UNIVERSITÉ de Picardie Jules Verne

CHU AMIENS PICARDIE

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE DIPLÔME D'ÉTAT
SPÉCIALITE PÉDIATRIE

Année 2017-2018

N° de thèse : 2018-165

Évaluation de la prise en charge des enfants nés grands prématurés ayant un petit poids pour l'âge gestationnel et de leur croissance à l'âge de 2 ans

---

Présenté et soutenu publiquement le 16 Octobre 2018

Par **Sophie DELORME**

Le Président de Jury : **Monsieur le Professeur Fabrice WALLOIS**

Les Juges : **Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD**

Monsieur le Professeur Cyril PAGE

Madame le Docteur Émilie BOUREL-PONCHEL

Monsieur le Docteur Guy KO NGOLO

Le directeur de thèse : **Monsieur le Docteur André LEKE**

A mon président du Jury :

Monsieur le Professeur Fabrice Wallois

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Physiologie)

Responsable du Groupe de Recherches sur l'Analyse Multimodale de la Fonction Cérébrale

Chef du Services d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux Pédiatrique

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Officier dans l'Ordre National de la Légion d'Honneur

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

Merci d'avoir été disponible.

J'aurais aimé apprendre davantage à vos côtés.

Et j'espère que nos routes auront l'occasion de se recroiser par la suite.

A mon Jury

Madame le Professeur Rachel DESAILLOUD

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques)

Merci de me faire l'honneur de juger mon travail.

Vous avez toujours été disponible et je vous remercie pour votre aide.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A mon jury

Monsieur le Professeur Cyril PAGE

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(ORL)

Vous avez aimablement accepté de juger mon travail

Très sensible à cet honneur, d'autant plus qu'il ne s'agit pas de votre spécialité je vous prie de trouver l'expression de mes remerciements.

A mon jury

Madame le Docteur Émilie BOUREL-PONCHEL

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

(Exploration fonctionnelle du système nerveux)

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

Je t'admire par ta rigueur et ton professionnalisme.

Je te remercie pour ton aide et pour ton sourire toujours au rendez-vous.

J'aurai beaucoup aimé travailler avec toi.

A mon jury,

Monsieur le Docteur Guy KONGOLO MAKUMBU

Praticien Hospitalier

(Pédiatre)

Pole « femme – couple -enfant »

Mon cher Guy,
Tu as si gentiment accepté de juger mon travail.

Merci de m'avoir aidé jour après jour et de m'avoir toujours si bien aiguillé pour toutes mes décisions.

J'ai énormément apprécié travailler auprès de toi.

Tu es toujours de bons conseils. J'aimerai devenir une grande réanimatrice comme tu es un grand réanimateur et manier la sonde d'échographie cardiaque comme tu le fais.

Merci pour ton sourire, ta gentillesse, ta générosité et ta patience.

Sois assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect envers toi.

A mon directeur de thèse

Monsieur le Docteur André LEKE

Praticien Hospitalier

(Pédiatre)

Responsable du centre d'activité « soin intensif de néonatologie et unité mère-enfant »

Pole « femme - couple - enfant »

Merci d'avoir si gentiment accepté de m'encadrer sur ce travail qui me tient à cœur.

Votre amour pour votre travail transparait au jour le jour.
J'espère par ces quelques mots vous prouver à quel point je suis reconnaissante de tout ce que vous m'avez apporté au cours de mon internat. Vous m'avez fait aimer cette jolie discipline qu'est la néonatologie et pour cela je vous remercie infiniment.

Merci pour tout ce que vous m'avez appris au cours de ces stages et pour votre humanité profonde.

A ma famille

Je dédie cette thèse à ma maman, qui a toujours cru en moi et qui m'a toujours soutenue.
Il n'y a que toi pour faire tout ça. Si j'en suis là c'est grâce à toi.
Merci pour nos fous rires à n'en plus finir.
Merci d'avoir toujours été là.

A mon grand frère, qui croit plus que tout en moi et que j'aime tant. Merci pour tes conseils et pour ton aide sans laquelle je ne serai pas arrivée là.
Je ne veux qu'une seule chose c'est que tu sois fier de moi.

A mon papa, parce que c'est « le plus beau métier du monde » et c'est pour ça que j'ai tenu.
A ma mamie, qui me protège de toutes ses forces de tout là-haut et à qui je pense tous les jours.

A mon papi, un p'tit vieux pas riche, à qui j'ai promis de trouver un sirop miracle contre la vieillesse.

A ma cousine Julie, parce que j'espère que tu es fière de moi, que nous resterons toujours si proche et soudées malgré tout ce qui peut nous arriver et parce que je n'ai qu'une seule cousine et c'est la meilleure du monde.

A Marie, pour ta douceur ta gentillesse et pour tous les bons petits plats que tu nous cuisines !
A Tonton Flo, gros blagueur, le roi de la crêpe de paris sans qui Jean Sophie n'existerait pas !

A mes amis

A Elodie et Laura, parce que c'est vous les premières à m'avoir connue.

A Mélo, Jojo, Hélène, Lili Wood, Juju, Lauriane, Alex, Georges, Cathy et Flo qui m'ont toujours soutenue, ont supporté mes sauts d'humeur et ont toujours compris quand je partais plus tôt de soirée pour retourner « bosser ».

A Yasmine, parce que l'on se comprend et pour m'avoir soutenue plus d'une fois en sortie de garde difficile.

A Romain, Armand et Steph pour nos fou rires et nos soirées post DESC

A Auriane, Wiem, Chacha, Perrine et Sandrinette parceque vous avez été des partenaires de choc !

A Anne Laure et Laura pour nos super voyages au départ de Beauvais.

A J.

A un petit rideur …

Aux équipes médicales et paramédicales d'Amiens, de Beauvais et de Paris.

Merci à toute l'équipe des soins intensifs et de la réanimation du CHU d'Amiens. Vous m'avez donné le gout de la réanimation néonatale (et même peut être un peu de la réanimation pédiatrique qui sait …), je vous en suis profondément reconnaissante.

A l'équipe du SAMU pédiatrique. A Laurent, merci de nous apprendre et de passer du temps à nous former si bien.

A l'équipe de Beauvais avec qui j'ai passé de merveilleux moments et avec qui j'ai appris à travailler dans le calme et la sérénité. Merci tout particulièrement à l'équipe paramédicale de Beauvais, avec qui j'ai tissé de forts liens d'amitié et avec qui je l'espère je resterai en contact.

Merci à l'équipe de Robert Debré pour sa rigueur, sa motivation et sa joie au travail.

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS p.12

TABLEAUX FIGURES et ANNEXES p.13

INTRODUCTION p.14

A. La prématurité p.14

B. Les nouveaux nés de petit poids pour l'âge gestationnel p.18

a. Petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) ou retard de croissance intra utérin (RCIU) ? p.15

b. Courbe de croissance utilisée p.16

c. Croissance prénatale p.16

d. Croissance post natale p.17

C. Objectif de l'étude p.18

MATERIELS & METHODES p.18

A. Population

a. Critère d'inclusion p.19

b. Critère de non inclusion p.19

B. Recueil des données p.19

C. Analyses statistiques p.23

RESULTATS p.24

A. Analyses des caractéristiques périnatales p.25

B. Analyse de la morbidité p.26

C. Valeurs anthropométriques à l'âge de 2 ans p.30

DISCUSSION p.35

A. Discussion de notre étude p.35

B. Hormone de croissance p.36

C. Syndrome métabolique p.37

D. Limite de notre étude p.37

CONCLUSION p.39

ANNEXES p.36

BIBLIOGRAPHIE p.51

RESUME p.53

Abréviations :

- AG : Age gestationnel
- CHU : Centre Hospitalier Universitaire
- Cm : Centimètre
- CRP : Protéine C Réactive
- DBP : Dysplasie Broncho Pulmonaire
- DDR : Date des Dernières Règles
- DS : Déviation standard
- ECUN : Entérocolite Ulcéro Nécrosante
- ETF : Échographie Trans Fontanellaire
- FGF : Fibroblast Growth Factor
- GH : Growth Hormon
- HFO : Ventilation Haute Fréquence
- HIV : Hémorragie Intra Ventriculaire
- IMF : Infection Materno Fœtale
- Kg : Kilogramme
- HTAP : Hypertension Artérielle Pulmonaire
- IGF1 : Insuline Growth Factor 1
- IMC : Indice de Masse Corporelle
- IMF : Infection Materno Fœtale
- MFIU : Mort Fœtale In Utero
- MMH : Maladie des Membranes Hyalines
- NOi : Monoxyde d'azote inhalé
- OR : Odd Ratio
- PAG : Petit poids pour l'Age Gestationnel
- PC : Périmètre crânien
- RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin
- TN : Taille de naissance
- PN : Poids de naissance
- SA : Semaines d'aménorrhées

Tableaux, Figures et Annexes

Tableau 1 : Caractéristiques périnatales de la cohorte

Tableau 2 : Complications respiratoires des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

Tableau 3 : Complications digestives des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

Tableau 4 : Complications cardiovasculaires des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

Tableau 5 : Complications infectieuses des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

Tableau 6 : Complications neurologiques des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

Tableau 7 : Complications hématologiques des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

Tableau 8 : Évaluation clinique à la sortie d'hospitalisation des nouveaux nés

Tableau 9 : Valeur anthropométriques à l'âge de 2 ans de notre cohorte prématurés ≤ 28+6 SA

Figure 1 : Flow chart

Figure 2 : Évaluation pondérale à l'âge de 2 ans

Figure 3 : Évaluation staturale à l'âge de 2 ans

Figure 4 : Évaluation du PC à l'âge de 2 ans

Figure 5 : Évaluation de l'IMC à l'âge de 2 ans

Annexe 1 : Courbe de croissance pondérale en fonction de l'âge gestationnel de Leroy Lefort

Annexe 2 : courbe de croissance pondérale fille et garçon AUDIPOG

Annexe 3 : Consentement type du réseau périnatal

Annexe 4 : Score de Silverman

Annexe 5 : Classification de Bell de l'entérocolite

Annexe 6 : Classification de Papile des HIV

Annexe 7 a et b : Courbe de croissance pondérale fille et garçon AFPA du carnet de santé 2018

Annexe 8 : Courbe d'estimation du poids fœtal en fonction du terme issu du collège français d'échographie fœtale

INTRODUCTION

A. LA PREMATURITE

Chaque année, on compte 15 millions de naissances prématurées correspondant à 10 % des naissances dans le monde. Du fait des complications liées à cette prématurité près d'un million d'entre eux décèdent précocement après la naissance (1) (2). Il est reconnu que 75% de la mortalité néonatale concernent les nouveaux nés prématurés. De par les progrès techniques et scientifiques de la médecine, la prématurité est en croissance constante. La prise en charge de ces nouveaux nés prématurés se fait de plus en plus précocement à des âges gestationnels (AG) et des poids de naissance (PN) de plus en plus petits. De nombreux survivants souffriront d'incapacités voire de handicaps, avec notamment des troubles des apprentissages, des atteintes neurosensorielles ou encore des déficits cognitifs, et ce d'autant plus que L'AG et/ou le PN seront faibles (3) : la prématurité constitue donc un enjeu majeur de santé publique. D'après l'OMS la viabilité se définit par toute naissance vivante après 22 SA et/ou de poids de naissance supérieur à 500 grammes (4). Il est décrit 3 sous catégories de prématurité selon l'AG (5) : la prématurité extrême avant 28 semaines d'aménorrhées, la grande prématurité entre 28 SA et 32 SA, et la prématurité moyenne correspondant à une naissance entre 32 et 37 SA.

Il faut distinguer les accouchements prématurés spontanés et les décisions médicales d'interruption prématurée de la grossesse. Les accouchements prématurés spontanés sont assez rarement dus à une cause isolée, telle que notamment une béance cervico-isthmique ou une infection urinaire maternelle ; plus souvent, la prématurité résulte de l'intrication de plusieurs facteurs étiologiques, parmi lesquels les conditions de vie sociale occupent une place importante.

Même si les décisions de prise en charge active à la naissance des enfants nés avant 28 SA sont encouragées par un service, elles se prennent souvent au cas par cas par les pédiatres réanimateurs, après un entretien détaillé avec les futurs parents. Les résultats des différentes études rapportées mettent en évidence la relation inverse qui existe entre l'AG, la survie et la morbidité sévère (6) (7). Nous assistons d'un côté à des bouleversements des comportements socio-économiques avec d'une part l'augmentation du taux d'activité professionnel des femmes à l'origine de grossesses plus tardives et/ou plus à risques, l'accroissement des grossesses multiples dans le cadre de la procréation médicalement assistée, et d'autre part à des modifications de l'attitude médicale activement impliquée dans la prise en charge de bébés d'âges gestationnels de plus en plus faibles et de poids de plus en plus petits. Tout ceci conduit à une augmentation continue de la prématurité et de la grande prématurité : la prématurité induite est le reflet de l'évolution des pratiques médico-sociales (8).

B. LES NOUVEAUX NES DE PETIT POIDS POUR L'AGE GESTATIONNEL

La taille et le poids du nouveau-né à la naissance dépendent de plusieurs facteurs dont la durée de la gestation et la qualité de la croissance fœtale. Celle-ci est déterminée par différents facteurs maternels, placentaires et fœtaux. Les facteurs maternels sont sous la dépendance de la constitution génétique, du statut nutritionnel et environnemental et de l'existence de certaines conditions pathologiques (telles que les malformations, les infections, l'hypertension artérielle, les grossesses multiples, la prise de tabac, d'alcool, le syndrome de pré éclampsie, le diabète maternel). L'état circulatoire et nutritionnel du placenta a également un rôle fondamental, ainsi le poids du nouveau-né à la naissance est également en relation avec le poids placentaire (9). Une grande proportion d'enfants nés très prématurés présente des anomalies de la croissance. Celles-ci peuvent se poursuivre pendant les premières semaines de la vie et sont fonction de la gravité des possibles affections qui peuvent survenir chez ces enfants ainsi que des traitements (par exemple des glucocorticoïdes) qu'ils nécessitent (10).

a- Petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) ou retard de croissance intra utérin (RCIU) ?

