



**HAL**  
open science

# Hémorragies intraventriculaires sévères chez les enfants prématurés : survie et devenir neuro-développemental à 2 ans : étude rétrospective au CHU Grenoble Alpes de 2006 à 2017

Aurélie Pachet

## ► To cite this version:

Aurélie Pachet. Hémorragies intraventriculaires sévères chez les enfants prématurés : survie et devenir neuro-développemental à 2 ans : étude rétrospective au CHU Grenoble Alpes de 2006 à 2017. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02313890

**HAL Id: dumas-02313890**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02313890v1>**

Submitted on 11 Oct 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.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :  
[bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4  
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

Année : 2019

**HEMORRAGIES INTRAVENTRICULAIRES SEVERES  
CHEZ LES ENFANTS PREMATURES :  
SURVIE ET DEVENIR NEURO-DEVELOPPEMENTAL A 2 ANS**

**ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU GRENOBLE ALPES DE 2006 A 2017**

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE  
DIPLOME D'ÉTAT

Aurélie PACHET

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 10/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. le Professeur Thierry DEBILLON

Membres :

M. le Professeur Dominique PLANTAZ

M. le Docteur Fabrice CNEUDE (directeur de thèse)

M. le Docteur Guillaume MORTAMET

*L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

Doyen de la Faculté : Pr. Patrice MORAND

Année 2019-2020

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie
PU-PH	BOLLA Michel	Cancérologie-Radiothérapie
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Cancérologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH	LEROY Vincent	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Hygiène hospitalière
PU-PH	MALLION Jean-Michel	Cardiologie
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
MCF Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUÏ Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

**PU-PH** : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers  
**PU-MG** : Professeur des Universités de Médecine Générale  
**MCU-MG** : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale  
**PR Ass.MG** : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale  
**MCF Ass.MG** : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale

# 1. REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Thierry Debillon, je vous remercie pour votre disponibilité, pour m'avoir conseillée lors de ce projet et aidée dans sa réalisation. Merci de me faire l'honneur de présider ma thèse. Je vous remercie également pour votre accompagnement durant toutes les années d'internat et votre écoute.

A Monsieur le Docteur Fabrice Cneude, mon directeur de thèse, je te remercie de m'avoir guidée et accompagnée dans ce travail.

A Messieurs le Professeur Dominique Plantaz et le Docteur Guillaume Mortamet, je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury de thèse et d'apporter vos expertises à ce travail.

A Madame le Docteur Isabelle Pin, que je remercie pour son aide dans les démarches ayant permis la réalisation de cette étude.

A tous les médecins et les équipes paramédicales que j'ai rencontrés durant mon internat : à Voiron, à la maternité et en néonatalogie, en réanimation pédiatrique, aux urgences pédiatriques, en pédiatrie polyvalente. Merci pour ces années de formation et d'apprentissage.

A mes maîtres de stage ambulatoire, Dr Gilot, Dr Guillon, Dr Baudet et Dr Morin de m'avoir si bien accueillie à vos côtés et de m'avoir fait découvrir la pédiatrie libérale.

A Madame le Docteur Gaëlle Demay-Legros, et Monsieur le Docteur Luc Provoost. Merci pour votre confiance et pour me permettre de réaliser un assistantat dans votre service.

A ma mère et mon frère, qui m'ont soutenue depuis toujours et durant toutes ces années d'études, de la première année de médecine jusqu'à aujourd'hui. Un grand merci pour votre immense soutien, votre aide, vos encouragements, et votre réconfort qui m'ont permis d'avancer et d'en arriver là aujourd'hui.

A tous les « improbables », qui auront permis de rendre ces années de PCEM, d'externat et d'internat bien plus marrantes : Camille, Valentine, Chloé, Amélia, Benoit, Mary, Mathilde, Damien, Thierry-Marc, Delphine, Baptiste, Emmanuel, Damien, Alexandre, Maxime, Astrid et Raphael. C'est une bouffée d'oxygène à chaque fois qu'on se retrouve !

A toutes les copines de la « promo pédi qui claque » et à Oumeyma pour cette aventure qu'a été l'internat : Alison, Hélène, Sarah, Marie, Julia, Myriam, Amélie, Astrid. Merci pour les fous rires en stage, les petites soirées bien sympas, et votre réconfort dans les périodes difficiles.



A tous mes co-internes qui ont fait de ces semestres une super expérience.

Je finirais en remerciant les deux amours de ma vie.

A mon petit cœur Paul, qui est arrivé dans notre vie il y a 16 mois, et la rend merveilleuse jour après jour.

