$p= 0,0002$
Surfactant, %	29,4 (10)	35,7 (20)	69 (20)	$p=0,005$
CPAP, %	82,4 (28)	100 (56)	100 (25)	$p= 0,001$
PCA, %	0 (0)	10,7 (6)	17,2 (5)	$p= 0,028$

DBP à J28, %	21,2 (7)	32,7 (18)	69,2 (18)	$p= 0,0004$
DBP à 36SA, %	18,2 (6)	22,2 (12)	53,8 (14)	$p= 0,004$
O2 à domicile, %	6,3 (2)	7,5 (4)	34,6 (9)	$p= 0,003$
INBP confirmée, %	2,9 (1)	7,1 (4)	20 (6)	$p= 0,00004$
Bactériémie secondaire, %	6,1 (2)	29,1 (16)	20,7 (6)	$p= 0,035$
ROP stade ≥ 1 , %	12,1 (4)	10,9 (6)	29,6 (8)	$p= 0,086$
HIV ≥ 3 , %	3 (1)	1,8 (1)	6,7 (2)	$p= 0,023$
LPV, %	0 (0)	1,8 (1)	3,3 (1)	$p= 0,733$
ECUN stade ≥ 2 , %	0 (0)	3,6 (2)	0 (0)	$p= 0,498$
Décès, %	5,9 (2)	1,8 (1)	13,3 (4)	$p= 0,067$

CAN : corticothérapie anténatale, CPAP : continus positive airway pressure, PCA : persistance canal artériel, DBP : dysplasie bronchopulmonaire, INBP : infection néonatale bactérienne précoce, ROP : rétinopathie du prématuré, HIV : hémorragie intra-ventriculaire, LPV : leucomalacie péri-ventriculaire, ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

IV. DISCUSSION

Notre étude a montré une corrélation entre la PCT au sang du cordon et le devenir neurologique à 24 mois d'âge corrigé, avec une majoration du risque de déficience sévère ou de décès en cas d'augmentation de la PCT.

D'autre part, notre étude a mis en évidence que la PCT est un outil de dépistage intéressant de l'INBP chez les prématurés, avec un seuil optimal à 0,40 ng/mL dans notre population.

A. Devenir neurologique

L'évaluation du critère de jugement principal s'appuyait sur l'évaluation neurologique de nos patients entre 24 et 36 mois d'âge corrigé. Les résultats de ces évaluations sont cohérents avec ce qui est décrit dans plusieurs études épidémiologiques observationnelles :

a. Troubles moteurs

Le pourcentage de troubles moteurs sévères dans notre population était de 1,5%. Ce résultat est comparable à celui décrit dans l'étude Epipage 2 qui retrouvait 1,2% de troubles moteurs sévères (score Gross Motor Function Classification System > 2) ³⁴.

b. Taux de déficience et taux de mortalité

Les taux de déficiences et de mortalité décrits dans notre étude sont comparables à ce qui a déjà été observé :

- *aucune déficience modérée ou sévère* n'était retrouvée dans 70,8% de notre population. L'étude Epicure, dont l'âge gestationnel médian des 576 nouveau-nés était de 27SA, retrouvait une absence de déficience dans 74% des cas et l'étude Epipage 2 notait 48% de survie sans déficience chez les 22-26 SA et 90% chez les 27-31SA ^{25, 34}.

- *le taux de déficience sévère* était de 9,2% dans notre étude contre 13,4% dans l'étude Epicure dont l'âge gestationnel médian était plus bas, et contre 6% dans une étude française réalisée chez les nouveau-nés prématurés <26SA (taux de paralysie cérébrale 13%)^{25, 27}.
- *le taux de mortalité* était de 5,8% (5,2% dans l'étude Epicure⁴⁰, 6,9% dans l'étude Epipage-2³⁴, 5,4% dans l'étude de A. Lautridou et al.⁵⁷).

c. Score total ASQ

Le score total d'ASQ médian était plus haut dans notre population que dans la littérature. En effet, il était de 250 (145-300) ce qui est élevé lorsque l'on compare aux autres études chez les enfants nés prématurément^{34, 37, 56, 58}. Les parents ont rempli le questionnaire seuls à domicile, il est possible que dans certains cas les compétences de leur enfant soient surestimées. Cependant, on retrouve dans notre étude 25% de nouveaux nés de la population incluse ayant un score ASQ total < 220, ce qui est un pourcentage important de scores ASQ très bas. La répartition des scores ASQ totaux semblait homogène sur la figure en nuage de points (figure 5).

d. Score ASQ par domaines

Il est recommandé d'utiliser l'ASQ en analysant les domaines indépendamment les uns des autres afin de dépister au mieux un retard de développement. Un enfant « à risque de trouble du développement » étant un enfant qui présente un score, d'un domaine minimum, inférieur à -2DS^{38, 39}. Dans notre population, 38,2% des enfants étaient « à risque » après analyse de leur ASQ. Ce chiffre est comparable à ce que l'on retrouve dans la littérature, 34% dans l'étude de Simart et al. 42% dans l'étude Epipage-2 ou encore 46% dans l'étude de Flamant et al.^{34, 37, 38}. D'autre part, aucun domaine n'était touché pour 65% de notre population, ce qui est concordant avec plusieurs autres études, notamment l'étude de

Lautridou et al. qui retrouvait un taux d'enfants ayant une évaluation neurologique normale de 71,7%^{25, 34, 57}.

B. Inflammation et devenir neurologique

L'objectif principal de notre étude était d'étudier la relation entre l'inflammation périnatale et le devenir neurologique des nouveau-nés prématurés, en utilisant le dosage de la procalcitonine au sang du cordon.

L'analyse univariée de régression logistique conclut à une augmentation du risque de déficience sévère en cas d'augmentation de la valeur de PCT au sang du cordon. Cette association est plus importante en cas de valeurs extrêmes de PCT.

C'est à notre connaissance la deuxième étude de cohorte ayant analysé le devenir neurologique en fonction de la PCT au sang du cordon, et la seule à avoir mis en évidence un lien de corrélation. Une étude française de l'équipe du CHU de Nantes publiée en 2011, ayant inclus 237 nouveau-nés prématurés avec un AG <33SA, retrouvait une augmentation du risque de décès (OR 13 (2,3-76) $p=0,001$) en cas de PCT >0,33 mais ne retrouvait pas d'association significative avec l'apparition d'une déficience sévère⁵⁷.

Nos résultats sont cohérents avec les connaissances actuelles sur le sujet. En effet, plusieurs études ont montré l'association entre inflammation périnatale et devenir neurologique des enfants nés prématurés. Les études de l'équipe de Boston (Oshei et Kuban et al.), ayant inclus 939 nouveau-nés prématurés nés avant 28 SA retrouvaient une association entre élévation des protéines de l'inflammation et anomalies du développement à 2 et 10 ans⁴⁻⁷. L'étude ELGAN, concernant 1219 nouveau-nés prématurés nés avant 28 SA décrivait une association entre élévation des protéines de l'inflammation et anomalies cérébrales échographiques⁷⁷.

D'autres études se sont intéressées au lien entre inflammation et devenir neurologique au travers du lien entre : chorioamniotite et paralysie cérébrale ; rupture prématurée des membranes et lésions cérébrales^{21, 55, 60}.