Nous parlons communément de retard de croissance intra utérin ou RCIU pour définir les nouveaux nés dont le poids est < 10ème percentile à la naissance. Or cette définition n'est pas correcte et correspond à un abus de langage. En effet, la terminologie à utiliser en anté comme en post natal est la suivante. Le petit poids pour l'âge gestationnel ou PAG (équivalent français de *small for gestational age* ou SGA) est défini par un poids de naissance inférieur au 10ème percentile. Le PAG sévère correspond à un PAG inférieur au 3ème percentile pour l'âge gestationnel. Le RCIU quant à lui est l'équivalent de *fœtal growth restriction* ou FGR ou *intra uterine growth restriction* ou IUGR correspond le plus souvent à un PAG associé à des arguments en faveur d'un défaut de croissance pathologique : arrêt ou infléchissement de la croissance de manière longitudinale (avec 2 mesures réalisées à 3 semaines d'intervalle au moins). Plus rarement un RCIU peut correspondre à un défaut de croissance avec un poids proche du 10ème percentile sans être PAG. Par ailleurs, dans les situations ou on découvre un PAG sur une mesure isolée, l'existence de signe d'altération du bien être fœtal (diminution des mouvements actifs fœtaux, anomalies du doppler , oligoamnios) doit faire évoquer un RCIU.(11) Les nouveaux nés eutrophes (ou *appropriate*

for gestational age AGA) dans notre étude sont décrit comme ceux ayant un poids de naissance compris entre le 19ème et le 90ème percentile à la naissance.

b- Courbe de croissance utilisée

Les courbes de référence sont exprimées en percentile ou en Déviation Standard (DS). Pour notre étude, nous n'utiliserons que les percentiles afin d'homogénéiser l'ensemble de nos mesures et de nos résultats. Parmi les courbes les plus fréquemment utilisées en France figurent les courbes de Leroy-Lefort (Annexe 1) définies sur une population française de référence en 1971, en Ile de France. Sont également utilisés les courbes de Lubchenco, moins adaptées car définies sur une population nord-américaine de faible niveau socio-économique et vivant à une altitude de 1600 mètres ; et plus récemment les courbes établies en France à partir du réseau sentinelle de l'AUDIPOG (12) (Annexe 2). De nombreuses études ont proposé d'autres courbes de croissance afin d'homogénéiser la prise en charge obstétricale pré natale et la prise en charge néonatologique post natale (13). Dans notre étude nous avons utilisé les courbes de référence AUDIPOG et recueilli l'ensemble des percentiles des mesures grâce à ces courbes en fonction de l'âge gestationnel de chaque patient. Il a été montré que, selon la courbe utilisée, une différence de poids de naissance de 50 grammes pouvait séparer les différentes références pour la définition d'un RCIU ou d'un PAG chez les enfants grands prématurés. Il est à noter cependant que le troisième percentile des courbes de Leroy-Lefort correspond approximativement au 10ème percentile des courbes de Lubchenco pour une large étendue des AG.

c. Croissance prénatale

Chez la mère, des modifications hormonales pendant la grossesse ont été décrites de manière physiologique. La diminution des concentrations d'hormone de croissance pituitaire est liée à une augmentation des hormones de croissance placentaire et lactogène secrétées par le placenta et les concentrations sériques d'insulin-like growth factor (IgF1) augmentent progressivement au cours de la grossesse. Une diminution des concentrations sériques d'IGF1 et d'hormone de croissance placentaire est rapportée chez les mères donnant naissance à des enfants avec RCIU ou PAG, suggérant que ces hormones pourraient être régulées avec le contrôle de la croissance fœtale. Les mécanismes endocriniens impliqués dans la croissance du fœtus sont complexes(14). L'importance relative des différentes hormones et facteurs de croissance n'est pas la même pour le contrôle de la croissance fœtale et postnatale. Lors de la croissance fœtale, il existe un rôle majeur des facteurs de croissance avec principalement l'IGF1 et l'IGF2 mais également d'autres facteurs de croissance (fibroblast growth factor, epidermal growth factor, transforming growth factors α et β) ainsi que de l'insuline, à

l'inverse des hormones de croissance et thyroïdiennes, qui bien que présentes dans la circulation fœtale, n'interviennent pas dans la croissance linéaire anténatale, mais ont un rôle fondamental dans la croissance postnatale. De nombreuses études expérimentales ont montré le rôle majeur des facteurs nutritionnels dans le contrôle de la croissance fœtale. Ainsi, l'insuline et l'IGF1 sont principalement régulés par le statut nutritionnel de la mère (surtout pour l'insuline) et du fœtus (surtout pour l'IGF1). Les concentrations sériques fœtales d'insuline sont corrélées avec le poids de naissance. Elles sont basses chez le fœtus et le nouveau-né avec PAG et élevées chez ceux issus d'une mère diabétique.
De même, les anomalies du récepteur à l'insuline sont associées à un PAG. Le rôle des IGF et de leurs récepteurs est majeur tant pour le contrôle de la croissance fœtale que postnatale.(9)

d - Croissance post natale

Les enfants nés prématurés constituent une population très hétérogène. Premièrement du fait de la sévérité variable de la prématurité, des différentes pathologies pouvant lui être associées, et deuxièmement du fait des différentes causes possibles du PAG, de l'intensité variable du retard de croissance, ainsi que de son ancienneté in utero. La survenue d'un PAG est plus fréquente chez les nouveau-nés prématurés et est un facteur aggravant du pronostic statural de ces enfants (3) (15). Les différents facteurs associés au PAG qu'ils soient d'origine maternelle ou fœtale ne sont en règle pas en relation avec le degré de sévérité du retard de croissance à la naissance. La grande variabilité de présentation clinique, le taux de survie des sujets nés très prématurés ainsi que la difficulté d'étudier de grandes cohortes de manière longitudinale, expliquent que l'étude de la croissance de ces enfants n'ait fait l'objet que d'études limitées.
Par ailleurs, l'association d'un PAG à la grande prématurité accentue le risque de mortalité et de morbidité néonatale. Quelques études ont déjà décrit une morbidité notamment neurologique augmentée en cas d'association de la prématurité avec un PAG (16) (17) (18). Il est également reconnu que les anciens prématurés PAG ou eutrophes souffriront de nombreuses autres complications parmi lesquels on retrouve notamment les troubles du développement neuro sensoriel mais également des troubles du comportement alimentaire et de l'oralité. La croissance post natale apparait également influencée à moyen et long terme par l'âge gestationnel (AG) et par les modalités de prise en charge néonatale et pédiatrique (19). Les deux facteurs PAG et prématurité sont donc très intriqués et méritent d'être étudiés de plus près. D'après la littérature nous savons que 10 à 20% des nouveaux nés à terme avec un PAG encourent un risque élevé de voir leur retard de croissance persister après l'âge de 2 ans mais qu'en est-il des nouveaux nés prématurés et PAG suivi au CHU d'Amiens (20)? Leur retard de croissance persiste t-il également à l'âge de 2 ans ? Un étude réalisée au

Canada (21) montre 10,5% de PAG parmi une cohorte comparant les prématurés PAG et les prématurés eutrophes. Cette étude montre également de manière statistiquement significative pour tous les éléments décrits (p< 0,01) un risque de mortalité augmenté avec un odd ration (OR) ajusté de 2,46 IC 95% [1,93 – 3,14], d'entérocolite augmenté avec un OR ajusté 1, 57 IC95% [1 ,22 – 2,03], de dysplasie broncho pulmonaire augmenté avec un OR ajusté de 1,78 IC95% [1 ,48– 2,13], et de rétinopathie sévère augmenté OR ajusté 2,34 IC95% [1 ,71 – 3,19]. Le groupe PAG avait également une durée d'hospitalisation plus longue que le groupe eutrophe et une durée de ventilation invasive également plus longue.

C. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'objectif principal de l'étude est de réaliser une évaluation de la prise en charge périnatale des nouveaux nés grands prématurés ≤ 28 SA + 6 jours ayant un PAG et de les comparer à la prise en charge des nouveaux nés grands prématurés de terme identique ≤ 28 SA + 6 jours et eutrophes. En effet, aucune étude n'a encore été réalisée au CHU d'Amiens afin de comparer ces deux différentes populations et surtout leur caractéristiques périnatales et leurs complications propres.
L'objectif secondaire de l'étude est d'évaluer dans chacune de ces deux populations la croissance du poids, de la taille du périmètre crânien (PC) et de l'IMC à l'âge de 2 ans.

MATERIEL ET METHODE

Il s'agit d'une étude descriptive, rétrospective mono centrique réalisée au CHU d'Amiens, analysant et comparant les caractéristiques périnatales cliniques et paracliniques des nouveaux nés prématurés ≤ 28 SA + 6 jours. Notre cohorte de patients est séparée en deux groupes analysés sur les mêmes périodes. Dans le premier groupe nous retrouvons les nouveaux nés prématurés ayant un petit poids pour l'âge gestationnel ou PAG dont la définition est décrite précédemment. Le deuxième groupe constitue les nouveaux nés prématurés ≤ 28 SA + 6 jours eutrophes. Pour les deux groupes décrits ci-dessous nous avons analysé et comparé les caractéristiques périnatales initiales puis les différentes complications et leur prise en charge. Enfin nous avons analysé le poids, la taille et l'IMC à l'âge de 2 ans de ces deux populations afin d'étudier leur évolution anthropométrique à l'âge de 2 ans.

A. Population

a. Critères d'inclusion

Notre étude inclut tous les enfants prématurés nés avant 28 SA+6, hospitalisés dès la naissance au CHU d'Amiens dans le service de réanimation et des soins intensifs de néonatologie au cours de la période du 1er Janvier 2013 au 31 Aout 2016 de manière à avoir un recul de 2 ans pour l'analyse. Cette population de nouveaux nés correspond à toutes les naissances de ce terme de la région puisque la réanimation néonatale d'Amiens était la seule structure régionale capable de les accueillir.

b. Critères de non inclusion

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

B. Recueil des données

Les données de l'étude sont recueillies à partir de dossiers d'hospitalisation et des dossiers du réseau périnatal de Picardie. Les variables analysées sont sélectionnées afin de caractériser aux mieux l'état du nouveau-né à la naissance, les soins administrés au nouveau-né à la naissance et pendant l'hospitalisation initiale. De plus les complications néonatales survenues au cours de l'hospitalisation sont détaillées et catégorisées appareil par appareil. Les données recueillies sont analysées anonymement et travaillées sur un fichier sécurisé. Celles-ci ont été recueillies en accord avec la charte du réseau de santé périnatal de Picardie. En effet, les parents de tous les enfants inclus ont au préalable été informés de manière claire et objective puis ont signé un consentement nous autorisant à utiliser les données de l'ensemble du réseau périnatal à des fins de recherche. Un consentement type est reproduit en Annexe 3.
Les données recueillies et analysées sont les suivantes :

a. Variables périnatales :

- Corticothérapie anténatale :
    - Complète : 2 injections administrées à 24 heures d'intervalle
    - Incomplète : 1 injection seulement
    - Absente
- Transfert in utero

- Voie d'accouchement
    - Accouchement par voie basse
    - Accouchement par césarienne

b. <u>Variables relatives au nouveau-né à la naissance</u>

- Age gestationnel (AG) :
    - L'AG figurant dans le compte rendu d'hospitalisation est utilisé. Il n'est pas précisé si celui-ci est calculé sur la base de la date des dernières règles (DDR) ou sur la base de l'estimation échographique précoce.
- Poids de naissance :
    - La valeur absolue du poids de naissance est rapportée en gramme.
    - Un petit poids pour l'âge gestationnel (PAG), un petit poids sévère pour l'âge gestationnel (la notion de PAG et PAG sévère est basée sur les dernières recommandations du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (22) et du collège français d'échographie fœtale (23). PAG correspondant à un poids de naissance < 10ème percentile et un PAG sévère < 3ème percentile.
- Sexe :
    - Féminin ou masculin

c. <u>Variables relatives aux soins administrés en période néonatale</u>

L'ensemble des interventions thérapeutiques réalisées durant le séjour du patient dans les secteurs de néonatologie se rapporte essentiellement au soutien fonctionnel, en particulier pour les fonctions cardio-circulatoire, respiratoire et hématologique et les traitements relevant de la chirurgie viscérale et cardiaque :

- Soutien respiratoire
    - Ventilation mécanique invasive par sonde trachéale et sa durée
    - Utilisation de surfactant exogène par voie intra-trachéale
    - Utilisation de monoxyde d'azote inhalé NOi pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire HTAP
    - Utilisation de la ventilation à haute fréquence (HFO).

- Soutien et traitements à visée hémodynamique :
    - Utilisation d'amines par voie IV comprenant la dopamine, dobutamine, noradrenaline et l'adrenaline. Il n'a pas été fait de distinction auprès de ces différentes drogues.
    - Traitement du canal artériel (CA) médicamenteux par IBUPROFENE ou ligature chirurgicale du canal artériel.
- Soutien hématologique
    - Nombre de transfusion de culots de globules rouges
    - Nombre de transfusion de produits sanguins labiles parmi concentrés plaquettaires, et de plasma frais congelé et culots de globules rouges.
- Durée d'hospitalisation en jours.

d. <u>Caractéristiques de la morbidité néonatale</u>

- Morbidité respiratoire
    - La maladie des membranes hyalines (MMH) correspond à un tableau de détresse respiratoire évalué selon les items du score de Silverman (cf. Annexe 4) à la naissance ou dans les premières 24 heures de vie et nécessitant l'instillation intra-trachéale de surfactant exogène. Ce tableau respiratoire est très fréquent chez les nouveaux nés prématurés du fait de l'immaturité pulmonaire, d'autant plus que la corticothérapie anténatale n'a pas été réalisée.
    - La dysplasie broncho-pulmonaire (DPB) définie par la persistance de l'oxygéno-dépendance à 36 semaines d'âge corrigé ou à 28 jours de vie ;
- Morbidité digestive
    - La souffrance digestive était évaluée par le score de Bell (24) (Annexe 5). Dans notre étude actuelle, nous avons considéré qu'il s'agissait :
        - d'entéropathie si ce score (Bell) était inférieur ou égal à 2
        - d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) lorsque le score de Bell était supérieur à 2 ;
- Morbidité infectieuse
    - Le contexte d'infection materno-fœtale (IMF) (certaine & probable) : étant donné la difficulté du diagnostic d'infection chez le prématuré à la naissance, il a été retenu comme contexte d'IMF toutes les situations ayant conduit à instaurer une antibiothérapie du fait des facteurs de

risque d'infection, de la présence des marqueurs d'inflammation (CRP) et/ou des cultures microbiologiques profondes positives (hémoculture, liquide céphalo rachidien). La notion de « contexte d'IMF » utilisée dans ce travail englobe toutes celles qui ont conduit à traiter par antibiotique par crainte de l'infection, que celle-ci ait été confirmé ou pas ;

- Infection secondaire certaine ou probable : nous considérons comme infection secondaire probable toute mise en route d'une antibiothérapie probabiliste devant des signes cliniques évocateurs mais sans mise en évidence de germe sur un prélèvement d'un milieu biologique normalement stérile comme l'hémoculture. Dans notre étude, infections probables et certaines sont regroupées.