A Côme, mon époux, pour son soutien durant toutes ces années, sa patience et ses conseils. Merci pour ton aide si précieuse dans ce travail. Merci d'être à mes côtés, de rendre notre vie magique et pleine d'amour, et pour la famille que nous formons et continuerons de voir grandir.

## 2. SOMMAIRE

<b>1. REMERCIEMENTS.....</b>	<b>6</b>
<b>2. SOMMAIRE.....</b>	<b>8</b>
<b>3. ABREVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>4. RESUME .....</b>	<b>10</b>
<b>5. ABSTRACT .....</b>	<b>11</b>
<b>6. INTRODUCTION .....</b>	<b>12</b>
a. Rationnel de l'étude .....	12
b. Hémorragie intraventriculaire .....	13
c. Paralyse cérébrale .....	21
d. Réseau de suivi de prématurité .....	22
<b>7. OBJECTIF DE L'ETUDE .....</b>	<b>22</b>
<b>8. MATERIEL ET METHODES.....</b>	<b>23</b>
a. Description de l'étude .....	23
b. Population .....	23
c. Objectif principal et critère de jugement principal.....	23
d. Objectifs secondaires et critères de jugement secondaires.....	24
e. Recueil et analyse des données .....	25
<b>9. RESULTATS .....</b>	<b>26</b>
a. Caractéristiques de la population .....	26
b. Caractéristiques des HIV .....	29
c. Survie et décès en période néonatale .....	31
d. Patients décédés : modalités de décès durant la période néonatale .....	32
e. Patients survivants : Devenir à 2 ans.....	32
<b>10. DISCUSSION.....</b>	<b>36</b>
a. Introduction.....	36
b. Caractéristiques des HIV .....	36
c. Survie en période néonatale .....	37
d. Modalités de décès et limitation des thérapeutiques actives .....	39
e. Paralyse cérébrale .....	41
f. Autres éléments du devenir neuro-développemental .....	44
g. Facteurs de risque de troubles neuro-développementaux.....	45
h. Devenir à l'âge scolaire.....	47
i. Limites de l'étude .....	47
<b>11. CONCLUSION .....</b>	<b>48</b>
<b>12. REFERENCES .....</b>	<b>49</b>
<b>13. CONCLUSION SIGNEE.....</b>	
ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.	
<b>14. SERMENT D'HIPPOCRATE.....</b>	<b>56</b>

### **3. ABREVIATIONS**

AC : Age corrigé

AG : Age gestationnel

BLR : Brunet-Lézine révisé

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

EPIPAGE : Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels

ETF : Echographie transfontanellaire

GMFCS : Gross Motor Function Classification System

HIV : Hémorragie intraventriculaire

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LCR : Liquide céphalo-rachidien

LMPV : Leucomalacie périventriculaire

MDI : Mental Development Index

PDI : Psychomotor Development Index

PN : Poids de naissance

SA : Semaine d'aménorrhée

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

## 4. RESUME

**INTRODUCTION** : L'hémorragie intraventriculaire (HIV) sévère est un facteur de risque de trouble neuro-développemental chez les prématurés, notamment de troubles moteurs avec paralysie cérébrale et d'atteinte neurosensorielle. Dans certains cas, particulièrement celui des HIV de stade 4, une prise en charge palliative avec limitation des thérapeutiques actives peut être discutée.

L'objectif de notre étude était d'étudier la survie en période néonatale et le devenir neuro-développemental à 2 ans d'âge corrigé des prématurés ayant présenté une HIV de stade 3 ou 4.

**METHODE** : Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique dans le service de réanimation et médecine néonatale du CHU Grenoble Alpes. Elle portait sur les patients prématurés nés avant 37 semaines d'aménorrhée, de 2006 à 2017, atteints d'HIV de stade 3 ou de stade 4. Le critère de jugement principal était la survie en période néonatale et la survie à 2 ans d'âge corrigé sans paralysie cérébrale.

**RÉSULTATS** : 62 patients ont été inclus : 28 patients avec une HIV 3 et 34 patients avec une HIV 4. Au total, 48% (30/62) des patients atteints d'HIV sévère survivaient en période néonatale : le taux de survie était de 68% (19/28) pour les HIV 3 et de 32% (11/34) pour les HIV 4.

Parmi les 24 patients survivants dont nous connaissions le devenir à 2 ans d'âge corrigé, trois patients (12%) avaient une paralysie cérébrale : un patient soit 6% (1/16) dans le groupe HIV 3 survivants, et deux patients soit 25% (2/8) dans le groupe HIV 4 survivants.