Ce sujet commence à être étudié et décrit, mais de nombreuses questions restent encore sans réponses. D'autres études sont nécessaires pour mieux caractériser les interactions entre inflammation périnatale et devenir neurologique, car ce lien semble être une des clefs de compréhension des mécanismes conduisant à des séquelles sévères chez les nouveau-nés prématurés.

C. Procalcitonine et Infection néonatale bactérienne précoce chez les nouveau-nés prématurés

Le pourcentage d'INBP confirmées de notre étude est de 6,7% dans la population totale et de 9,2% dans la population ayant eu un dosage de PCT. Ce pourcentage est comparable à celui d'autres études réalisées chez les nouveau-nés prématurés^{80, 81, 84}. Notre population est différente d'une population de maternité, puisque ce sont de nouveau-nés prématurés à haut risque d'INBP, hospitalisés en unité de réanimation ou de soins intensifs néonataux.

a. **La PCT est elle un bon test de dépistage d'INBP chez les nouveau-nés prématurés ?**

On retrouvait, pour un seuil de PCT fixé à 0,40 ng/mL, une sensibilité de 82%, une spécificité de 72%, une valeur prédictive positive de 33% et une valeur prédictive négative de 96%. L'étude de Joram et al., réalisée chez 197 nouveau-nés à terme et prématurés (82% à terme, 18% prématurés), retrouvait une sensibilité de 87,5%, une spécificité de 98,7%, une VPP de 98,7% et une VPN de 87,5% pour un seuil de PCT fixé à 0,5 ng/mL⁷⁴. Cette différence avec nos résultats peut s'expliquer par l'étude d'une population différente de la notre.

La valeur prédictive négative est un aspect fondamental dans les tests de dépistage d'INBP, puisque un risque même faible de ne pas traiter un enfant qui serait infecté n'est pas acceptable. Lorsqu'on analyse en détails les données de notre étude, on note que les deux enfants pour lesquels la PCT était inférieure à 0,40 et qui présentaient une INBP confirmée sont tous les deux issus de grossesses triples. Après analyse des taux de PCT chez leurs frères et soeurs respectifs, on trouve qu'ils présentaient des taux de PCT > 0,40. En excluant les grossesses triples de notre étude, la VPN aurait donc été de 100%.

Cette bonne VPN pourrait peut-être conduire à utiliser la PCT chez les nouveau-nés prématurés comme chez les nouveau-nés à terme. Le rapport de vraisemblance positive de 2,9 exprimait ainsi un risque important d'INBP en cas de PCT > 0,40 ng/mL.

Il est admis qu'un test de dépistage doit avoir une sensibilité entre 70 et 80% et une spécificité autour de 80%, avec une bonne VPN.

Notre étude suggère donc que le dosage de la PCT au sang du cordon pourrait être un examen de dépistage de l'INBP pertinent chez les nouveau-nés prématurés < 33SA.

b. Seuil optimal de PCT et valeur prédictive positive

D'autres études ont utilisé un seuil de PCT au sang du cordon beaucoup plus élevé, comme l'étude de Kordek et al. qui fixait le seuil à 1,22 ng/ml, ce qui diminue davantage la VPP, qui est déjà basse, mais augmente la spécificité ⁷³. Une des hypothèses qui expliquerait une VPP basse repose sur l'existence d'autres facteurs influençant la PCT, tels que par exemple l'inflammation anténatale. Une valeur de PCT augmentée ne serait donc pas toujours un signe d'infection foetale ou néonatale, du fait, peut-être, d'une large utilisation d'antibiothérapie maternelle anténatale dans la population des grossesses à risque de prématurité (MAP, RPM).

L'existence d'un lien entre inflammation périnatale et prématurité est largement établi, mais d'autres études sont encore nécessaires pour décrire plus précisément les interactions et les liens de cause à effet.

c. Comparaison aux autres dosages disponibles

Dans l'étude de Joram et al. le dosage de la CRP a également été étudié, et obtenait de moins bons résultats en tant que test diagnostique ⁷⁴. Chiesa et al. ont comparé dans une autre étude l'intérêt de doser la protéine C réactive (CRP), la PCT et l'IL-6 ⁸³. Le dosage de la PCT présentait les meilleures performances diagnostiques, en mettant toutefois en évidence une variabilité de la CRP et de la PCT en fonction de l'âge gestationnel, soulignant la difficulté de déterminer un seuil pathologique. Cependant Joram et al. ne mettaient pas en évidence de différence dans la valeur diagnostique de la PCT dosée au sang du cordon selon l'âge gestationnel ⁶⁶.

d. Bénéfices d'un nouvel algorithme

D'après Joram et al., 72% des antibiothérapies sont évitées chez les nouveau-nés asymptomatiques si le dépistage de l'INBP repose sur le dosage de la PCT au sang du cordon. Plusieurs études ont étudié un algorithme s'appuyant sur le dosage de la PCT au sang du cordon et il semblerait qu'il soit aussi satisfaisant que l'algorithme actuel, sans augmentation du nombre d'infections non dépistées ^{67, 68, 70}. Dans le cadre d'un PHRC national, une étude prospective visant à valider cet algorithme est en cours (étude DIACORD). C'est une étude multicentrique de non infériorité contrôlée randomisée en cluster. Elle inclura environ 9000 nouveau-nés suspects d'INBP, provenant de 15 maternités françaises. Les résultats conduiront à de nouvelles recommandations HAS à ce sujet.

D. Procalcitonine et morbidités néonatales

Dans notre étude, l'âge gestationnel (AG) était fortement corrélé aux taux de PCT. Ce résultat est comparable à d'autres études qui ont montré que l'AG est un facteur indépendant d'augmentation du taux de PCT^{57, 66, 69}. Cela pourrait s'expliquer par le lien qui existe entre inflammation prénatale et déclenchement de naissance prématurée¹. On sait que le dosage de la PCT au sang du cordon reflète l'inflammation fœtale (et non pas maternelle)⁶³. L'inflammation fœtale pourrait alors être considérée comme directement reliée au devenir néonatal, notamment par sa relation à l'âge gestationnel, lui même inversement proportionnel à la morbi-mortalité néonatale⁴. Ce lien s'ajouterait aux conséquences déjà connues de l'inflammation fœtale sur le système nerveux central.

L'interprétation des données concernant les différentes morbidités néonatales n'est pas possible avec notre analyse, puisque l'âge gestationnel médian dans le groupe 3 (PCT>0,53 ng/mL) est bien inférieur à celui des deux autres groupes. En effet, l'âge gestationnel est un biais évident en terme de morbidité néonatale. Une analyse multivariée n'a pu être réalisée devant des effectifs trop faibles.

E. Limites et perspectives

Notre étude présente plusieurs limites :

- *l'absence de PCT au sang du cordon* pour la moitié de la cohorte conduit à un biais de recrutement important. Elle ajoute une difficulté dans l'interprétation des résultats et a entraîné une diminution d'effectif. Les analyses statistiques multi-variées n'ont pu être concluantes par manque de puissance.