- Morbidité circulatoire et hémodynamique
    - La morbidité cardiovasculaire et circulatoire chez le prématuré est dominée par la prise en charge du canal artériel et par les états d'instabilité circulatoire ;
    - L'instabilité circulatoire regroupe des états de choc de divers types s'exprimant à des degrés de sévérité variables. Les signes pouvant renseigner dans ce cas sont l'hypotension artérielle, l'aspect de la circulation cutanée (peau marbrée), la baisse de la diurèse, la bradycardie ou la tachycardie, la perception des pouls artériels centraux et périphériques. Actuellement, les données de l'échocardiographie-doppler complètent les renseignements apportés par les éléments cliniques, permettant de préciser le diagnostic du type de trouble circulatoire, d'orienter les décisions thérapeutiques et d'en monitorer l'efficacité.
- Morbidité neurologique
    - Hémorragie intraventriculaire (HIV) : l'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) est définie selon la classification de Papile (25) (cf. Annexe 6). L'échographie transfontanellaire (ETF) est la méthode de référence pour le dépistage de l'hémorragie intraventriculaire ; elle est utilisée régulièrement au lit du patient dès la naissance et est répétée sans danger particulier pour l'enfant puisque non irradiant. Dans notre étude, l'ETF à la recherche d'HIV est réalisée dès les premières 48 heures de vie et répétée en fonction de l'évolution de l'enfant (avec un appareil

d'échographie adapté de type *Philips CX50 xMatrix™* et d'une sonde C8-5 micro-convexe de fréquence 5-8 MHz). L'ETF est réalisée autour de 10 jours puis autour de 30 jours de vie pour l'identification et l'évaluation lésionnelle des complications ischémiques, infectieuses ou inflammatoires. Dans notre étude, nous avons relevé l'existence d'un diagnostic d'hémorragie intraventriculaire et son stade selon la classification de Papile, le recours éventuel à la dérivation ventriculaire par neurochirurgie a également été notifié.

- La durée d'hospitalisation
    - Durée du séjour néonatal : Il s'agit de la durée totale d'hospitalisation cumulant les séjours en réanimation et dans les secteurs de soins intensifs et de médecine néonatale. Ce décompte n'est pas poursuivi à la sortie de l'hôpital, même si l'enfant doit continuer ses soins dans une autre structure de néonatologie après le transfert.

e- Analyse à l'âge de 2 ans :

Secondairement, une analyse anthropométrique est réalisée à l'âge de 2 ans afin d'évaluer la croissance staturopondérale, le périmètre crânien (PC) et l'indice de masse corporel (IMC) des anciens PAG mais également des nouveaux né eutrophes ancien prématuré à l'âge de 2 ans. Ainsi nous avons recueilli grâce à l'utilisation des courbes AUDIPOG :

- Le poids à l'âge de 2 ans en gramme et en percentile.
- La taille à l'âge de 2 ans en gramme et en percentile.
- Le périmètre crânien en centimètres à l'âge de 2 ans en percentile.
- Le calcul de l'IMC à l'âge de 2 ans avec analyse en percentile.

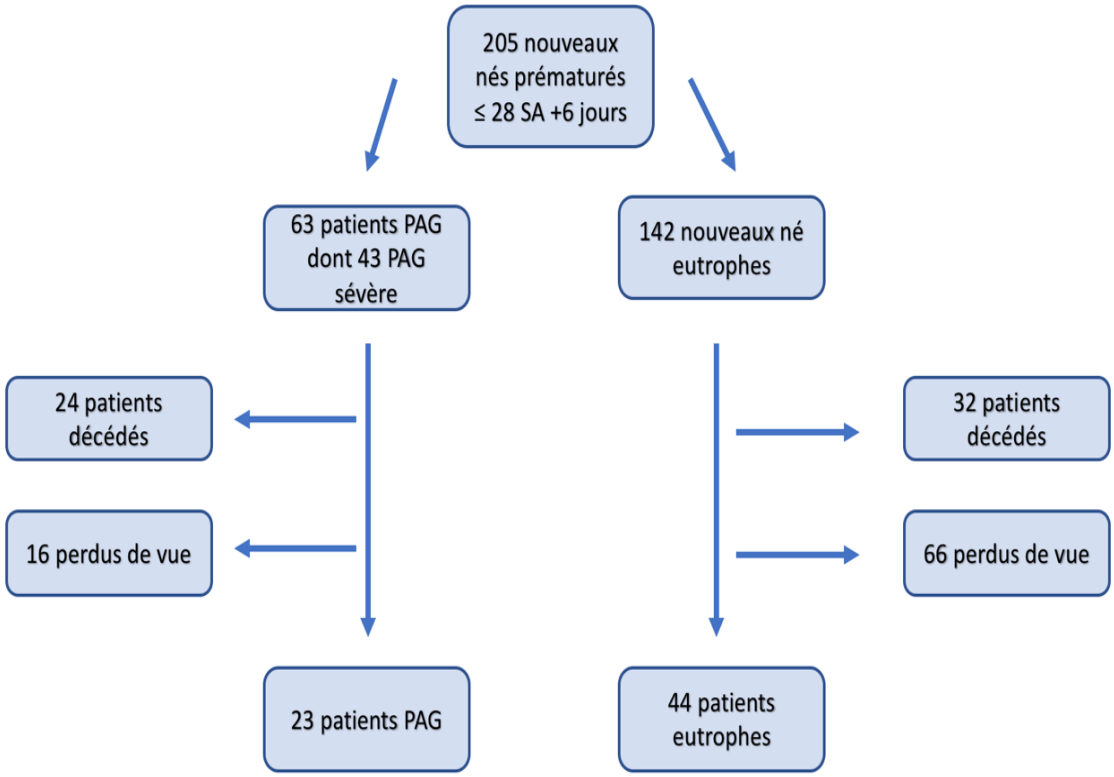
C Analyse statistique

La description des variables quantitatives était réalisée par la moyenne. Les analyses statistiques ont été réalisées avec les logiciels Excel®. La comparaison des pourcentages a été faite avec le test du Chi2 ou le test exact de Fisher suivant le respect ou non des conditions de validité. Le niveau de significativité retenu est de $p < 0,05$.

RESULTATS

Parmi les 205 nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA inclus initialement, 142 nouveaux nés étaient eutrophes et 63 nouveaux nés correspondaient à une population de prématurés PAG. Parmi ceux-ci nous observons 43 PAG sévères soit 68% des PAG. Nous avons observé respectivement 24 et 32 patients décédés chez les PAG et les eutrophes, ainsi que 16 et 66 patients perdus de vus respectivement chez les PAG et les eutrophes. Comme nous l'indique le Flow chart de la figure 1 nous avons ainsi évalué et suivi au cours de notre étude 23 patients PAG et 44 patients eutrophes jusqu'à l'âge de 2 ans.

Figure 1 : Flow chart de notre population



A. ANALYSE DES CARACTERISTIQUES PERINATALES

Tableau 1 : Caractéristiques périnatales de la cohorte

	PAG N = 23	EUTROPHE N = 44	**P**
Garçons N (%)	7(30%)	20 (45%)	0,24
Poids de naissance moyen (g)	732	975	
Inborn (%)	22(96%)	31 (70%)	**< 0,05**
Terme de naissance (SA)	27+3	27	
Accouchement voie basse N (%)	4(17%)	26 (59%)	**< 0,01**
Transfert in utero (%)	5 (22%)	13 (29%)	0,54
Corticothérapie anténatale complète (%)	9 (39%)	24 (54%)	0,25
Corticothérapie anténatale incomplète (%)	5 (22%)	6 (14%)	0,41

Comme le montre le tableau 1, nos deux populations ne sont pas tout à fait comparables puisque tout d'abord la population de nouveaux né prématurés eutrophes est presque deux fois plus nombreuse que notre population de prématurés PAG. Par ailleurs on note 30% de garçons chez les PAG et 45% de garçons chez les nouveaux nés eutrophes. En revanche nos deux populations sont comparables pour ce qui est du terme de naissance puisqu'il est en moyenne de 27 SA pour les eutrophes et de 27 SA + 3 jours chez les PAG. De manière attendue le poids de naissance moyen chez les PAG est de 732 g alors qu'il est de 975 g chez les prématurés eutrophes. De manière statistiquement significative ($p < 0,05$) les naissances *inborn* étaient plus fréquentes chez les prématurés PAG que chez les eutrophes avec respectivement 96% et 70% de naissance inborn. De manière également statistiquement significative, les accouchements par césarienne étaient beaucoup plus fréquents chez les PAG que chez les prématurés eutrophes avec respectivement 83% et 41% d'accouchement par césarienne avec un $p < 0,01$. On remarque ainsi que pour le même terme de naissance les PAG avaient une corticothérapie anténatale complète moins fréquente et plus souvent incomplète que les nouveaux nés prématurés eutrophes avec respectivement 39% et 54% de corticothérapie anténatale complète chez les PAG et les prématurés eutrophes. A noter que ces deux résultats ne sont pas statistiquement significatifs puisque $p = 0,25$.

Les TIU étaient plus fréquent dans le groupe des prématurés eutrophes que dans les groupe des PAG avec respectivement 29% et 22% de TIU avec p = 0,54.

B. ANALYSE DE LA MORBIDITE

Tableau 2 : Complications respiratoires des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

	PAG N= 23	EUTROPHE N = 44	P
Intubation N (%)	21(91%)	41 (93%)	0,77
Surfactant	21 (91%)	41 (93%)	0,77
Durée de ventilation invasive (j)	14,8	13,9	
Ventilation HFO N (%)	5 (22%)	4(9%)	0,14
NO	3 (13%)	7 (16%)	0,74
Maladie des membranes hyalines	21 (91%)	41 (93%)	0,77
Dysplasie broncho pulmonaire	7 (30%)	8 (18%)	0,26

D'après le tableau 2, la proportion d'enfants intubés à la naissance et ayant reçu une ou deux doses de surfactant intra trachéal chez les PAG et les eutrophes étaient sensiblement la même avec respectivement 91% et 93% d'intubation. La durée de ventilation était légèrement plus longue chez les prématurés PAG que chez les prématurés eutrophes avec respectivement 14,8 jours et 13,9 jours de ventilation. La ventilation en HFO restait rare mais était plus fréquente chez les prématurés PAG que chez les eutrophes avec respectivement 22% et 9% de ventilation en HFO dans notre étude. En ce qui concerne les complications à plus long terme il est noté dans notre étude une proportion de DBP plus importante chez les PAG que chez les eutrophes avec respectivement 30% et 18% de dysplasie broncho pulmonaire (p = 0,26).

Tableau 3 : Complications digestives des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

	PAG	EUTROPHES	P
Entéropathie N (%)	17(74%)	24 (54%)	0,11
ECUN médical N (%)	9(39%)	4 (9%)	< 0,01
ECUN chirurgical N (%)	1(4%)	7 (16%)	0,28

D'après le tableau 3, les complications digestives étaient plus fréquentes chez les prématurés PAG que chez les prématurés eutrophes avec respectivement 74% et 54% d'entéropathie (p =0,11). Par ailleurs les ECUNs étaient traités de manière médicale plus fréquemment chez les PAG que les prématurés eutrophes. Ainsi les ECUN étaient traitées médicalement chez 39% des PAG et 9% des prématurés eutrophes avec p < 0,01.

Tableau 4 : Complications cardiovasculaires des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

	PAG	EUTROPHE	P
Canal artériel traité médicalement N (%)	11(48%)	21(48%)	1
Canal artériel opéré N (%)	1 (4%)	2(4%)	1
Soutien hémodynamique N (%)	15(65%)	18 (41%)	0,06

Les complications liées à la présence du canal artériel et à son traitement sont sensiblement comparables dans les deux groupes. En revanche ce tableau 4 nous montre que notre population de prématurés PAG a eu besoin de plus de soutien hémodynamique par amines vasoactives que la population de prématurés eutrophes avec respectivement 65% et 41% de soutien hémodynamique nécessaire (p = 0,06).

Tableau 5 : Complications infectieuses des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

	PAG	EUTROPHES	P
IMF certaine ou probable N (%)	13 (56%)	23 (52%)	0,75
Infection secondaire N (%)	9 (39%)	12 (27%)	0,31

Les complications infectieuses sont fréquentes dans la population prématurée, et sont sensiblement les mêmes dans les deux populations de notre étude. Le fait que le nouveau-né prématuré naisse avec un PAG ne semble pas influencer la survenue d'infection néonatale bactérienne précoce ou d'infection secondaire. En effet la survenue d'une infection est en relation directe avec l'immaturité et n'est pas influencée par la croissance néonatale.

Tableau 6 : Complications neurologiques des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

	PAG	EUTROPHES	P
HIV < ou = 2 N (%)	10 (43%)	13 (29%)	0,25
HIV > 2 N (%)	3 (13%)	15 (34%)	0,07
Dérivation ventriculo péritonéale N (%)	1 (4%)	2 (4%)	1

Les complications neurologiques les plus fréquentes dans les populations de nouveaux nés prématurés sont les hémorragies intraventriculaires pouvant ou non se résorber avec le temps. Les HIV de plus haut grade à savoir les HIV > 2 sont observées plus fréquemment chez les prématurés eutrophes que chez les PAG avec respectivement 34% et 13% d'HIV > 2 (p = 0,07). La prévalence de la dérivation ventriculo péritonéale est de 4% dans les 2 groupes (p = 1)

Tableau 7 : Complications hématologiques des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

	PAG	EUTROPHES
Nombre de transfusions N	4,2	2,4
Nombre de transfusions de CGR N	2,6	1,6

Les transfusions et notamment les transfusions de culot globulaires rouges (CGR) étaient plus fréquentes dans la population prématurée PAG que dans la population de prématurés eutrophes avec respectivement 4,2 et 2,4 comme nombre moyen de transfusions au cours de leur hospitalisation. Le nombre moyen de transfusion de CGR était respectivement de 2,6 et de 1,6 chez les PAG et les prématurés.