**CONCLUSION** : Les taux de survie en période néonatale des patients atteints d'HIV sévère étaient comparables à ceux décrits dans la littérature. Parmi les patients survivants, le taux de paralysie cérébrale était plus faible que celui attendu.

## 5. ABSTRACT

**INTRODUCTION:** High grade intraventricular hemorrhage (IVH) is a risk factor for neurodevelopmental disorders in premature infants, including motor disabilities with cerebral palsy and neurosensory deficiencies. In some cases, particularly for grade 4 IVH, palliative care and withdrawal of life-sustaining therapies may be discussed.

The objective of our study was to assess neonatal survival and neurodevelopmental outcome at 2 years corrected age in premature infants with high grade IVH (grade 3 and 4).

**METHOD:** This was a monocentric retrospective study in Neonatal Intensive Care Unit of the University Hospital of Grenoble, France. This study focused on premature patients born before 37 weeks' gestational age between 2006 and 2017, who were diagnosed with grade 3 or 4 IVH. The primary outcome was neonatal survival and survival at 2 years corrected age without cerebral palsy.

**RESULTS:** A total of 62 patients were included: 28 patients with grade 3 IVH and 34 patients with grade 4 IVH. 48% (30/62) of patients with high grade IVH survived to discharge: survival rates were 67% (19/28) for grade 3 IVH and 32% (11/34) for grade 4 IVH.

Among the 24 survival patients whose outcome at 2 years corrected age was known, three patients (12%) had a cerebral palsy: one patient either 6% (1/16) among the survival patients with grade 3 IVH, and two patients either 25% (2/8) among the survival patients with grade 4 IVH.

**CONCLUSION:** Neonatal survival rates for patients with high grade IVH were similar to those described in the literature. Among the survival patients, the rate of cerebral palsy was lower than expected.

## 6. INTRODUCTION

### a. RATIONNEL DE L'ETUDE

La prise en charge des enfants prématurés s'est considérablement améliorée au cours des dernières décennies, avec une diminution de la mortalité, de la morbidité et du taux de handicap sévère. La cohorte française EPIPAGE 2 en 2011 montrait une augmentation de la survie sans morbidité sévère de 14% chez les prématurés nés entre 25 et 29 semaines d'aménorrhée (SA) et de 6% chez les patients nés entre 30 et 31SA (1).

Par ailleurs, les études internationales de cohorte des deux dernières décennies montrent également que la survie des prématurés nés avant 27SA s'est améliorée (2–5).

Cependant, avec l'augmentation de la survie des extrêmes prématurés et des extrêmes petits poids de naissance, qui sont les plus à risque de troubles neuro-développementaux, la mortalité et la morbidité de ces patients restent non négligeables.

Les hémorragies intraventriculaires (HIV) de haut grade constituent une complication neurologique sévère de la prématurité, et sont un facteur de risque de mortalité et de morbidité avec séquelles motrices, cognitives, visuelles et auditives (6). Sur le plan moteur, les séquelles constituent un large spectre pouvant aller de troubles moteurs mineurs à une paralysie cérébrale (7). L'étude nationale EPIPAGE 1 en 1997 retrouvait chez les patients atteints d'hémorragie intra-parenchymateuse 50% de paralysie cérébrale à 5 ans, et 17% en cas d'hémorragie intraventriculaire de stade 3 (8). Les décisions du type de prise en charge de ces patients en fonction de la gravité des lésions font l'objet de décisions collégiales en réunions éthiques dans les services de médecine et réanimation néonatale. Dans les situations de lésions neurologiques les plus sévères, et notamment dans le cas des HIV 4, des soins palliatifs avec limitation des thérapeutiques actives sont discutés de façon collégiale, conformément à la loi Léonetti Claeys (9).

La limitation des soins n'est pas forcément retenue, d'autant plus que les parents peuvent se positionner pour une poursuite de la prise en charge, malgré le risque de handicap.

Il existe une certaine proportion de survie chez ces patients. L'étude nationale EPIPAGE 2 en 2011 concernant 3495 prématurés nés entre 22 et 31SA rapportait 150 cas (3.8%) d'HIV 4 et 123 cas (3.3%) d'HIV 3. Dans cette cohorte, 24% des patients atteints d'HIV 4 et 66% des patients atteints d'HIV 3 survivaient (10).

L'actualisation continue des connaissances concernant cette pathologie et le devenir des patients survivants est essentielle pour guider nos pratiques, prendre des décisions sur la prise en charge, fournir des données pour les recommandations cliniques et informer les parents.