- *une population incluse différente de celle qui a été exclue*, car le dosage de la PCT au sang du cordon a été réalisé plus fréquemment en cas de contexte infectieux. L'échantillon sélectionné est donc plutôt représentatif d'une population de prématurés pour lesquels il y a un contexte infectieux. Les résultats concernant le développement neurologique des enfants étaient comparables entre la population incluse et la population exclue.

- *les modes d'évaluation neurologique multiples* de notre étude ne sont pas toujours réalisés de la même façon (par questionnaire ou par examen clinique par un pédiatre) et à des âges différents (entre 24 et 36 mois d'âge corrigé).

- *l'utilisation d'un questionnaire rempli par les parents*, validé en tant qu'outil de dépistage et non comme outil diagnostique.

- *l'absence de suivi pour un nombre important d'enfants (20%)*, bien que la comparaison de la population suivie à la population perdue de vue n'ait pas mis en évidence de différence notable, en dehors d'un âge gestationnel médian plus haut dans la population perdue de vue.

Pour conclure quant à la procalcitonine au sang du cordon dans l'INBP chez le nouveau-né prématuré, de nouvelles études doivent être réalisées. La rédaction de nouvelles recommandations ANAES et HAS concernant l'INBP vont probablement conduire à la réalisation de PCT au sang du cordon chez un large nombre de nouveau-nés, permettant ainsi la réduction des prescriptions antibiotiques et la réalisation d'étude de cohorte à grande échelle permettant de préciser l'utilité de ce dosage, notamment chez les nouveau-nés prématurés, pour le diagnostic d'INBP mais aussi comme marqueur pronostique du développement neurologique et de morbi-mortalité. Comme vu précédemment, le nouveau-né prématuré présente des spécificités physiopathologiques, une susceptibilité aux infections

et une fragilité neurologique. Une erreur diagnostique pourrait donc avoir un retentissement sévère et des conséquences lourdes en cas d'INBP non diagnostiquée. Les arguments cliniques sont moins évidents que chez le nouveau-né à terme, et un algorithme adapté à cette situation particulière de prématurité devra donc prendre en compte ces différents aspects.

V. CONCLUSION

Le lien entre inflammation et prématurité est connu, décrit, et notre étude dévoile un argument supplémentaire pour relier l'inflammation périnatale au devenir neurologique des nouveau-nés prématurés. Une association entre la procalcitonine au sang du cordon, marqueur d'inflammation fœtale, et le devenir à 24 mois d'âge corrigé a été mise en évidence : le risque de déficience sévère ou de décès est majoré en cas d'augmentation de la procalcitonine.

L'infection néonatale bactérienne précoce est très étudiée chez le nouveau-né à terme, mais de nombreuses questions se posent chez le nouveau-né prématuré. Notre étude indique que la procalcitonine au sang du cordon est probablement un bon outil de dépistage de l'infection néonatale bactérienne précoce chez les nouveau-nés prématurés, avec un seuil optimal à 0,40 ng/mL, mais doit être validé par des études à plus grande échelle.

La prématurité expose à diverses morbidités et à une surmortalité ; leur lien avec l'inflammation périnatale semble exister, mais doit encore être étudié et décrit pour peut-être ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques.

VI. REFERENCES

1. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller A-B, et al. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013;10(Suppl 1):S2.
2. 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. *American Jour of Obstetrics and Gynecology*. mai 2017;216(5):518.e1-518.e12.
3. Gomez-Lopez N, Romero R, Xu Y, et al. Inflammasome assembly in the chorioamniotic membranes during spontaneous labor at term. *Am J Reprod Immunol*. 2017;77:e12648
4. O'Shea, T. Michael, Elizabeth N. Allred, Karl C.K. Kuban, Olaf Dammann, Nigel Paneth, Raina Fichorova, Deborah Hirtz, et Alan Leviton.. Elevated Concentrations of Inflammation-Related Proteins in Postnatal Blood Predict Severe Developmental Delay at 2 Years of Age in Extremely Preterm Infants. *The J of Pediatrics* 2012; 160 (3): 395-401.e4.
5. O'Shea, T. Michael, Bhavesh Shah, Elizabeth N. Allred, Raina N. Fichorova, Karl C.K. Kuban, Olaf Dammann, et Alan Leviton. Inflammation-Initiating Illnesses, Inflammation-Related Proteins, and Cognitive Impairment in Extremely Preterm Infants ». *Brain, Behavior, and Immunity* 2013; 29: 104-12.
6. Kuban et al. Systemic inflammation and cerebral palsy risk in extremely preterm infants. *J Child Neurol*. 2014 Dec;29(12):1692-8.
7. Kuban et al. Circulating Inflammatory-Associated Proteins in the First Month of Life and Cognitive Impairment at Age 10 Years in Children Born Extremely Preterm. *J Pediatr*. 2017 Jan;180:116-123.e1.
8. Wikström, S., Ley, D., Hansen-Pupp, I., Rosén, I., Hellström-Westas. Early amplitude-integrated EEG correlates with cord TNF-alpha and brain injury in very preterm infants. *Acta Paediatr*. 2008; 97 (7), 915–919.
9. Hodyl, N.A., Aboustate, N., Bianco-Miotto, T., Roberts, C.T., Clifton, V.L., Stark, M.J., Child neurodevelopmental outcomes following prterm and term birth: what can the placenta tell us? *Placenta* 2017; 57, 79–86.
10. Nadeau-Vallée, M. et al. Antenatal supression of IL-1 protects against inflammation-induced fetal injury and improves neonatal and developmental outcomes in mice. *J. Immunol*. 2017; 198 (5), 2047–2062.
11. Cordeiro, C.N., Savva, Y., Vaidya, D., Argani, C.H., Hong, X., Wang, X., Burd, I., Mathematical modeling of the biomarker milieu to characterize to preterm birth and predict adverse neonatal outcomes. *Am. J. Reprod. Immunol* 2016.. 75 (5), 594–601.
12. Romero R, Gomez r, Ghezzi F,Yoon BH, Mazor M, Edwin SS, Berry SM. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 1998b Jul;179(1):186-93
13. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, Ghezzy F, Berry SM, Qureshi F, Jacques SM, Kim JC, Kadar N, Romero R. Funitis and chorionic vasculitis : the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002 Jan;11(1):18-25
14. Gomez-Lopez, N. et al. A role for the inflammasome in spontaneous preterm labor with acute histologic chorioamnionitis. *Reprod. Sci*. 2017b.; 24 (10), 1382–1401.