Tableau 8 : Évaluation clinique à la sortie d'hospitalisation des nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA

	PAG	EUTROPHE
Poids de sortie (g)	1764	2299
Nombre de jours d'hospitalisation (j)	80	75
Prise de poids (g/kg/j)	11,7	10,7

De manière attendue le poids de sortie des anciens prématurés PAG était de 1764 g contre 2300 g pour les prématurés eutrophes. Nous rappelons que le poids de sortie correspond dans notre étude au poids de sortie du centre hospitalier universitaire (CHU) d'Amiens et non obligatoirement du poids pour lequel les nourrissons rentrent à domicile.

Il arrive en effet que les nourrissons soient transférés dans d'autres établissements ou centres hospitaliers périphériques avant leur retour définitif à domicile de manière à poursuivre la fin de leur hospitalisation au plus proche de leur domicile familial. Ce poids parait faible et cette nuance est donc à prendre en compte.
L'hospitalisation était plus longue chez les prématurés PAG avec un nombre moyen de 80 jours d'hospitalisation chez les PAG contre 75 jours chez les anciens prématurés eutrophes. Ce qui reste cohérent avec le fait que la morbidité des PAG est plus importante que celle des prématurés eutrophes. La prise pondérale moyenne étaient plus importante chez les prématurés PAG que chez les prématurés eutrophes avec respectivement 11,7 g/kg/j et 10,7 g/kg/j chez les PAG et les eutrophes. Ceci est attendu et reste également cohérent avec le fait que les prématurés PAG tentent de rattraper leur retard de croissance pondérale au cours de leur hospitalisation grâce à l'ensemble de la prise en charge nutritionnelle et calorique hospitalière. Ce point nutritionnel très important ne sera pas détaillé ici car ne fait pas l'objet de notre étude.

Ces différentes analyses nous prouvent que les deux populations ne sont pas comparables du fait de leurs différences cliniques et paracliniques. Malgré la différence des deux populations, elle reste assez homogène au niveau du terme de naissance puisqu'elle est respectivement de 27 SA +3 jours et de 27 SA en moyenne pour les prématurés PAG et eutrophes. En accord avec la littérature actuelle, notre étude met en évidence que les prématurés PAG sont plus à risque de faire des complications ventilatoires, hémodynamiques, hématologiques et digestives ce qui peut engendrer de nombreuses autres complications et également avoir un retentissement sur leur croissance staturo pondérale future mais également sur le développement psychomoteur et les troubles métaboliques. Par ailleurs, nous savons que la corticothérapie anténatale a une fonction de maturation pulmonaire mais également de maturation digestive. Ceci pourrait donc expliquer le fait que les PAG sont plus fréquemment sujets aux entéropathies. De plus, les PAG ont souvent un doppler vasculaire anténatal pathologique avec bas débit systémique pouvant également expliquer la fréquence d'entérocolites plus fréquente dans la population de PAG. Par ailleurs il serait également intéressant de discuter le fait que la corticothérapie anténatale peut également avoir une fonction hémodynamique et donc expliquer le fait que la population de PAG ait plus besoin d'amine vasoactive que la population eutrophe lors de son séjour initial en réanimation.

Lors des premières semaines de la vie et pendant toute la durée de l'hospitalisation initiale, la prise pondérale et staturale est en moyenne régulière mais, dans la plupart des cas, il n'existe pas de vitesse de croissance dite de rattrapage. En effet, la vitesse de croissance est variable et

est liée aux différentes pathologies que peuvent présenter ces nouveau-nés. Comme le montre l'étude de Lee PA publiée en 2001 (26), la survenue d'une vitesse de croissance de rattrapage est, à cette période, en relation étroite avec la durée de l'hospitalisation initiale et avec les apports nutritionnels(27).

C. VALEURS ANTHROPOMETRIQUES A L'AGE DE 2 ANS

Tableau 9 : Valeur anthropométriques à l'âge de 2 ans de notre cohorte

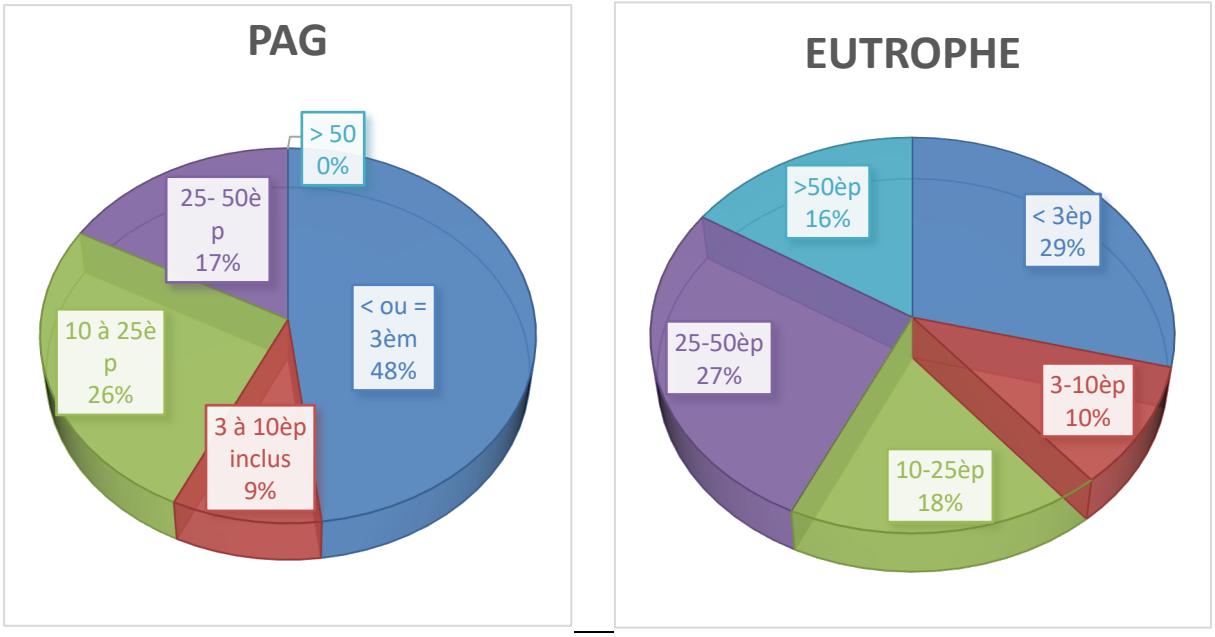
	PAG	EUTROPHE
Poids à l'âge de 2 ans (kg)	9,9 [7,05-13,7]	10,1 [7 – 13,26]
PC à l'âge de 2 ans (cm)	47 [43,5 – 49,5]	47,8 [42,5 – 51,5]
Taille à l'âge de 2 ans (cm)	70,6 [70,5 - 87]	80 [70,5 - 88]
IMC à l'âge de 2 ans (kg/m2)	15,5 [13,7 - 19]	15,8 [13 – 20,1]

L'objectif secondaire de notre étude était d'évaluer à l'âge de 2 ans la croissance staturo pondérale, le PC et l'IMC de notre cohorte que ce soit les anciens prématurés PAG ou les anciens prématurés eutrophes.

Ainsi, le tableau 9 nous montre les mesures anthropométriques réalisées à l'âge de 2 ans en consultation. La mesure du poids est réalisée en kilogramme (kg) et évaluée en percentile grâce au courbe de croissance du nouveau carnet de santé 2018 AFPA (Annexe 7), celle de la taille en centimètre (cm), celle du périmètre crânien (PC) en cm, celle de l'indice de masse corporelle en kilogramme par mètre carré (kg/m2). Les valeurs du périmètre crânien n'étant pas présentes sur toutes les consultations à l'âge de 2 ans celles-ci n'ont été recueillies que chez 41 patients soit chez 93% de notre cohorte eutrophes et chez 17 patients soit chez 74% de la population PAG. Les données sur le périmètre crâniens à 2 ans sont donc à interpréter avec prudence.

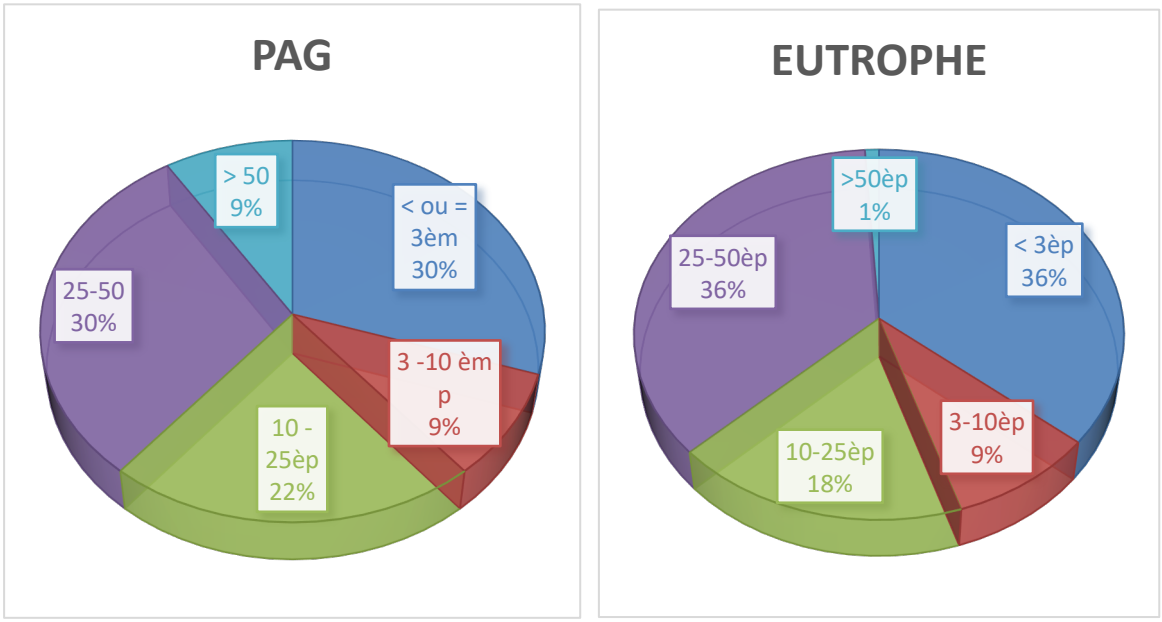
Nous observons qu'à 2 ans les tailles des nouveaux nés PAG et eutrophes sont presque comparables avec une taille moyenne de 70,6 cm chez les PAG et de 80 cm chez les eutrophes ; avec des tailles minimales et maximales presque similaires. Ceci est encourageant. Pour autant, il faut rester vigilant et ne pas essayer de rattraper le retard de croissance de manière trop rapide, car lorsque la vitesse de croissance est trop rapide ceci favorise l'apparition de syndrome métabolique et ensuite de maladies cardio-vasculaires à l'âge adulte.

Figure 2 : Évaluation pondérale à l'âge de 2 ans :



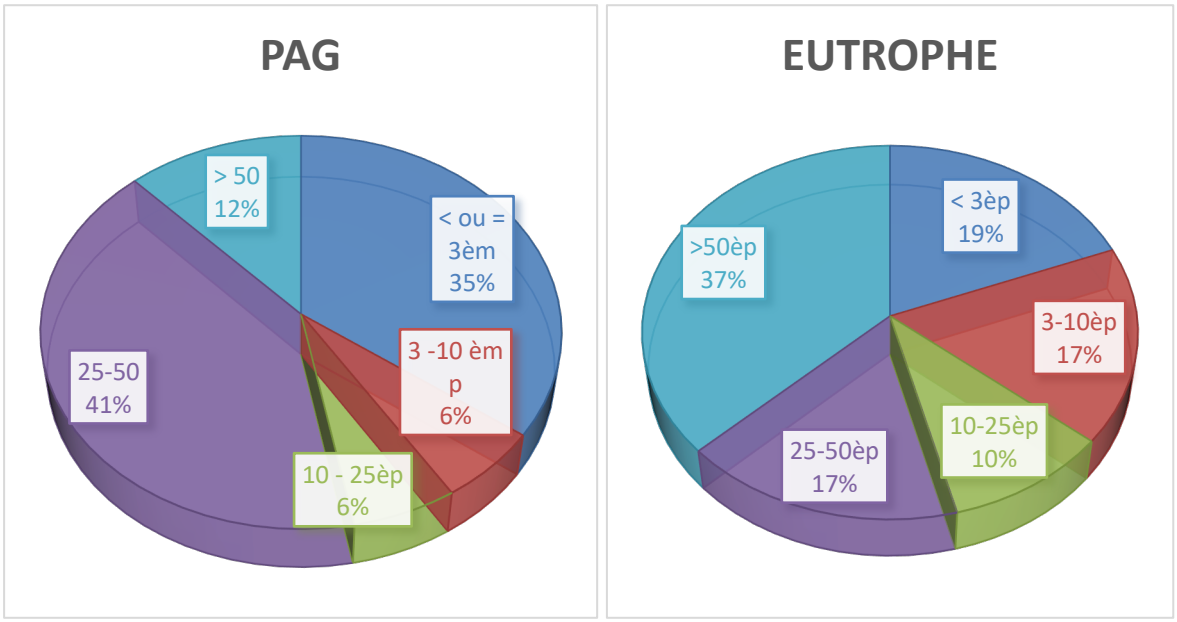
Ce graphique nous montre bien l'évaluation pondérale à l'âge de 2 ans de nos deux populations d'étude. Chez les PAG seulement 43% de la population a une croissance pondérale > 10ème percentile à l'âge de 2 ans alors que nous observons une croissance pondérale > 10ème percentile chez 61% de notre population de prématurés eutrophes. Le rattrapage du retard de croissance pondérale à l'âge de 2 ans n'est donc pas tout à fait optimal chez les PAG. Il est à noter dans notre étude aucune croissance pondérale > 50ème percentile chez les PAG alors que nous observons 16% de notre population eutrophe avec une croissance pondérale à l'âge de 2 ans > 50ème percentile. Parmi ces nourrissons dont la croissance pondérale est > 50ème percentile aucun n'est > 97ème percentile.

Figure 3 : Évaluation staturale à l'âge de 2 ans :



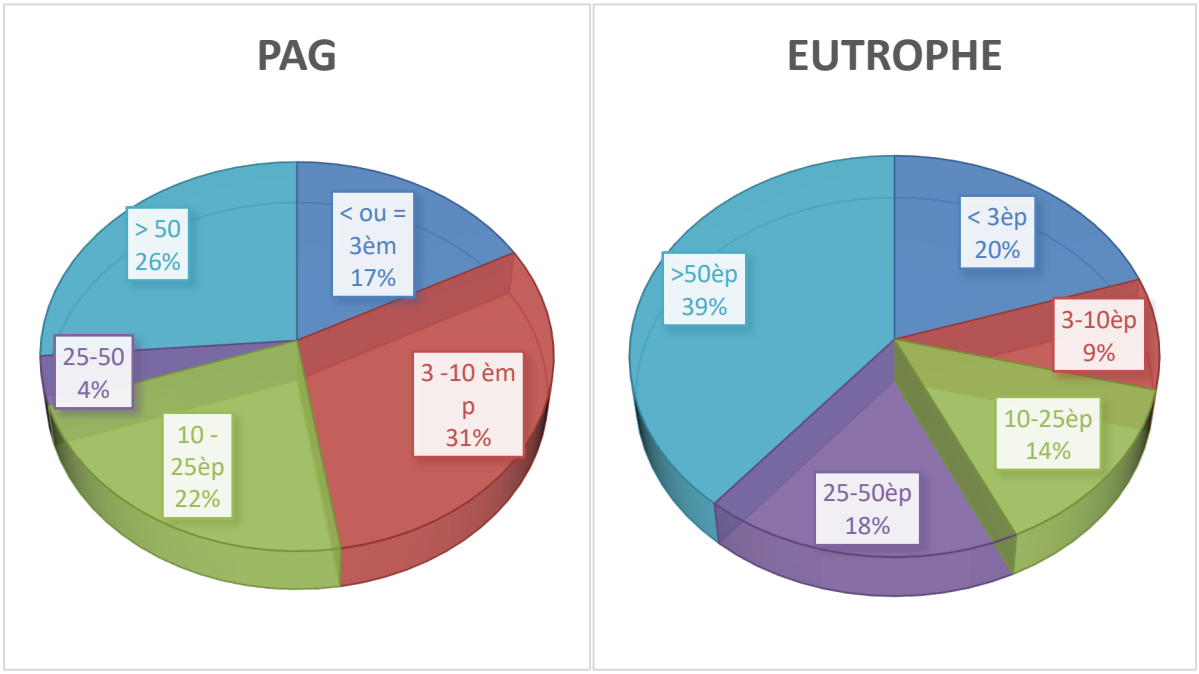
61% de la population de PAG a une croissance staturale > 10ème percentile à l'âge de 2 ans contre 55% de la population eutrophe. Le rattrapage du retard statural des PAG est donc bien meilleur en ce qui concerne la taille à 2 ans dans notre population d'étude. La croissance staturale est proportionnelle à la masse maigre de l'individu et nous montre donc une évolution staturale favorable de notre population d'étude même si on peut observer encore 39% d'anciens prématurés PAG avec une croissance staturale < 10ème percentile.

Figure 4 : Évaluation du PC à l'âge de 2 ans :



59% des PAG à un PC à 2 ans > 10ème percentile contre 64% de la population des prématurés eutrophes. La croissance du PC étant corrélée au développent neurologique et moteur est très importante à surveiller et il ne devrait plus y avoir dans ces populations à risque d'oubli de mesure du périmètre crânien en consultation l'âge de 2 ans.

Figure 5 : Évaluation de l'IMC à l'âge de 2 ans :



52% des PAG ont un IMC > 10ème percentile à l'âge de 2 ans contre 71% de la population de prématurés eutrophes. Par ailleurs il est à noter que 4% des PAG avait un IMC > 97ème percentile et 4,5% des eutrophes avaient un IMC > 97ème percentile ce qui est une donnée extrêmement importante à surveiller. En effet, l'IMC nous oriente et doit aider le pédiatre lors de la consultation : s'il est > 97ème percentile il doit alerter sur le risque de survenue de syndrome métabolique et d'obésité ultérieur alors que s'il est < 3ème percentile il doit nous alerter sur le risque de dénutrition.

Ainsi que ce soit pour le poids, la taille, le PC ou l'IMC les paramètres anthropométriques se révèlent plus faibles dans la population PAG que dans la population eutrophe à l'âge de 2 ans. Pour autant on observe un rattrapage statural plutôt satisfaisant de la population PAG avec une taille à l'âge de 2 ans plutôt similaire dans les 2 groupes.

DISCUSSION

A. DISCUSSION DE NOTRE ETUDE

Notre travail avait comme objectif principal d'évaluer la prise en charge des nouveaux nés prématurés PAG et eutrophes de terme de naissance ≤ 28SA + 6 jours. Nos deux populations d'étude semblent comparables en ce qui concerne le terme de naissance moyen puisqu'elles sont toutes les deux de 27 SA et 27SA + 3 jours. Il a été mis en évidence que les cures complètes de corticothérapie maturatives anténatales étaient moins fréquentes dans le groupe PAG que dans le groupe eutrophe. La réalisation d'une cure complète de corticothérapie anténatale pourrait-elle aider la croissance pondérale chez ces nouveaux nés grands prématurés ? La corticothérapie anténatale agit sur la maturation pulmonaire mais également digestive et pourrait aider également au soutien hémodynamique dans les jours suivant la naissance pouvant ainsi expliquer le recours plus fréquent aux amines vasoactives chez les PAG non maturés. Il est à noter que l'accouchement par césarienne était de manière statistiquement significative ($p< 0,01$) beaucoup plus fréquent chez les PAG (83%) que chez les eutrophes (41%). Les nouveaux nés prématurés PAG avaient des complications post natales plus fréquentes et plus sévères que les nouveaux nés prématurés du même terme eutrophes. La DBP était plus fréquente chez les PAG que chez les eutrophes avec respectivement un pourcentage de 30% et 8% avec $p<0,01$. Les complications digestives sont également plus fréquentes dans le groupe PAG avec une fréquence plus élevée d'entérocolite avec respectivement 39% et 9% et $p < 0,01$. Le soutiens hémodynamique et l'utilisation d'amine vasoactive était également plus fréquent dans la population PAG (65% vs 41%) $p = 0,06$. L'ensemble de ces résultats souligne une population PAG plus fragile et plus sensible aux complications périnatales.

Cette étude nous a également permis d'évaluer la croissance des anciens prématurés à l'âge de 2 ans. Que ce soit pour l'âge, la taille ou l'IMC nous remarquons que leur croissance à l'âge de 2 ans est plus faible dans le groupe PAG que dans le groupe eutrophe. Ainsi chez les PAG 43% de la population a une croissance pondérale > 10ème percentile à l'âge de 2 ans alors que nous observons une croissance pondérale > 10ème percentile chez 61% de notre population de prématurés eutrophes. De manière rassurante, la taille moyenne à 2 ans des deux populations reste proche puisqu'elle est de 70,6 cm chez les PAG et de 80 cm chez les eutrophes. Ce rattrapage statural est très intéressant puisque la taille est le paramètre anthropométrique qui reflète le plus la masse maigre de l'enfant.

De ce fait l'enfant né très prématuré doit bénéficier d'une surveillance accrue de ses apports nutritionnels et de sa croissance staturo pondérale. Sa capacité de rattrapage de croissance dépend de l'apport calorico azoté. Un rattrapage incomplet avec une vitesse de croissance insuffisante et un déficit statural persistant à l'âge de 2 ans avec une croissance < 10ème percentile doit conduire à une évaluation en milieu spécialisé. Ceci doit constituer un signe d'alarme lorsqu'un pédiatre voit en consultation un enfant dont la croissance staturale est < 10ème percentile. L'objectif est d'éliminer toutes les affections systémiques organiques, les étiologies syndromiques, chromosomiques, génétiques ainsi que les dysplasies osseuses. Les causes endocriniennes sont rares. Elles incluent l'insuffisance de sécrétion en hormone de croissance ou plus exceptionnellement le syndrome d'insensibilité à l'hormone de croissance et l'hypothyroïdie. Dans un bon nombre de cas, aucune étiologie n'est retrouvée. Le déficit statural peut également être en partie lié à une petite taille constitutionnelle souvent familiale (28).

B. L'HORMONE DE CROISSANCE

Bien que ces enfants ne présentent pas de déficit en hormone de croissance, le traitement par GH (ou growth hormone) humaine recombinante (r-hGH), entrepris au-delà des deux premières années de vie pour les nouveaux nés à terme et au-delà de la troisième année de vie pour les anciens prématurés, permet une amélioration notable de la croissance staturale et le retour à un couloir de croissance normal. Le traitement sera débuté à partir de l'âge de 3 ans chez les anciens prématurés (mais pris en charge par la sécurité sociale uniquement à partir de l'âge de 4 ans), après un bilan pré thérapeutique exhaustif et uniquement si la taille est inférieure au 3ème percentile ou inférieure à -2DS pour l'âge. Il s'agit d'un traitement par injections sous cutanées quotidiennes. Les résultats des essais thérapeutiques chez les enfants présentant un déficit statural en relation avec un PAG, sont concordants pour montrer que l'hGH permet une accélération de la vitesse de croissance et améliore significativement le pronostic statural (29) (30) (31). La dose et la précocité de GH administrée apparaît être le facteur déterminant du succès du traitement, plus que son caractère continu ou discontinu ou le schéma thérapeutique suivi. L'arrêt du traitement par GH conduit cependant ces enfants à ralentir leur vitesse de croissance. La durée optimale de ce traitement reste à définir, en prenant en compte les risques de survenue de cancer, de puberté précoce ou d'une interférence entre un traitement prolongé par la GH, hormone hyperglycémiante, et l'incidence du diabète de type II à l'âge adulte chez les enfants atteints de PAG. Le traitement par hormone de croissance induit une certaine résistance à l'insuline, le métabolisme glucidique est l'objet d'une surveillance particulière chez ces patients à risque qui ont déjà un risque plus élevé de syndrome métabolique. Les enfants présentent en effet, sous traitement, un taux d'insuline plus élevé, mais la tolérance au glucose reste normale et le taux d'insuline se normalise

spontanément après l'arrêt du traitement [32]. Les effets indésirables dus à l'hormone de croissance ne sont pas plus fréquents chez les enfants avec un PAG qu'en cas d'autres indications à ce traitement. Outre l'effet sur la croissance, l'hormone de croissance a de toute évidence un effet positif aussi sur la tension artérielle, le profil lipidique ainsi que sur la composition de l'organisme [33]. Sur le plan psychosocial, le traitement semble avoir un effet favorable sur la confiance en soi et sur l'intégration sociale des enfants. Malgré cela, la prise en charge des frais du traitement est soumise à des critères très stricts et le traitement doit être supervisé par un pédiatre endocrinologue.

C. SYNDROME METABOLIQUE

Nous savons aujourd'hui que, outre la taille, des paramètres métaboliques telle que la sensibilité à l'insuline, le profil lipidique, l'IMC et la tension artérielle sont influencées négativement. À plus long terme les enfants avec un PAG ont donc un risque significativement élevé de développer un syndrome métabolique, associé à une plus grande morbidité et mortalité cardio-vasculaire [34] d'où l'intérêt d'une surveillance précoce et rapprochée. L'étude menée par Claire Levy Marchall sur la cohorte d'Haguenau [35], réalisée en 1994 pour étudier les conséquences métaboliques à long terme des nouveaux nés avec petit poids de naissance, a prouvé que ce sur-risque de syndrome métabolique était bien présent et dû à une interaction entre des facteurs environnementaux et une prédisposition génétique.

D. LIMITE DE CETTE ETUDE

La première limite de mon étude tient au fait qu'il s'agit d'une étude rétrospective.

Ensuite par manque de données recueillies dans les dossiers médicaux, les tailles et PC de naissance n'ont pas pu être tous recueillis et donc analysés. Ceci a pu être aggravé par le fait que la période de recueil de mon étude s'est fait au moment du passage du dossier papier au dossier informatisé et a favorisé la perte d'information cruciales.

Bien que nous ayons inclus des patients prématurés de terme ≤ 28SA + 6 jours une des grandes limites de notre étude est son faible effectif ce qui réduit la puissance de l'étude. Pour autant, nous avons déjà pu en tirer de nombreuses conclusions. De plus, le nombre de patients prématurés dont les données n'ont pu être analysées par manque d'informations à l'âge de 2 ans est important et ce point mérite d'être souligné de manière à pouvoir améliorer nos pratiques professionnelles en réalisant un meilleur suivi. En effet on retrouve 82 patients soit 40% de notre population initiale dont les données n'ont pu être analysées à l'âge de 2 ans. Ceci soit par manque de données sur le poids, la taille ou le périmètre crânien à l'âge de 2 ans soit par non présentation de l'enfant au rendez-vous de consultation de ses 2 ans, soit car l'enfant et sa famille ont déménagé et les courriers du nouveau pédiatre n'ont pas suivi, en l'absence de numérisation informatique du dossier. Un meilleur suivi et un meilleur recueil de

ces données permettraient d'améliorer la prise en charge de ces enfants à risque et d'avoir plus de chance de détecter un gros retard de croissance avant l'âge de 3 ans permettant ainsi un traitement par hormone de croissance. Par ailleurs, nous n'avons pas utilisé le score de CRIB (36) qui aurait pu être un bon indicateur de la sévérité de l'état du prématuré à la naissance et au début de l'hospitalisation en réanimation néonatale.

De plus d'autres complications n'ont pas été évaluées comme la prévalence de la rétinopathie du prématuré dans les deux groupes. En effet une étude Canadienne (21) a prouvé le sur risque très important avec un OR ajusté 2,34 IC95% [1 ,71 – 3,19] de développer une rétinopathie du prématuré en cas de PAG. Il aurait également été intéressant de réaliser une étude plus longue afin d'évaluer l'incidence des complications métaboliques, cardiovasculaire, néphrologiques qui sont souvent élevées en cas de rattrapage staturo pondérale trop rapide. Ceci met donc le point sur une difficulté inhérente à tout pédiatre qui suit des anciens prématurés en consultation : ne pas aller trop vite pour rattraper le retard de croissance car cela favorise l'apparition de maladie chronique comme le syndrome métabolique mais également ne pas aller trop lentement car une croissance staturo pondérale trop faible favorise le déficit cognitif et neuro sensoriel.

Il existe bien évidemment beaucoup d'autres mesures anthropométriques calculables à l'âge de 2 ans comme la mesure du périmètre brachial, du pli cutané ainsi que le calcul de la masse grasse. Par mesure de simplicité et de cohérence, nous nous sommes intéressés dans cette étude principalement au poids, à la taille, au PC et à l'IMC à l'âge de 2 ans d'âge chronologique.