15. Yoon BH, Romero R, Kim CJ, Jun JK, Gomez R, Choi JH, Syn HC. Amniotic fluid interleukin-6: a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Mar;172(3):960-70
16. Baud O, Emilie D, Pelletier E, Lacaze-Masmonteil T, Zupan V, Fernandez H, Dehan M, Frydman R, Ville Y. Amniotic fluid concentrations of interleukin 1beta, interleukin 6 and TNF-alpha in chorioamnionitis before 32 weeks of gestation: histological associations and neonatal outcome. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Jan;106(1):72-7
17. Goepfert AR, Andrews WW, Carlo W, Ramsey PS, Cliver SP, Goldenberg RL, et al. Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* oct 2004;191(4):1375-81.
18. Vasconcelos, A.R., Yshii, L.M., Viel, T.A., Buck, H.S., Mattson, M.P., Scavone, C., et al.,. Intermittent fasting attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment. *J. Neuroinflammation* 2014; 11, 85.
19. Ohls, R.K., Kamath-Rayne, B.D., Christensen, R.D., Wiedmeier, S.E., Rosenberg, A., Fuller, J., et al., Cognitive outcomes of preterm infants randomized to darbepoetin, erythropoietin, or placebo. *Pediatrics* 2014.133 (6), 1023–1030.
20. Nelson KB, Grether JK, Dambrosia JM, Walsh E, Kohler S, Satyanarayana G, Nelson PG, Dikens BF, Phillips TM. Neonatal cytokines and cerebral palsy in very preterm infants. *Pediatric research* 2003;53(4):600-7
21. Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *Journal of Perinatal Medicine.* 1 janv 2006;34(1).
22. Yoon BH, Romero R, Kim KS, Park JS, Ki SH, Kim BI, Jun JK. A systemic fetal inflammatory response and development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):773-9
23. Larroque B, Ancel PY, Marret S, et al. EPIPAGE Study group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet* 2008;371:813-20.
24. Washburn LK, Dillard RG, Goldstein DJ, Klinepeter KL, deRegnier R-A, O'Shea TM. Survival and major neurodevelopmental impairment in extremely low gestational age newborns born 1990–2000: a retrospective cohort study. *BMC Pediatrics.* déc 2007 ;7(1).
25. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR, EPICure Study Grp. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. *New England Journ Med.* 10 août 2000;343:378-84.
26. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, et al. EPIPAGE-2 Writing Group. 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;169:230-8. doi:10.1001
27. Delmas O, Garcia P, Bernard V, Fabre M, Vialet R, Boubred F, et al. Devenir à l'âge de 3ans d'une cohorte d'enfants nés à moins de 26 semaines d'aménorrhée. *Arch de Pédiatrie.* sept 2016;23(9):927-34.
28. Molnár, Z., Rutherford, M., Brain maturation after preterm birth. *Sci. Transl.* 2013 *Med.* 5 (168).
29. Stephens, B.E., Vohr, B.R.,. Neurodevelopmental outcome of the premature infant. *Pediatr. Clin. North Am.* 2009; 56 (3), 631–646.

30. Selip, D.B., Jantzie, L.L., Chang, M., Jackson, M.C., Fitzgerald, E.C., Boll, G., et al. Regional differences in susceptibility to hypoxic-ischemic injury in the preterm brain: exploring the spectrum from white matter loss to selective grey matter injury in a rat model. *Neurol. Res. Int.* 2012; 725184.
31. Vanderveen JA, Bassler D, Robertson CMT, Kirpalani H. Early interventions involving parents to improve neurodevelopmental outcomes of premature infants: a meta-analysis. *Journal of Perinatology*. mai 2009;29(5):343-51.
32. Doyle LW, Anderson PJ. Adult Outcome of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics* 2010;126(2):342-51.
33. Saigal S, Day KL, Lieshout RJV, Schmidt LA, Morrison KM, Boyle MH. Health, Wealth, Social Integration, and Sexuality of Extremely Low-Birth-Weight Prematurely Born Adults in the Fourth Decade of Life. *JAMA Pediatr.* 1 juill 2016;170(7):678-86.
34. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ.* 2017; j3448.
35. Wassenaar-Leemhuis AG van, Jeukens-Visser M, Hus JWP van, Meijssen D, Wolf M-J, Kok JH, et al. Rethinking preventive post-discharge intervention programmes for very preterm infants and their parents. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2016;58(S4):67-73.
36. Council on Children With Disabilities. Section on Developmental Behavioral Pediatrics. Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006;118:405-20
37. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, et al. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS One* 2011;6:e20004.
38. Simard MN, Luu TM, Gosselin J. Concurrent validity of ages and stages questionnaires in preterm infants. *Pediatrics* 2012;130(1):e108–14.
39. Schonhaut L, Armijo I, Schonstedt M, Alvarez J, Cordero M. Validity of the Ages and Stages Questionnaires in Term and Preterm Infants. *Pediatrics.* 2013;131(5):e1468-74.
40. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ.* 2012;345(dec04 3):e7961-e7961.
41. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, et al. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *N Engl J Med* 2017;376:617-28.
42. Serenius F, Sjors G, Blennow M, Fellman V, Holmstrom G, Marsal K, et al. 204 Regional Differences in peri- and Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants in Sweden (Express). *Archives of Disease in Childhood.* 2012;97(Suppl 2):A59-A59.
43. Hack M. Poor Predictive Validity of the Bayley Scales of Infant Development for Cognitive Function of Extremely Low Birth Weight Children at School Age. *Pediatrics.* 2005;116(2):333-41.
44. Bricker D, Squires J. Ages and Stages Questionnaire (ASQ): A Parent-Completed, Child Monitoring System. 2nd ed. Baltimore, MD: Brookes Publishing; 1999
45. Squires J, Bricker D, Potter L. Revision of a Parent-Completed Developmental Screening Tool: Ages and Stages Questionnaires. *Journal of Pediatric Psychology.* 1997;22(3):313-28.
46. Wilson Costello and al. « Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight

infants in 200-2002 ; *Pediatrics* 2001. 119 :37-45

47. Sachse C, Dressler F, Henkel E. Increased serum procalcitonin in newborn infant without infection. *Clin Chem* 1998;44:1343-4
48. Monneret G, Labaune JM, Isaac C, Bienvenu F, Putet G, Bienvenu J. Increased serum procalcitonin levels are not specific to sepsis in neonates. *Clinical infectious disease* 1998;27:1559-61
49. Chirouze C, Schumacher H, Rabaud C, Gil H, Khayat N, Estavoyer, May T, Hoen B. Low serum procalcitonin level accurately predicts the absence of bacteremia in adults with acute fever. *Clin Infect Dis.* 2002 Jul 15;35(2):156-61.
50. Balci C, Sungurtekin H, Gürses E, Sungurtekin U, Kaptanoglu B. Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care* 2003;7(1):85-90
51. Casado-flores J, Blanco-Quiros A, Asensio J, Arranz E, Garrote JA, Nieto M. Serum procalcitonin in children with suspected sepsis: a comparison with C-reactive protein and neutrophil count. *Pediatr Crit Care Med* 2003;4(2):190-5
52. Gras-Le Guen C, Foix-L'Hélias L, Boileau P. Infection néonatale bactérienne précoce (INBP) : quel algorithme de prise en charge en 2017 ? *Archives de Pédiatrie.* 2017;24:S14-7.
53. Chemsî M, Habzi A, Harrak A, Benomar S. Performances de la procalcitonine dans le diagnostic de l'infection materno-fœtale. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* 2012;25(4):185-92.
54. Lenclen R, Ciarlo G, Paupe A, Bussières L, Ville Y. Neurodevelopmental outcome at 2 years in children born preterm treated by amnioreduction or fetoscopic laser surgery for twin-to-twin transfusion syndrome: comparison with dichorionic twins. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2009;201(3):291.e1-291.e5.
55. Maisonneuve E, et al. Impact of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcomes and mortality at 2 years in premature infants after preterm labour or preterm premature rupture of membranes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* janv 2017;216(1):S203.
56. Elalouf C, et al. Prospective follow-up of a cohort of preterm infants < 33 WG receiving ketamine for tracheal intubation in the delivery room: Neurological outcome at 1 and 2 years. *Archives de Pédiatrie.* mai 2018;25(4):295-300.
57. Lautridou A, Ancel P-Y, Launay E, Denizot S, Orsonneau J-L, Roze JC, et al. Umbilical cord blood procalcitonin as a risk factor for mortality in very premature infants. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases.* sept 2012;31(9):2407-12.
58. Halbwachs M, Muller JB, Nguyen The Tich S, De La Rochebrochard E, Gascoin G, Branger B, et al. Usefulness of Parent-Completed ASQ for Neurodevelopmental Screening of Preterm Children at Five Years of Age. *PLoS ONE.* 2013;8(8):e71925.
59. Charkaluk ML, Truffert P, Marchand-Martin L, et al. Very preterm children free of disability or delay at age 2: predictors of schooling at age 8: a population-based longitudinal study. *Early Hum Dev* 2011;87:297-302.
60. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2010;52(6):e119-25.
61. Heyden, Jantien L. van der, Christine Willekes, Anneloes L. van Baar, Aleid G. van Wassenae-Leemhuis,