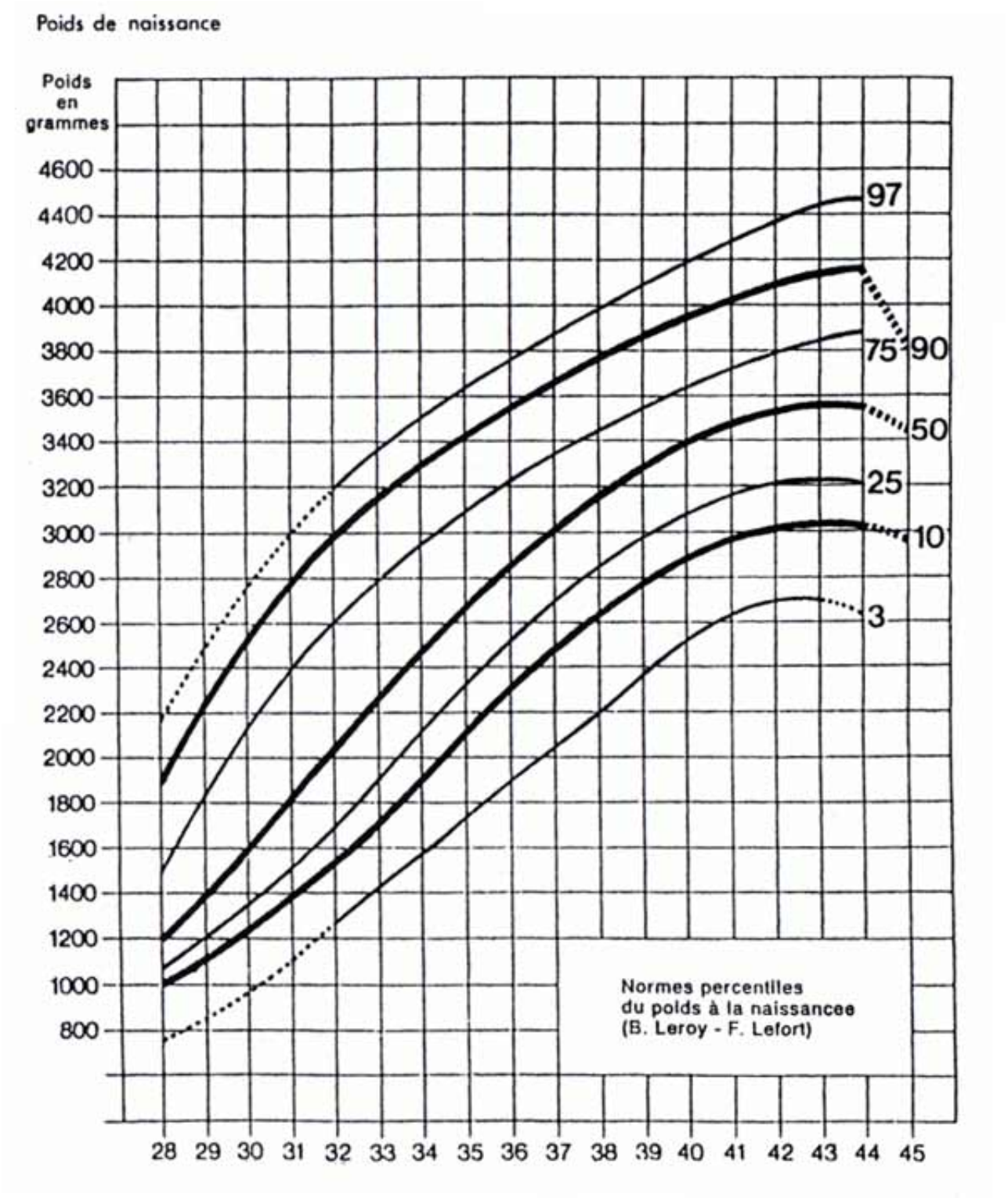
Par ailleurs, des courbes de croissances différentes sont utilisées par les obstétriciens et par les pédiatres. En effet, pour décrire la croissance fœtale anténatale les obstétriciens utilisent une courbe de croissance pondérale en fonction du terme issu du collège français d'échographie foetal (Annexe 8) ce qui permet de suivre la dynamique de la croissance fœtale, d'établir une classification de la croissance en percentile et d'aider l'obstétricien à définir le retard de croissance. Après la naissance, les pédiatres qui prennent en charge ces nouveaux nés ne connaissent pas, la plupart du temps, cette dynamique de croissance fœtale intra utérine et utilisent de nombreuses autres courbes de croissance pour le poids, la taille, et le PC. Ne serait-il pas plus pertinent d'homogénéiser les pratiques obstétricales et pédiatriques et d'utiliser les mêmes courbes de croissances en anté et en post natale afin d'être au courant de l'ensemble de la croissance, d'avoir une vue d'ensemble et ainsi d'être alerté plus précocement sur les sujets à risque ? Le but ultime étant d'être alerté plus précocement afin de mieux prendre en charge les nouveaux nés à risque.

CONCLUSION

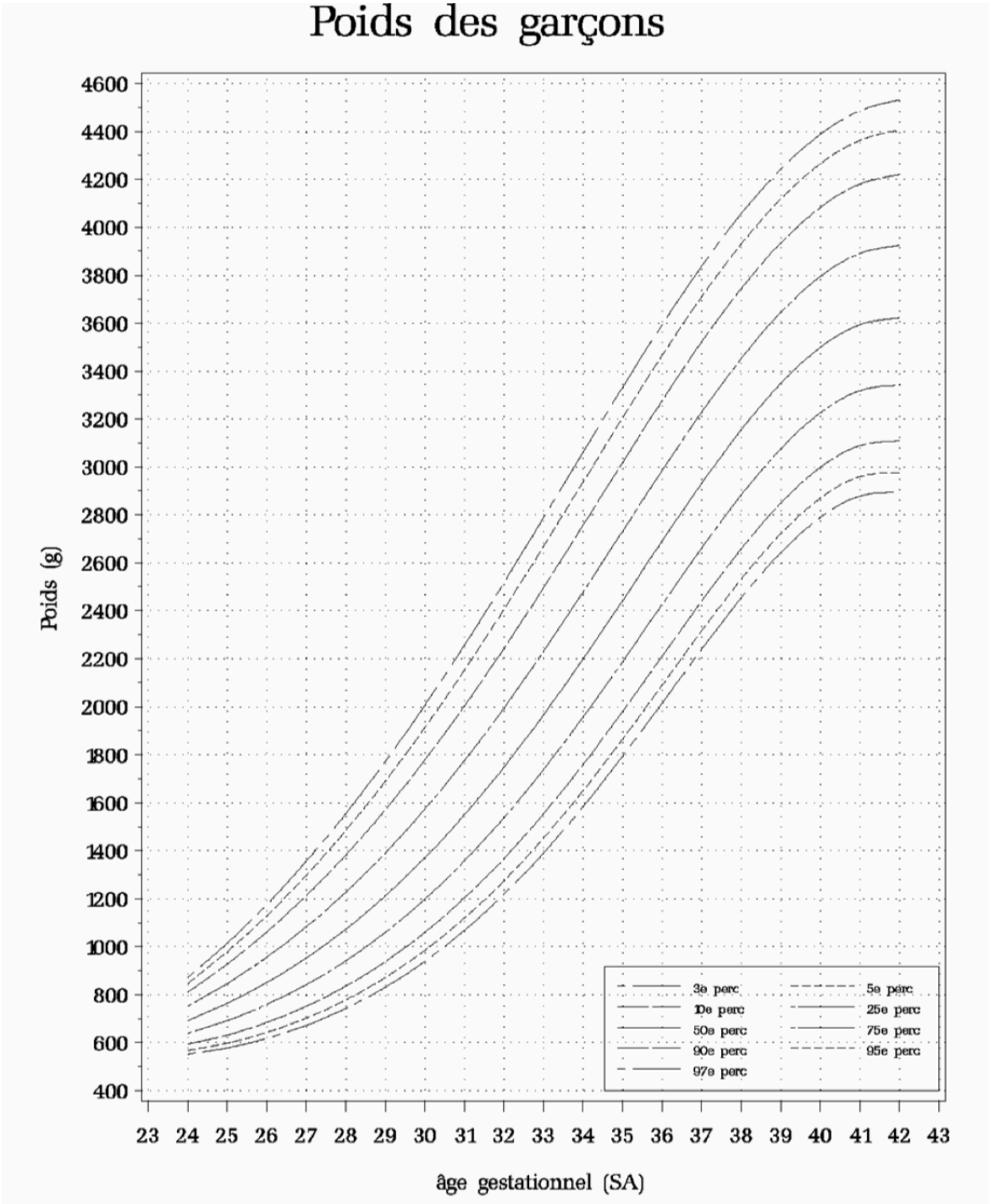
Notre étude montre une population de prématurés PAG plus fragile avec une plus grande morbidité que la population de prématurés eutrophes. On décompte 61% de rattrapage du retard de croissance statural chez les PAG définis par une taille à 2 ans > 10ème percentile ce qui est satisfaisant mais doit conduire les pédiatres à une vigilance accrue de cette population à risque. Il serait intéressant de poursuivre cette étude afin d'évaluer en fonction de leur vitesse de croissance propre, l'apparition de complications métaboliques à la fois chez les enfants traités par hormones de croissance et chez les enfants qui n'ont pas eu besoin de ce traitement. Il serait également intéressant de réaliser une étude multicentrique de plus grande ampleur afin de mettre en évidence des facteurs de risque précoce de non rattrapage du retard de croissance et de survenue de syndrome métabolique ;ceci afin de prendre en charge cette population à risque de manière plus précoce et plus adaptée.

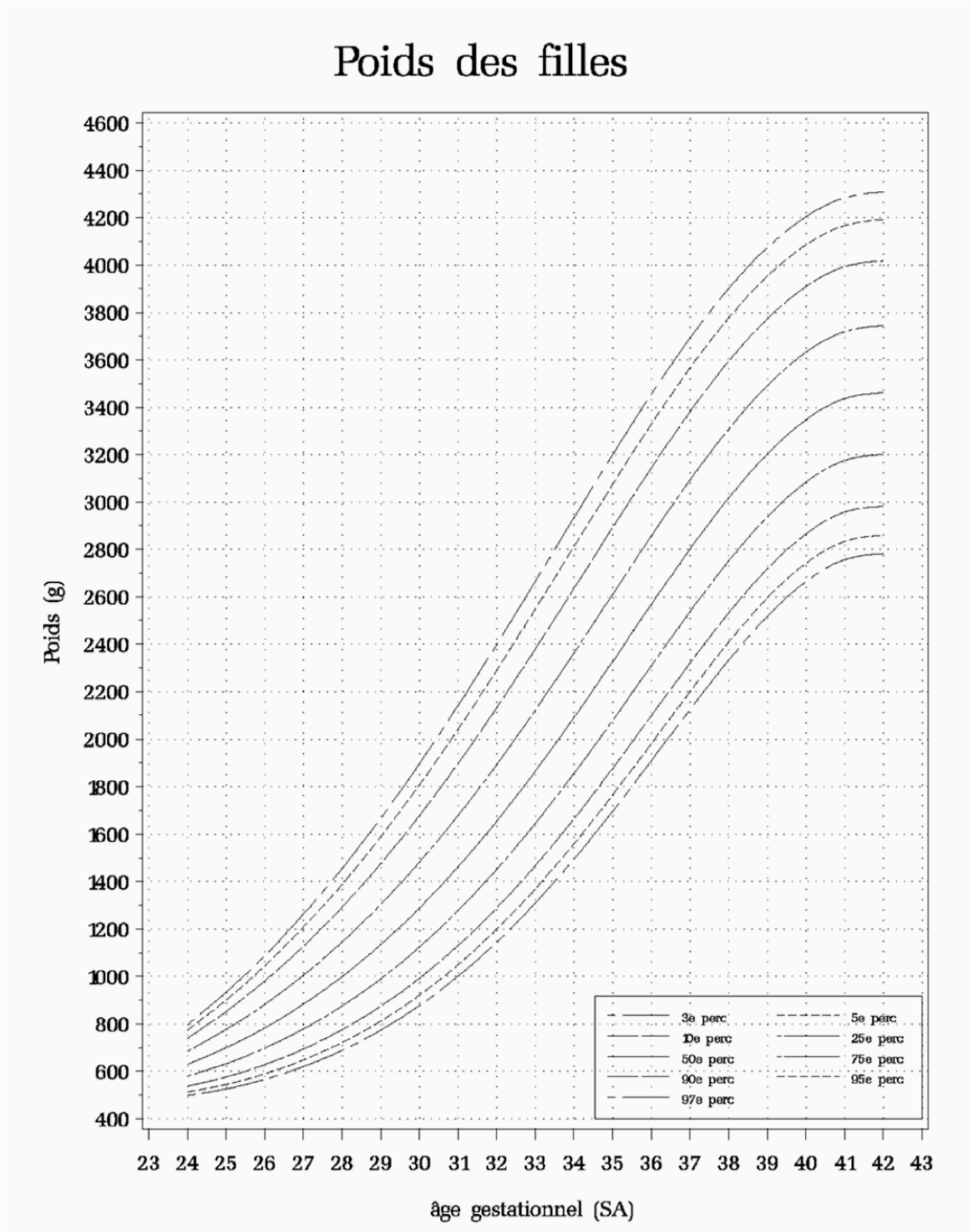
Comme il a été décrit précédemment, après l'âge de trois ans, la persistance d'un déficit statural sévère lié au PAG conduit à une prise en charge thérapeutique par l'hormone de croissance qui permet d'améliorer le pronostic statural. Ce rattrapage staturo pondéral est très important et conditionne la santé future de l'enfant. Tout pédiatre doit être au courant et alerté par un rattrapage de croissance trop rapide qui favorise l'apparition ultérieure de pathologies chroniques comme le syndrome métabolique, mais doit également rester alerte et aider au rattrapage pour lutter contre les croissances < 3ème percentile qui sont souvent associées à un retard cognitif. La réalisation précise, soignée et régulière des courbes de croissance pédiatrique doit rester un objectif primordial chez tout pédiatre.

Annexe 1 : courbe de croissance pondérale en fonction de l'âge gestationnel Leroy Lefort



Annexe 2 : Courbe de croissance pondérale garçon et fille AUDIPOG




Poids des filles
Poids (g)
4600
4400
4200
4000
3800
3600
3400
3200
3000
2800
2600
2400
2200
2000
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
23 24 25 26 27 28 29 30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41 42 43
âge gestationnel (SA)
3e perc
5e perc
10e perc
25e perc
50e perc
75e perc
90e perc
95e perc
97e perc

Annexe 3 : Consentement type du réseau périnatal

Le Réseau Périnatal de Picardie
www.resoperipic.com
CHU AMIENS- PICARDIE
80054 AMIENS CEDEX 1
Tél. : 03 22 08 74 16 - Fax : 03 22 08 74 19
reseauperinatalite.secretariat@chu-amiens.fr

Equipe de Coordination
Sage-femme coordinatrice : C. PLUVINAGE
Médecin Coordonnateur : Dr L. VUE-DROY
Assistante Médico-Administrative : D. STOCKLIN

Madame, Monsieur, Chers Parents,

Votre enfant est actuellement hospitalisé dans le service de néonatalogie pour une naissance prématurée, un faible poids de naissance ou une autre pathologie périnatale.

Après la sortie, il sera important de surveiller étroitement son développement afin de pouvoir repérer précocement d'éventuelles difficultés et de vous proposer une prise en charge adaptée à ses besoins spécifiques.

Le réseau périnatal de Picardie a mis en place un groupe adapté au suivi des enfants vulnérables. Votre enfant intègre ce groupe. Ce suivi permettra aussi aux équipes soignantes de connaître l'évolution des nouveau-nés fragiles dont ils ont eu à s'occuper, et d'adapter éventuellement leurs techniques de soins.

Les consultations seront réalisées par des médecins volontaires spécialement formés, et qui rendront compte des résultats au réseau périnatal. Ces consultations s'intègrent dans les examens prévus entre 0 et 6 ans, remboursées à 100% par l'assurance maternité, et seront effectuées par le médecin de votre choix.

Votre enfant va bientôt sortir, il vous est proposé d'inscrire votre enfant dans ce suivi au sein du réseau Périnatal de Picardie. Il suffit de signer le consentement ci-joint.

Vous aurez à choisir le médecin du réseau dans votre département qui assurera les consultations sur la liste qui vous est proposée. (cf. liste jointe au courrier) .Ce choix n'est pas définitif, et pourra être modifié à votre demande.

Pour tout renseignement complémentaire, vous pouvez contacter le secrétariat du réseau au **03.22.08.74.16 ou 74.17** ou consulter notre site internet www.resoperipic

Pendant toute la durée de ce suivi, je reste votre interlocutrice permanente pour répondre à vos questions et assurer le lien avec l'ensemble des professionnels de santé du réseau.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, Chers Parents, mes sincères salutations.

Docteur Luce VUE DROY
Médecin Coordonnateur
Janvier 2014

Annexe 4 : Score de Silverman

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

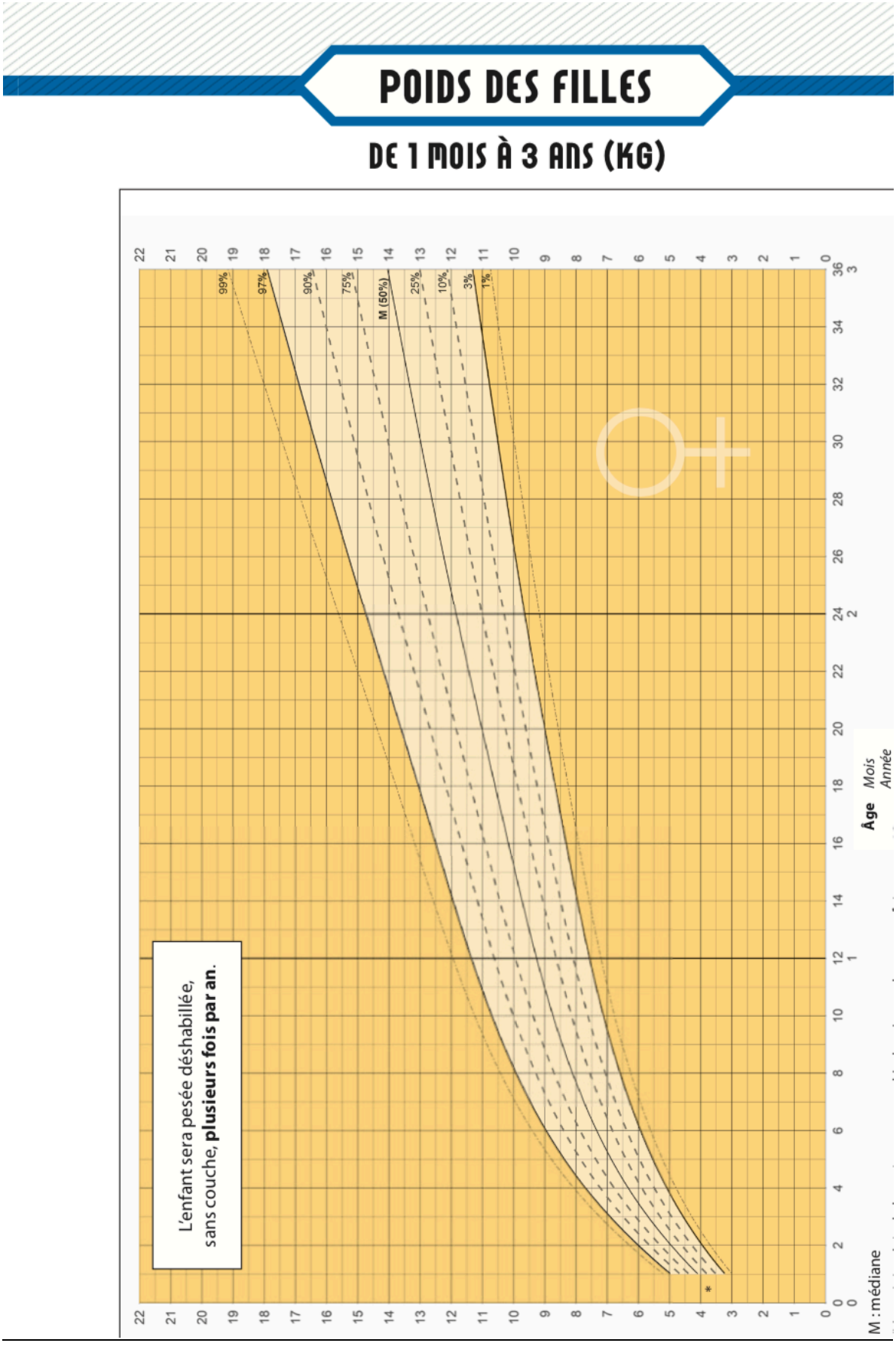
Annexe 5 : Classification de Bell de l'entérocolite

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

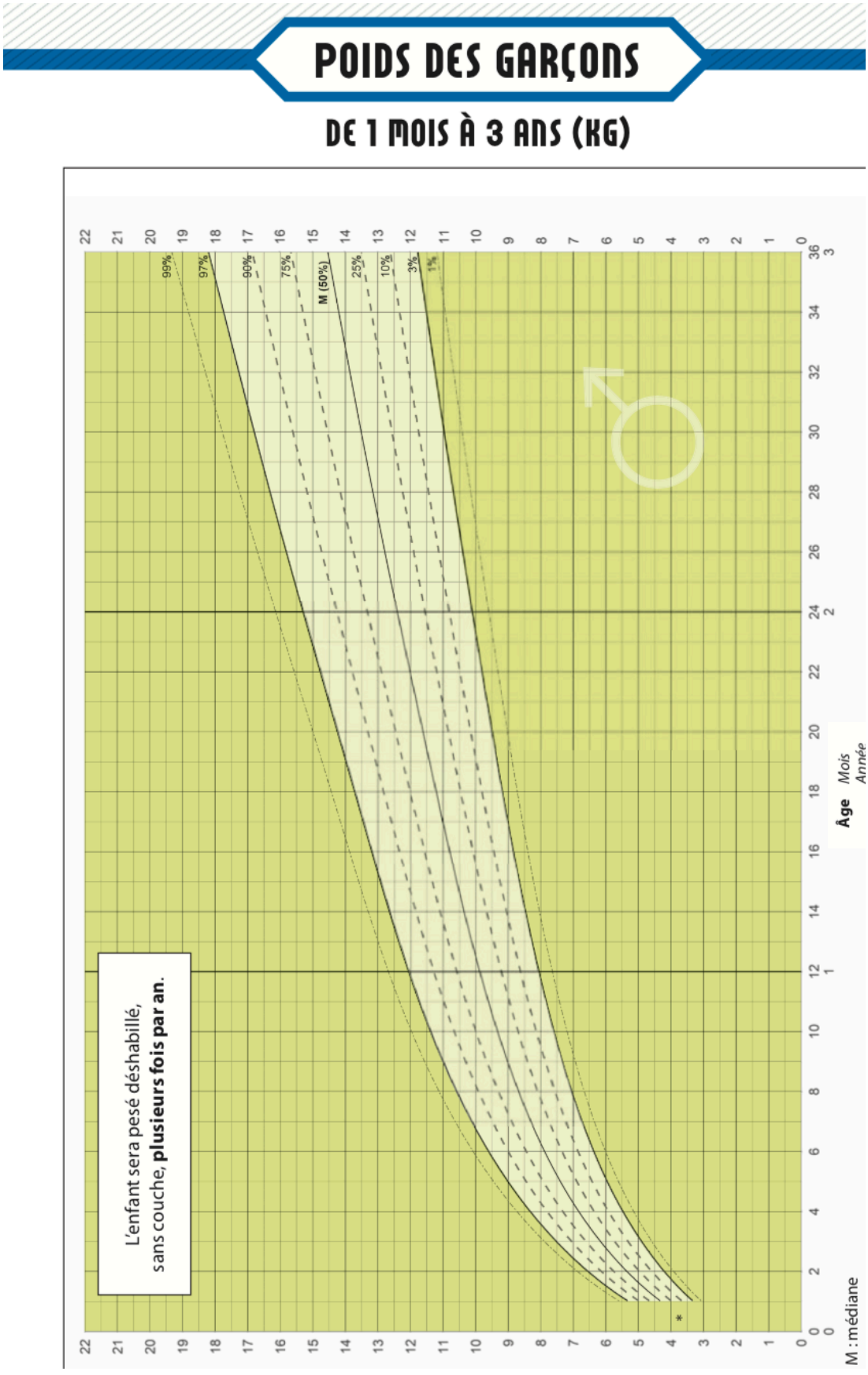
Annexe 6 : classification de Papille des HIV

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

Annexe 7 a : Courbe de croissance pondérale des filles à 2 ans AFPA Carnet de santé 2018



Annexe 7 b : Courbe de croissance pondérale des garçons à 2 ans AFPA Carnet de santé 2018



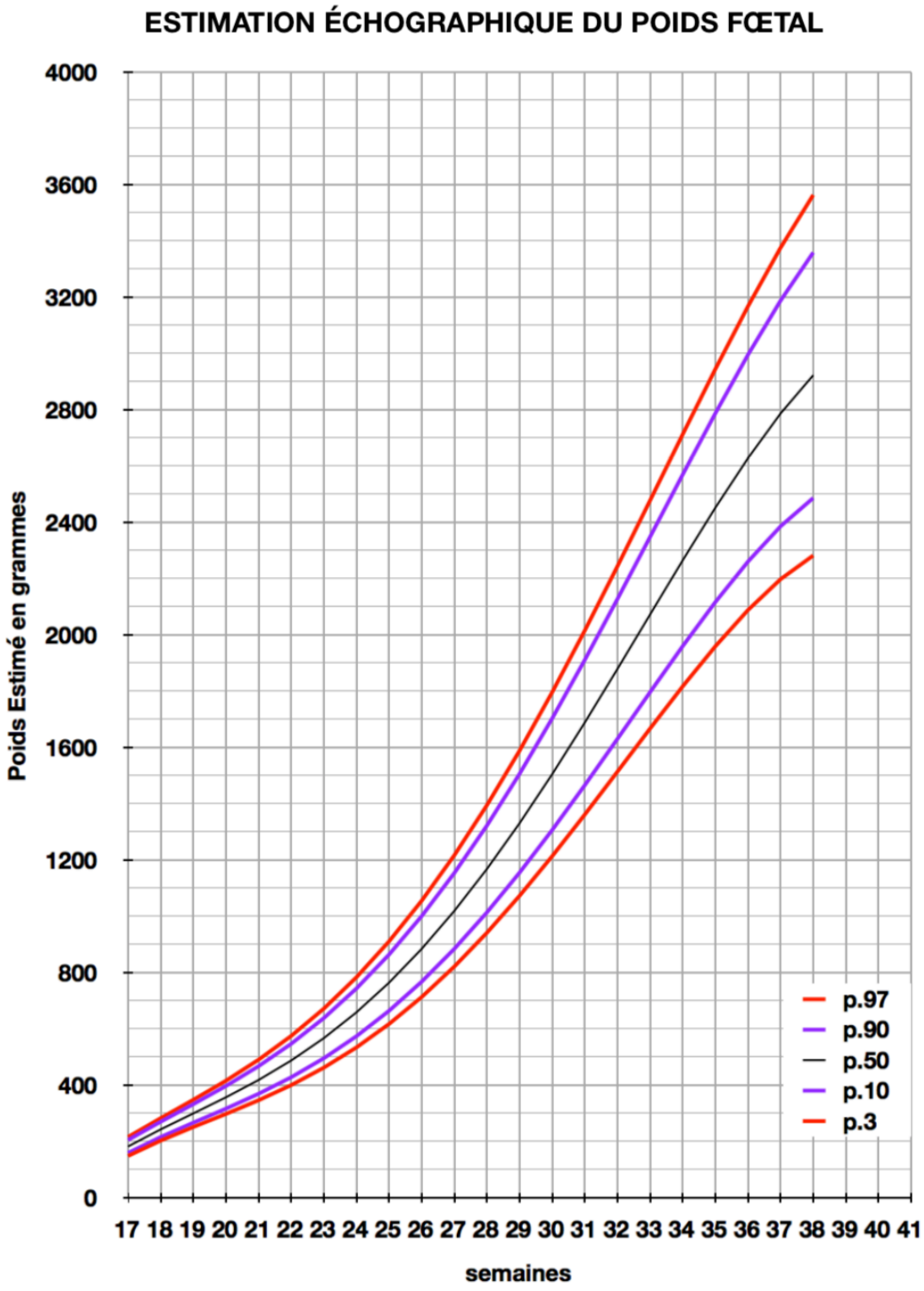
Annexe 8 : Courbe d'estimation du poids fœtal en fonction du terme

Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF).