- Eva Pajkrt, Martijn A. Oudijk, Martina M. Porath, et al.. « Behavioral and Neurodevelopmental Outcome of 2-Year-Old Children after Preterm Premature Rupture of Membranes: Follow-up of a Randomized Clinical Trial Comparing Induction of Labor and Expectant Management ». *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2015; 194:17-23.
62. Wassenaar-Leemhuis et al. Rethinking Preventive Post-Discharge Intervention Programmes for Very Preterm Infants and Their Parents. *Developmental Medicine & Child Neurology* 58 (S4): 67-73.
 63. Kordek A, Torbé A, Czajka R. Maternal venous procalcitonin levels do not correlate with umbilical cord blood and venous blood concentrations in the neonate. *J Perinat Med*.2006;34(6):462–5
 64. Ochi F, Higaki T, Ohta M, Yamauchi T, Tezuka M, Chisaka T, et al. Procalcitonin as a marker of respiratory disorder in neonates. *Pediatrics International*. 2015;57(2):263-8. 10.
 65. Procalcitonin as a Marker of Neonatal Sepsis in Intensive Care Units. *Iranian Journal of Medical Sciences*.2010;35(3):205-210
 66. Joram N, Muller J-B, Denizot S, Orsonneau J-L, Caillon J, Rozé J-C, et al. Umbilical cord blood procalcitonin level in early neonatal infections: a 4-year university hospital cohort study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2011;30(8):1005-13.
 67. Lencot S, Cabaret B, Sauvage G, Laurans C, Launay E, Orsonneau J-L, et al. A new procalcitonin cord-based algorithm in early-onset neonatal infection: for a change of paradigm. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2014;33(7):1229-38.
 68. Cabaret B, Laurans C, Launay E, et al. Diagnostic value of a new procalcitonin cord sample guided algorithm to manage newborns suspected of early-onset infection. *Arch Pediatr* 2013;20:954-62
 69. Turner D, Hammerman C, Rudensky B, Schlesinger Y, Goia C, Schimmel MS. Procalcitonin in preterm infants during the first few days of life: introducing an age related nomogram., *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91, 91(4, 4):F283, F283-6.
 70. Cottineau M, Launay E, Branger B, Caillon J, Muller J-B, Boscher C, et al. Valeur diagnostique des critères de suspicion d'infection néonatale précoce : bilan dix ans après les recommandations de l'Anaes. *Archives de Pédiatrie*. 2014;21(2):187-93.
 71. Didier C, Kuhn P. Late-onset neonatal infections: incidences and pathogens in the era of antenatal antibiotics. *Eur J Pediatr* 2012; 171: 681–687 16.
 72. Cotten CM, Taylor S, Benjamin DK Jr et al. Prolonged duration of initial empirical antibiotic treatment is associated with increased rates of necrotizing enterocolitis and death for extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2009; 123(1):58–66
 73. Kordek A, Hałasa M, Podraza W Early detection of an early onset infection in the neonate based on measurements of procalcitonin and C-reactive protein concentrations in cord blood. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(8):1143–1148
 74. Joram N, Boscher C, Denizot S et al. Umbilical cord blood procalcitonin and C reactive protein concentrations as markers for early diagnosis of very early onset neonatal infection. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006;91(1):F65–F66
 75. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity The international classification of retinopathy of prematurity revisited *Arch Ophthalmol* 2005 ; 123 : 991-999
 76. 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. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2017;216(5):518.e1-518.e12.

77. Leviton A, Allred EN, Fichorova RN, O'Shea TM, Fordham LA, Kuban KKC, et al. Circulating biomarkers in extremely preterm infants associated with ultrasound indicators of brain damage. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2018;22(3):440-50.
78. Gosselin J, Amiel-Tison C, editors. Evaluation neurologique de 0 à 6 ans. 2^{ème} éd, Paris : Elsevier Masson et Montréal, Presses de l'hôpital Ste Justine ; 2008
79. Romero et al. Fetal cardiac dysfunction in preterm premature rupture of membranes . *J Matern Fetal Neonatal Med* 2004; 16:146
80. Toti et al. Acute thymic involution in fetuses and neonates with chorioamnionitis. *Hum Pathol* 2000; 31: 1121
81. Hofer, Nora, Eva Zacharias, Wilhelm Müller, et al. 2012. Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates. *Journ of Perinatal Medicine* 2018; 40(5): 587-590.
82. Bloomfield FH, Harding JE, Meyer MP, Alsweiler JM, Jiang Y, et al. DIAMOND Study Group, The DIAMOND trial. Different Approaches to MOderate & late preterm Nutrition: Determinants of feed tolerance, body composition and development: protocol of a randomised trial. *BMC Pediatrics*. 2018; 18(1).
83. Chiesa et al. C-reactive protein, interleukin-6 and procalcitonin in the immediate post-natal periode: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection *Clin Chem* 2003;49,60-8
84. Mitha A. et al., Neonatal Infection and 5-Year Neurodevelopmental Outcomes of very Preterm Infants: the Epipage Study. *Arch Dis Child*. 2012; 97(Suppl 2):A59.
85. Chiesa C. et al. Reliability of Procalcitonin Concentrations for the Diagnosis of Sepsis in Critically Ill Neonates. *Clinical Infectious Diseases* 1998; 26(3):664-72.

VII. ANNEXES

A. Questionnaire ASQ 24 mois d'âge corrigé

Questionnaires sur les étapes du développement : Évaluation de l'enfant par les parents*
Deuxième édition

par Diane Bricker et Jane Squires

avec la collaboration de Linda Mounts, LaWanda Potter, Robert Nickel, Elizabeth Twombly et Jane Farrell

Traduction et adaptation par Marthe Bonin, Philippe Robaey, Sylvie Vandaele, Georges L. Bastin et Véronique Lacroix

avec le soutien de la Fondation *Invest in Kids*

Copyright © 2000 par Paul H. Brookes Publishing Co.

Questionnaire

24 mois • 2 ans

Veuillez répondre aux questions suivantes.

Nom de l'enfant : _____

Date de naissance : _____

Veuillez répondre au questionnaire au plus tard le : _____

Qui remplit le questionnaire ? _____

Quel est le lien avec l'enfant ? _____

Votre téléphone : _____

Votre adresse postale : _____

Ville : _____

Province/Département/Canton : _____

Code postal : _____

Veuillez indiquer le nom des personnes qui vous aident à remplir le questionnaire : _____

Date à laquelle le questionnaire est rempli : _____

Responsable du programme : _____

*Translated from the English :
*Ages & Stages Questionnaires : A Parent-Completed,
Child-Monitoring System, Second Edition*, Bricker et al.
© 1999 Paul H. Brookes Publishing Co.



Les enfants de cet âge ne se montrent pas toujours coopératifs quand on leur demande de faire quelque chose. Il est possible que vous deviez vous y reprendre à plusieurs fois pour savoir si votre enfant est capable ou non de réaliser les activités suivantes. S'il est capable de faire une activité mais qu'il s'y refuse, répondez « oui » à la question.

OUI PARFOIS PAS ENCORE

COMMUNICATION

Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.

1. Sans que vous lui montriez, votre enfant *indique-t-il* la bonne image quand vous lui dites, « Montre-moi le petit chat ! » ou « Où est le chien ? » (Il suffit qu'une seule image soit correctement identifiée.) ☐ ☐ ☐ ☐
2. Votre enfant imite-t-il une phrase de deux mots ? Par exemple, si vous dites, « Maman mange », « Papa joue » ou « Chat parti ! », votre enfant répète-t-il après vous ces deux mêmes mots ? (Cochez « oui » même si le langage de votre enfant est difficile à comprendre.) ☐ ☐ ☐ ☐
3. Sans que vous lui donniez la solution en montrant du doigt ou en faisant des gestes, votre enfant suit-il au moins *trois* de ces directives ? ☐ ☐ ☐ ☐
 - a. « Mets le jouet sur la table. » d. « Va chercher ton manteau. »
 - b. « Ferme la porte. » e. « Prends ma main. »
 - c. « Apporte-moi une serviette. » f. « Prends ton livre. »
4. Si vous montrez du doigt à une image représentant un ballon (ou un chat, une tasse, un chapeau, etc.) et demandez à votre enfant, « Qu'est-ce que c'est ? », *nomme-t-il* correctement au moins l'une des images ? ☐ ☐ ☐ ☐
5. Votre enfant dit-il à la suite deux ou trois mots qui représentent différentes idées qui sont liées les unes aux autres comme, par exemple, « Regarde chien ! » « Maman maison ! » ou « Chat parti ! ». (Ne comptez pas les combinaisons de mots qui expriment une seule idée comme, par exemple, « Bye-bye ! », « Plus là ! », « Très bien ! » et « Qu'est-ce que c'est ? ».) ☐ ☐ ☐ ☐

Veuillez donner un exemple des combinaisons de mots que fait votre enfant :

6. Votre enfant utilise-t-il correctement au moins deux mots parmi les suivants : « moi », « je », « le mien », « toi » ? ☐ ☐ ☐ ☐

TOTAL POUR LA COMMUNICATION ☐

MOTRICITÉ GLOBALE

Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.

1. Votre enfant descend-il les escaliers si vous le tenez par une main ? (Vous pouvez essayer cette activité dans un magasin, au terrain de jeux ou à la maison.) ☐ ☐ ☐ ☐
2. Si vous lui montrez comment donner un coup de pied dans un gros ballon, votre enfant essaie-t-il d'en faire autant en lançant la jambe en avant ou en frappant le ballon tout en marchant ? (Si votre enfant donne déjà un coup de pied dans un ballon, cochez « oui ».) ☐ ☐ ☐ ☐



OUI PARFOIS PAS ENCORE

MOTRICITÉ GLOBALE (suite)

3. Votre enfant monte-t-il ou descend-il au moins deux marches par lui-même ? Vous pouvez essayer cette activité dans un magasin, au terrain de jeux ou à la maison. (Cochez « oui » même s'il se tient au mur ou à la rampe.)



☐ ☐ ☐ _____

4. Votre enfant court-il assez bien, s'arrêtant tout seul sans se cogner contre des objets ni tomber ?



☐ ☐ ☐ _____

5. Votre enfant saute-t-il à pieds joints (en levant les deux pieds en même temps) ?



☐ ☐ ☐ _____

6. Sans recourir à aucun soutien, votre enfant donne-t-il un coup de pied dans un ballon en lançant la jambe vers l'avant ?



☐ ☐ ☐ _____ *

TOTAL POUR LA MOTRICITÉ GLOBALE _____

**Si la réponse à la question 6 de cette série portant sur la motricité globale est « oui » ou « parfois », cochez « oui » à la question 2 de cette série.*

MOTRICITÉ FINE Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.

1. Votre enfant porte-t-il une cuillère à la bouche, du bon côté et, généralement, sans renverser de nourriture ?

☐ ☐ ☐ _____

2. Votre enfant tourne-t-il les pages d'un livre par lui-même ? (Il est possible qu'il tourne plus d'une page à la fois.)

☐ ☐ ☐ _____

3. Votre enfant fait-il un mouvement de rotation de la main quand il essaie de tourner des poignées de porte, de remonter le mécanisme des jouets ou de visser et de dévisser des couvercles sur des pots ?

☐ ☐ ☐ _____

4. Votre enfant allume-t-il et éteint-il la lumière ?

☐ ☐ ☐ _____

5. Votre enfant empile-t-il tout seul sept petits cubes ou petits jouets ? (Vous pouvez utiliser aussi des bobines de fil, des petites boîtes ou des jouets mesurant environ 2,5 cm.)

☐ ☐ ☐ _____

6. Votre enfant enfle-t-il une perle ou passe-t-il un lacet dans l'œillet d'un soulier ?



☐ ☐ ☐ _____

TOTAL POUR LA MOTRICITÉ FINE _____

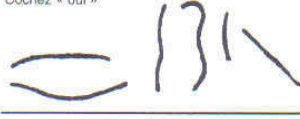
OUI PARFOIS PAS ENCORE

RÉSOLUTION DE PROBLÈMES

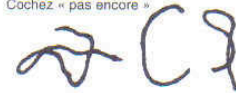
Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.

1. Une fois que vous avez tracé devant lui une ligne de haut en bas sur une feuille de papier avec un crayon, votre enfant vous imite-t-il en traçant à son tour une ligne sur la feuille (*peu importe la direction de cette ligne*) ? Le fait de gribouiller dans tous les sens ne compte pas pour un « oui ».

Cochez « oui »



Cochez « pas encore »



2. Sans que vous lui montriez comment faire, votre enfant renverse-t-il intentionnellement une petite bouteille transparente pour en faire tomber un petit morceau de biscuit ou un Cheerio ? (Vous pouvez utiliser un flacon à comprimés, une bouteille en plastique ou un biberon.)
3. Votre enfant joue-t-il à prendre certains objets pour d'autres ? Par exemple, place-t-il une tasse près de son oreille en disant qu'il s'agit d'un téléphone ? Se met-il une boîte sur la tête en affirmant qu'il s'agit d'un chapeau ? Utilise-t-il un petit cube ou un petit jouet pour mélanger la nourriture ?
4. Votre enfant sait-il où vont les choses ? Par exemple, sait-il que ses jouets vont sur l'étagère à jouets, que sa couverture va sur son lit et que les assiettes vont dans la cuisine ?
5. Si votre enfant veut quelque chose qu'il ne peut pas atteindre, va-t-il chercher une chaise ou une boîte et monte-t-il dessus pour attraper ce qu'il désire ?
6. Sous les yeux de votre enfant, alignez et mettez côte à côte quatre objets (comme des cubes ou des petites voitures). Votre enfant vous imite-t-il et fait-il la même chose avec au moins *quatre* objets identiques ? (Vous pouvez utiliser aussi des bobines de fil, des petites boîtes ou d'autres jouets.)