Massoud M., Duyme M., Fontanges M., Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF), Combourieu D.
Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction - Accepté le 15 janvier 2015.

Âge gestationnel	p.3	p.10	p.50	p.90	p.97
17	148,35	159,10	182,04	204,98	215,72
18	202,89	215,61	242,75	269,90	282,62
19	251,15	266,57	299,47	332,37	347,79
20	297,62	316,46	356,66	396,86	415,71
21	346,17	369,16	418,22	467,27	490,26
22	400,08	427,94	487,39	546,84	574,70
23	461,98	495,45	566,84	638,23	671,69
24	533,93	573,72	658,60	743,48	783,27
25	617,35	664,18	764,10	864,01	910,85
26	713,05	767,66	884,16	1000,65	1055,26
27	821,24	884,34	1018,97	1153,60	1216,71
28	941,51	1013,84	1168,15	1322,45	1394,78
29	1072,85	1155,13	1330,66	1506,19	1588,47
30	1213,62	1306,57	1504,87	1703,17	1796,13
31	1361,58	1465,93	1688,55	1911,17	2015,52
32	1513,89	1630,36	1878,84	2127,32	2243,80
33	1667,06	1796,39	2072,28	2348,17	2477,49
34	1817,03	1959,93	2264,78	2569,63	2712,53
35	1959,12	2116,31	2451,66	2787,02	2944,21
36	2088,00	2260,22	2627,63	2995,03	3167,25
37	2197,79	2385,76	2786,76	3187,76	3375,73
38	2281,95	2486,39	2922,53	3358,68	3563,12

Formule de calcul pour l'estimation du poids fœtal:
Hadlock (Radiology - 1984)
log10 EPF = 1,326 + 0,0107 PC + 0,0438 PA + 0,158 LF + 0,00326 (PA x LF)



Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF). Massoud M., Duyme M., Fontanges M., Collège Français d'Echographie Fœtale (CFEF), Combourieu D. Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction - accepté le 15 janvier 2015.

BIBLIOGRAPHIE

1. Preterm birth [Internet]. World Health Organization. [cité 1 oct 2018]. Disponible sur: http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 9 juin 2012;379(9832):2162-72.
3. Hack M, Fanaroff AA. The outcome of growth failure associated with preterm birth. Clin Obstet Gynecol. sept 1984;27(3):647-63.
4. Simeoni U. Comment définir les limites de la prise en charge des grands prématurés ? 2009;12:9.
5. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, et al. The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. Bull World Health Organ. janv 2010;88(1):31-8.
6. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr. mars 2015;169(3):230-8.
7. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, Dehan M, André M, Burguet A, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. mars 2004;89(2):F139-144.
8. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). oct 2015;44(8):723-31.
9. Léger J. Ancien grand prématuré : croissance et indication du traitement par hormone de croissance. Médecine thérapeutique / Pédiatrie. 1 nov 2004;7(4):274-9.
10. Cohen-Solal E, Cravello L. Évolution de la prématurité – Evolution of preterm birth. :4.
11. Ego A. Définitions : petit poids pour l'âge gestationnel et retard de croissance intra-utérin. /data/revues/03682315/v42i8/S0368231513002585/ [Internet]. 26 nov 2013 [cité 3 oct 2018]; Disponible sur: http://www.em-consulte.com/en/article/853550
12. courbes_pds.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2018]. Disponible sur: http://www.audipog.net/pdf/courbes_pds.pdf
13. Salomon L-J, Bernard J-P, Stavola B de, Kenward M, Ville Y. Poids et taille de naissance : courbes et équations. /data/revues/03682315/00360001/50/ [Internet]. 10 mars 2008 [cité 4 oct 2018]; Disponible sur: http://www.em-consulte.com/en/article/118030
14. Melmed S. Williams Textbook of Endocrinology. Elsevier Health Sciences; 2016. 1944 p.
15. Leger J, Limoni C, Czernichow P. Prediction of the outcome of growth at 2 years of age in neonates with intra-uterine growth retardation. Early Hum Dev. 28 mai 1997;48(3):211-23.
16. Vohr BR, Oh W, Rosenfield AG, Cowett RM. The preterm small-for-gestational age infant: A two-year follow-up study. American Journal of Obstetrics & Gynecology. 15 févr 1979;133(4):422-4.
17. Hack M, Fanaroff AA. The outcome of growth failure associated with preterm birth. Clin Obstet Gynecol. sept 1984;27(3):647-63.
18. Pena IC, Teberg AJ, Finello KM. The premature small-for-gestational-age infant during the first year of life: Comparison by birth weight and gestational age. The Journal of Pediatrics. 1 déc 1988;113(6):1066-73.
19. Roggero P, Giannì ML, Liotto N, Taroni F, Morniroli D, Mosca F. Small for gestational age preterm infants: nutritional strategies and quality of growth after discharge.

The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 1 oct 2011;24(sup1):144-6.
20. 12-13.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2018]. Disponible sur: http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol22/n1/pdf/12-13.pdf
21. Qiu X, Lodha A, Shah PS, Sankaran K, Seshia MMK, Yee W, et al. Neonatal outcomes of small for gestational age preterm infants in Canada. Am J Perinatol. févr 2012;29(2):87-94.
22. Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège français d'échographie fœtale (CFEF) - EMlconsulte [Internet]. [cité 6 oct 2018]. Disponible sur: http://www.em-consulte.com/en/article/958394
23. Massoud M., Duyme M., Fontanges M. Courbe d'estimation de poids fœtal 2014 par le Collège Français d'Echographie Fœtale [Internet]. 2015. Disponible sur: https://www.cfef.org/boite_a_outils/images/poifsfoetal.pdf
24. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg. janv 1978;187(1):1-7.
25. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. J Pediatr. avr 1978;92(4):529-34.
26. Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC. Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. sept 2004;89(5):F428-430.
27. Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? Pediatrics. févr 2001;107(2):270-3.
28. Lee PA, Chernausek SD, Hokken-Koelega ACS, Czernichow P, International Small for Gestational Age Advisory Board. International Small for Gestational Age Advisory Board consensus development conference statement: management of short children born small for gestational age, April 24-October 1, 2001. Pediatrics. juin 2003;111(6 Pt 1):1253-61.
29. Fjellestad-Paulsen A, Czernichow P, Brauner R, Bost M, Colle M, Lebouc JY, et al. Three-year data from a comparative study with recombinant human growth hormone in the treatment of short stature in young children with intrauterine growth retardation. Acta Paediatr. mai 1998;87(5):511-7.
30. de Zegher F, Albertsson-Wikland K, Wollmann HA, Chatelain P, Chaussain JL, Löfström A, et al. Growth hormone treatment of short children born small for gestational age: growth responses with continuous and discontinuous regimens over 6 years. J Clin Endocrinol Metab. août 2000;85(8):2816-21.
31. Chatelain P, Job JC, Blanchard J, Ducret JP, Oliver M, Sagnard L, et al. Dose-dependent catch-up growth after 2 years of growth hormone treatment in intrauterine growth-retarded children. Belgian and French Pediatric Clinics and Sanofi-Choay (France). J Clin Endocrinol Metab. juin 1994;78(6):1454-60.
32. Bachmann S, Bechtold S, Bonfig W, Putzker S, Buckl M, Schwarz HP. Insulin sensitivity decreases in short children born small for gestational age treated with growth hormone. J Pediatr. avr 2009;154(4):509-13.
33. Leger et al. - 1998 - Human Growth Hormone Treatment of Short-Stature Ch.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2018]. 34. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. Diabetologia. janv 1993;36(1):62-7.
35. Lévy-Marchal C, Czernichow P. Small for gestational age and the metabolic syndrome: which mechanism is suggested by epidemiological and clinical studies? Horm Res. 2006;65 Suppl 3:123-30.
36. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care un... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 oct 2018]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100927

RESUME

TITRE : Évaluation de la prise en charge des enfants nés grands prématurés ayant un petit poids pour l'âge gestationnel et de leur croissance à l'âge de 2 ans.

INTRODUCTION : Le taux de naissance prématuré augmente chaque année dans le monde. On appelle petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) toute naissance dont le poids est < 10ème percentile. L'objectif principal de l'étude était de réaliser une évaluation de la prise en charge périnatale des nouveaux nés grands prématurés ≤ 28 SA + 6 jours ayant un PAG en les comparant aux nouveaux nés du même terme eutrophes. Secondairement nous avons évalué la croissance du poids, de la taille, du périmètre crânien (PC) et de l'indice de masse corporelle (IMC) de ces deux populations à l'âge de 2 ans.

MATÉRIELS ET MÉTHODES : Nous avons réalisé une étude descriptive, rétrospective mono centrique au CHU d'Amiens, analysant les caractéristiques périnatales des nouveaux nés grands prématurés ≤ 28 SA + 6 jours. Deux groupes de patients ont été analysés sur les mêmes périodes du 1er Janvier 2013 au 31 Aout 2016 : prématurés PAG et prématurés eutrophes tous deux né à un terme ≤ 28 SA +6 jours. Secondairement nous avons réalisé une étude anthropométrique en analysant le poids, la taille, le PC et l'IMC à l'âge de 2.

RESULTATS : Parmi les 205 nouveaux nés prématurés ≤ 28+6 SA, 142 nouveaux nés étaient eutrophes et 63 nouveaux nés correspondaient à une population de prématurés PAG. Après avoir exclus les perdus de vus et les décédés, nous avons suivi jusqu'à l'âge de 2 ans 23 prématurés PAG et 44 prématurés eutrophes. La corticothérapie anténatale a un rôle maturatif majeur et était réalisée de manière moins fréquente chez les PAG que chez les eutrophes avec respectivement 39% et 54% avec p= 0,25. La dysplasie broncho pulmonaire (DBP) était plus fréquente chez les PAG (30%) que chez les eutrophes (8%) avec respectivement 30% et 8% de DBP avec p<0,01. Les complications digestives étaient également plus fréquentes chez les PAG que dans le groupe eutrophe avec respectivement 39% et 9% d'entérocolite avec p < 0,01. Le soutien hémodynamique et l'utilisation d'amines vasoactives étaient également plus fréquente dans la population PAG que eutrophe avec respectivement 65% et 41% de soutien par amine avec p = 0,06. L'ensemble de ces résultats souligne une population PAG plus fragile et plus sensible aux complications périnatales. 43% de la population PAG a une croissance pondérale > 10ème percentile à l'âge de 2 ans contre 61% de notre population de prématurés eutrophes. 61% de la population de PAG a une croissance staturale > 10ème percentile à l'âge de 2 ans contre 55% de la population eutrophe. 59% des PAG à un PC à 2 ans > 10ème percentile contre 64% de la population des prématurés eutrophes. La population PAG initiale conserve donc un retard de croissance à l'âge de 2 ans.

CONCLUSION : Les prématurés PAG constituent une population à risque sur de nombreux points. Ils ne rattrapent pas tous leur retard de croissance par rapport au prématurés eutrophes. En cas de rattrapage de croissance trop rapide, ils sont plus à risque de développer un syndrome métabolique. Pour autant ce rattrapage doit être surveillé de prêt afin de traiter ces enfants par hormones de croissance à partir de l'âge de 3 ans lorsque leur taille reste inférieure au 3 ème percentile.

MOTS CLES : Prématurité, petit poids pour l'âge gestationnel, courbe de croissance, morbidité, croissance staturo pondérale, syndrome métabolique, hormone de croissance.

ABSTRACT:

TITLE: Evaluation of the management of very premature newborn that are small for gestational age and their growth at the age of 2 years old.

INTRODUCTION: Worldwide, the rate of premature birth is increasing each year. Newborn small for gestational age (SGA) correspond to a newborn with a weight <10th percentile at birth. The main objective of this study was to perform an evaluation of the perinatal management of newborn infants ≤ 28 weeks + 6 days with SGA compared to newborns of the same eutrophic term. Then we evaluated the growth of weight, height, head circumference (HC) and BMI of these two populations at the age of 2.

METHODS: We performed a descriptive, retrospective mono-centric study in Amiens University Hospital, analyzing the perinatal characteristics of very premature newborns ≤ 28 weeks + 6 days. Two groups of patients were analyzed during the same periods from the first of January, 2013 to the 31th of August, 2016: Premature newborn SGA and premature eutrophic newborn both born to a term ≤ 28 week + 6 days. Secondly, we carried out an anthropometric study by analyzing the weight, the size, the HC and the BMI at the age of 2.

RESULTS: 205 premature newborns ≤ 28 weeks + 6 days were initially included; 142 premature newborns were eutrophic and 63 newborns corresponded to the SGA premature population. After having excluded the lost to follow up and the deceased, our cohort followed 23 premature SGA and 44 premature eutrophic ones until the age of 2. Antenatal corticosteroids have a major maturative role and were less frequent in SGA than eutrophic respectively 39% and 54% with p=0.25. Bronchopulmonary dysplasia (BPD) was more common in SGA than eutrophic respectively 30% and 8% of BPD with p<0.01. Digestive complications are also more frequent in SGA than in the eutrophic group with a higher incidence of enterocolitis respectively 39% and 9% of enterocolitis with p<0.01. Hemodynamic support and vasoactive amine use are also more common in the SGA group than in the eutrophic population respectively 65% and 41% with p= .06.

All of these results highlight that SGA population is more fragile and more sensitive to perinatal complications. 43% of the SGA population had a weight increase > 10th percentile at the age of 2 compared to 61% of eutrophic premature infants. 61% of the SGA population had > 10th percentile growth at age 2 compared to 55% of the eutrophic population. 59% of SGA had a HC > 10th percentile versus 64% of the eutrophic preterm population at the age of 2 years old. All the SGA group didn't catch up their growth at the age of 2.

CONCLUSION: SGA premature newborn constitute a high-risk population on many fronts and they are not all catching up with eutrophic premature infants. In the occurrence of the catching up of the growth is too fast, they will be at a higher risk of developing a metabolic syndrome. However, this catch-up must be monitored in order to treat those children with growth hormones from the age of 3 when their height remains inferior to the 3rd percentile.

Keywords: Premature newborn, small for gestational age, growth curve, morbidity, postnatal growth, metabolic syndrome, growth hormone