TOTAL POUR LA RÉSOLUTION DE PROBLÈMES

APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES

Assurez-vous d'essayer chaque activité avec votre enfant.

1. Votre enfant boit-il à l'aide d'une tasse ou d'un verre et le pose-t-il sans presque rien renverser ?
2. Votre enfant vous imite-t-il, par exemple, d'essuyer un liquide renversé, de balayer ou de faire semblant de se raser ou de se peigner ?
3. Votre enfant mange-t-il avec une fourchette ?

OUI PARFOIS PAS ENCORE

APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES (suite)

- | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------|
| 4. Quand votre enfant joue avec une poupée ou un animal en peluche, fait-il semblant de le bercer, de le nourrir, de lui changer sa couche, de le mettre au lit et ainsi de suite ? | ☐ | ☐ | ☐ | _____ |
| 5. Votre enfant pousse-t-il un chariot d'épicerie, une poussette ou une voiturette, contourne-t-il les obstacles rencontrés et recule-t-il avec le chariot s'il ne peut pas tourner dans un coin ? | ☐ | ☐ | ☐ | _____ |
| 6. Votre enfant se désigne-t-il lui-même à l'aide des mots « je » ou « moi » plutôt qu'en utilisant son prénom ? Par exemple, dit-il « Je fais telle chose » plutôt que « Pierre fait telle chose ». | ☐ | ☐ | ☐ | _____ |

TOTAL POUR LES APTITUDES INDIVIDUELLES OU SOCIALES _____

ÉVALUATION GLOBALE

Les parents et les responsables du programme peuvent ajouter des commentaires en utilisant l'espace qui se trouve ci-dessous ou le verso de cette feuille.

- | | |
|--|---|
| 1. Pensez-vous que votre enfant entend normalement ?
Sinon, veuillez expliquer : _____ | OUI ☐ NON ☐ |
| 2. Pensez-vous que votre enfant parle comme les enfants de son âge ?
Sinon, veuillez expliquer : _____ | OUI ☐ NON ☐ |
| 3. Comprenez-vous, la plupart du temps, ce que dit votre enfant ?
Sinon, veuillez expliquer : _____ | OUI ☐ NON ☐ |
| 4. Pensez-vous que votre enfant marche, court et grimpe comme les enfants de son âge ?
Sinon, veuillez expliquer : _____ | OUI ☐ NON ☐ |
| 5. L'un des parents a-t-il des antécédents familiaux de surdité infantile, partielle ou totale ?
Si oui, veuillez expliquer : _____ | OUI ☐ NON ☐ |
| 6. Pensez-vous que votre enfant voit normalement ?
Sinon, veuillez expliquer : _____ | OUI ☐ NON ☐ |
| 7. Votre enfant a-t-il eu des problèmes de santé au cours des derniers mois ?
Si oui, veuillez expliquer : _____ | OUI ☐ NON ☐ |
| 8. Quelque chose chez votre enfant vous inquiète-t-il ?
Si oui, veuillez expliquer : _____ | OUI ☐ NON ☐ |

ASQ 24 mois/2 ans : Sommaire des résultats

Nom de l'enfant : _____ Date de naissance de l'enfant : _____
 Personne ayant rempli le questionnaire : _____ Lien avec l'enfant : _____
 Adresse postale : _____ Ville : _____
 Téléphone : _____ Province/Département/Canton : _____ Code postal : _____
 Date à laquelle le questionnaire est rempli : _____ Personne ayant aidé à remplir le questionnaire : _____

ÉVALUATION GLOBALE : Veuillez reporter les réponses inscrites dans la partie intitulée « Évaluation globale » en encrant « oui » ou « non » et en rapportant les commentaires des parents.

- | | | | | | |
|---|-----|-----|---|-----|-----|
| 1. Audition correcte ?
Commentaires : | OUI | NON | 5. Antécédents familiaux de surdité ?
Commentaires : | OUI | NON |
| 2. Langage comme celui des autres enfants ?
Commentaires : | OUI | NON | 6. Vision correcte ?
Commentaires : | OUI | NON |
| 3. L'adulte comprend-il l'enfant ?
Commentaires : | OUI | NON | 7. Problèmes médicaux récents ?
Commentaires : | OUI | NON |
| 4. Marche, court, grimpe comme les autres enfants ?
Commentaires : | OUI | NON | 8. Autres questions ou problèmes ?
Commentaires : | OUI | NON |

COTATION DES RÉPONSES

- Assurez-vous que toutes les questions comportent une réponse. S'il n'est pas possible de répondre à une question, veuillez vous reporter au mode de calcul des rapports de cotation dans *The ASQ User's Guide*.
- Cotez chaque réponse en écrivant la valeur qui lui correspond sur la ligne appropriée.
OUI = 10 PARFOIS = 5 PAS ENCORE = 0
- Additionnez les cotes attribuées aux réponses pour chaque sphère de développement et notez le total sur la ligne prévue à cet effet.
- Indiquez la cote totale pour chaque sphère de développement en noircissant le cercle approprié dans le tableau ci-dessous. Par exemple, si la cote totale pour la sphère de développement relative à la communication est de 50, noircissez le cercle situé sous le chiffre 50 dans la première rangée.

Total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60
Communication	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Motricité globale	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Motricité fine	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Résol. de problèmes	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Apt. indiv. ou soc.	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Total	0	5	10	15	20	25	30	35	40	45	50	55	60

Examinez les cercles noircis pour chaque sphère de développement dans le tableau ci-dessous.

- Si la cote se trouve dans la zone ☐, la performance de l'enfant pour ce type d'activités est normale à cette étape de son développement.
- Si la cote se trouve dans la zone ☐, veuillez consulter un professionnel de la santé. Un examen plus approfondi peut être nécessaire.

OPTIONNEL : Les réponses correspondant à chaque item du questionnaire peuvent être notées dans le tableau ci-dessous.

	Cote	Seuil	Communication	Motricité globale	Motricité fine	Résol. de problèmes	Apt. indiv. ou soc.
24 mois/2 ans	Communication	36,5	1 ☐ ☐ ☐	1 ☐ ☐ ☐	1 ☐ ☐ ☐	1 ☐ ☐ ☐	1 ☐ ☐ ☐
	Motricité globale	36,0	2 ☐ ☐ ☐	2 ☐ ☐ ☐	2 ☐ ☐ ☐	2 ☐ ☐ ☐	2 ☐ ☐ ☐
	Motricité fine	36,4	3 ☐ ☐ ☐	3 ☐ ☐ ☐	3 ☐ ☐ ☐	3 ☐ ☐ ☐	3 ☐ ☐ ☐
	Résol. de problèmes	32,9	4 ☐ ☐ ☐	4 ☐ ☐ ☐	4 ☐ ☐ ☐	4 ☐ ☐ ☐	4 ☐ ☐ ☐
	Apt. indiv. ou soc.	35,6	5 ☐ ☐ ☐	5 ☐ ☐ ☐	5 ☐ ☐ ☐	5 ☐ ☐ ☐	5 ☐ ☐ ☐
			6 ☐ ☐ ☐	6 ☐ ☐ ☐	6 ☐ ☐ ☐	6 ☐ ☐ ☐	6 ☐ ☐ ☐
			O P N	O P N	O P N	O P N	O P N

Responsable du programme : _____

B. Examen du réseau 24 mois d'âge corrigé

(Tampon du médecin)

Examen spécifique 24 mois AC

Fiche patient / biométries									
Nom :			Prénom :			Sexe : F ☐ M ☐		Date de naissance :	
Examen réalisé par :									
Age gestationnel :		SA :		Date d'examen :		Age réel :		Age corrigé :	
Poids :		Taille :		PC :		TAS :		TAD :	
Famille / lieu de vie / alimentation									
Lieu de vie : Domicile ☐ Hospitalisation ☐ Autre ☐ (préciser) :									
Numéros de téléphone actuels			Père :			Mère :			Autre :
Situation familiale : Couple ☐ Parent isolé ☐ Autre ☐ (préciser) :									
Mode de garde : Crèche ☐ Assistante maternelle ☐ Nourrice à domicile ☐ Parents ☐ Autre ☐ (préciser) :									
Bilinguisme familial : Non ☐ Oui ☐									
Allaitement : Maternel ☐ Mixte ☐ Artificiel ☐					Texture : Mixé fin ☐ Petits morceaux ☐ Gros morceaux ☐				
Trouble de l'oralité : Non ☐ Oui ☐					Appétit : Normal ☐ Médiocre ☐ Important ☐ Sélectif ☐				
Pathologies observées Non ☐ Oui ☐ (si oui, préciser) :									
Maladie pulmonaire chronique : Non ☐ Oui ☐					Maladie digestive chronique : Non ☐ Oui ☐				
(si oui, préciser) :					(si oui, préciser) :				
Autre pathologie chronique : Non ☐ Oui ☐					Ig anti VRS : Non ☐ Oui ☐				
(si oui, préciser) :									
Examens et dépistages sensoriels									
Bilan auditif entre 12 et 15 mois : Non fait ☐ Normal ☐ Anormal ☐ A contrôler ☐									
(Si anormal ou à contrôler, préciser) :									
Poursuite visuelle : Normale ☐ Anormale ☐ (Si anormale, préciser) :					Obtention : Facile ☐ Difficile ☐ Absente ☐ Limitation : Aucune ☐ Bilatérale ☐ D ☐ G ☐				
Bilan visuel : Non fait ☐ Normal ☐ Anormal ☐ (Si anormal, préciser) :					Strabisme ☐ Myopie ☐ Hypermétropie ☐ Astigmatisme ☐ Amblyopie ☐ Lunettes ☐ Nystagmus ☐				
Examen neurodéveloppemental									
(le questionnaire parental est en annexe à la fin de cet examen)									
M-CHAT-R™ : score questionnaire parental (nombre de cases grisées) :									
☐ 0-2 : risque faible									
☐ 3-7 : risque moyen → surveillance et réévaluation par test de suivi									
☐ ≥ 8 : risque élevé → avis pédopsychiatrique									
CLAMS, nombre d'alertes 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐					Alertes CLAMS 24 mois : Désigne au moins 2 images - Vocabulaire de 10 à 20 mots - Associe 2 mots				
Comportement : Normal ☐ Anormal ☐ (si anormal, préciser) :									
Endormissement facile : Non ☐ Oui ☐									
Réveils nocturnes : Non ☐ Oui ☐									
Participation à l'examen : Normale ☐ Difficile ☐									
S'oppose : Non ☐ Oui ☐									
Développement moteur : Normal ☐ Anormal ☐ (si anormal, préciser) :									
Motricité : Symétrique ☐ Préférence D ☐ Préférence G ☐									
Se lève sans autre appui que le sol : Non ☐ Oui ☐									
Monte et descend les escaliers : Non ☐ Oui ☐									
Boit au verre : Non ☐ Oui ☐									
Utilise la cuillère : Non ☐ Oui ☐									
Motricité : Normale ☐ Anormale ☐ (si anormale, préciser) :									
Hémiplégie : D ☐ G ☐ non ☐									
Hémiplégie : D ☐ G ☐ non ☐									
Monoplégie membre supérieur : D ☐ G ☐ non ☐									
Monoplégie membre inférieur : D ☐ G ☐ non ☐									
Cognition : Normale ☐ Anormale ☐ (si anormale, préciser) :									
Gribouille des formes pointues : Non ☐ Oui ☐									
Sait à quoi servent les objets usuels : Non ☐ Oui ☐									
Joue à « faire semblant » : Non ☐ Oui ☐									
Retrouve un objet caché : Non ☐ Oui ☐									
Identifie des images : Non ☐ Oui ☐									
Fait une tour de 4 cubes : Non ☐ Oui ☐									
Fait un train de 3 cubes : Non ☐ Oui ☐									
Fait des encastresments simples : Non ☐ Oui ☐									
Tonus : Normal ☐ Anormal ☐ (si anormal, préciser) :									
Tonus axial : Normal ☐ Hypotonie axiale ☐ Hypertonie axiale ☐									
Tonus périphérique : Normal ☐ Hypotonie périphérique ☐ Hypertonie périphérique ☐ Asymétrique : Non ☐ Oui ☐									
Si oui, préciser le côté hypertonique : D ☐ G ☐									
ROT et RCP : Normaux ☐ Anormaux ☐ (Si anormaux, à préciser) :									
ROT : Normaux ☐ Absents ☐ Vifs ☐ Asymétriques, plus vifs à G ☐ Asymétriques, plus vifs à D ☐									
RCP : En flexion bilatérale ☐ En extension bilatérale ☐ En extension à G ☐ En extension à D ☐									
Score neuromoteur : 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐									
0 - Normal : 1 - Anomalie modérée du tonus ou des réflexes : 2 - Anomalie modérée du tonus et des réflexes : 3 - Anomalie du tonus et/ou des réflexes avec diminution de la force musculaire du tronc et des extrémités : 4 - Anomalie motrice +/- atteinte des nerfs crâniens : 5 - Tétraparésie spastique									
Paraclinique : Non ☐ Oui ☐ (si oui, préciser) :									
Prise en charge à prévoir : Non ☐ Oui ☐ (Si oui, préciser) :									
Kinésithérapie ☐ Psychomotricité ☐ CAMSP ☐ Psychologie ☐ Orthoptie ☐ Orthophonie ☐									
Autre prise en charge ☐ (préciser) :									
Consultation de recours demandée : Non ☐ Oui ☐ (Si oui, préciser) :									
Ophtalmologie ☐ ORL ☐ Pneumopédiatrie ☐ Neuropédiatrie / MPR ☐ Gastropédiatrie ☐									
Autre ☐ (préciser) :									

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.