Le but de cette étude était d'évaluer le devenir de ces patients avec des données locales et actualisées, afin de guider au mieux les équipes médicales et les familles dans les prises de décisions difficiles.

## **b. HEMORRAGIE INTRAVENTRICULAIRE**

### **i. Définition**

Les HIV sont une forme caractéristique d'hémorragies cérébrales chez les enfants prématurés. Elles prennent naissance dans la matrice germinale périventriculaire, et peuvent rompre la ligne épendymaire pour gagner le système ventriculaire.

La classification originale des HIV fut développée par Papile en 1978, et basée sur des images scanographiques (11) :

- Grade 1 : Hémorragie sous-épendymaire, limitée à la matrice germinale.
- Grade 2 : Hémorragie atteignant la lumière des ventricules latéraux, sans dilatation ventriculaire.
- Grade 3 : Hémorragie atteignant les ventricules latéraux, associée à une dilatation des ventricules.
- Grade 4 : Hémorragie atteignant les ventricules latéraux et zone hyperéchogène dans le tissu périventriculaire en continuité avec l'HIV.

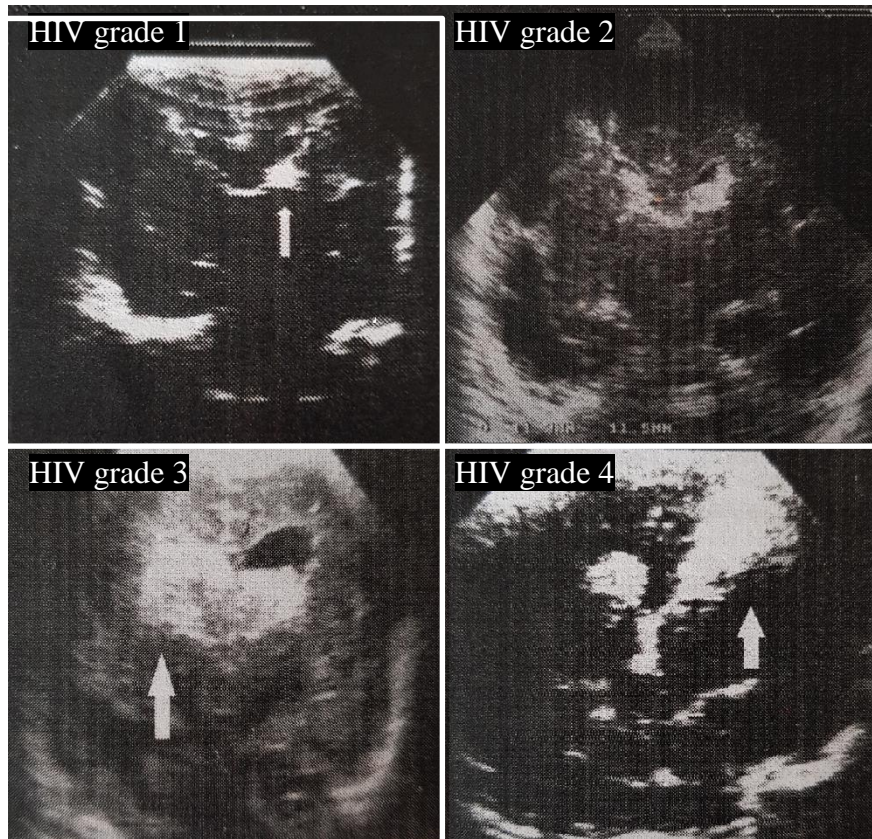
Plus tard, Volpe adapte cette classification en 1995 (12) et précise :

- Grade 1 : Hémorragie sous-épendymaire, limitée à la matrice germinale.
- Grade 2 : Hémorragie atteignant la lumière des ventricules latéraux, et occupant moins de 50% du volume du ventricule latéral.
- Grade 3 : Hémorragie atteignant les ventricules latéraux avec dilatation ventriculaire et occupant plus de 50% du volume du ventricule latéral.
- Notation séparée : Echo-densité périventriculaire.

Cette lésion autrefois décrite comme une extension de l'HIV est notée séparément dans cette classification. Il s'agit d'un infarctus veineux hémorragique périventriculaire pouvant compliquer une HIV.

Les différents grades d'HIV sont représentés Figure 1.

**Figure 1 : Images échographiques des différents grades d'HIV**



*Whitelaw A. Core Concepts: Intraventricular Hemorrhage. NeoReviews. feb 2011;12(2):e94-101 (13)*

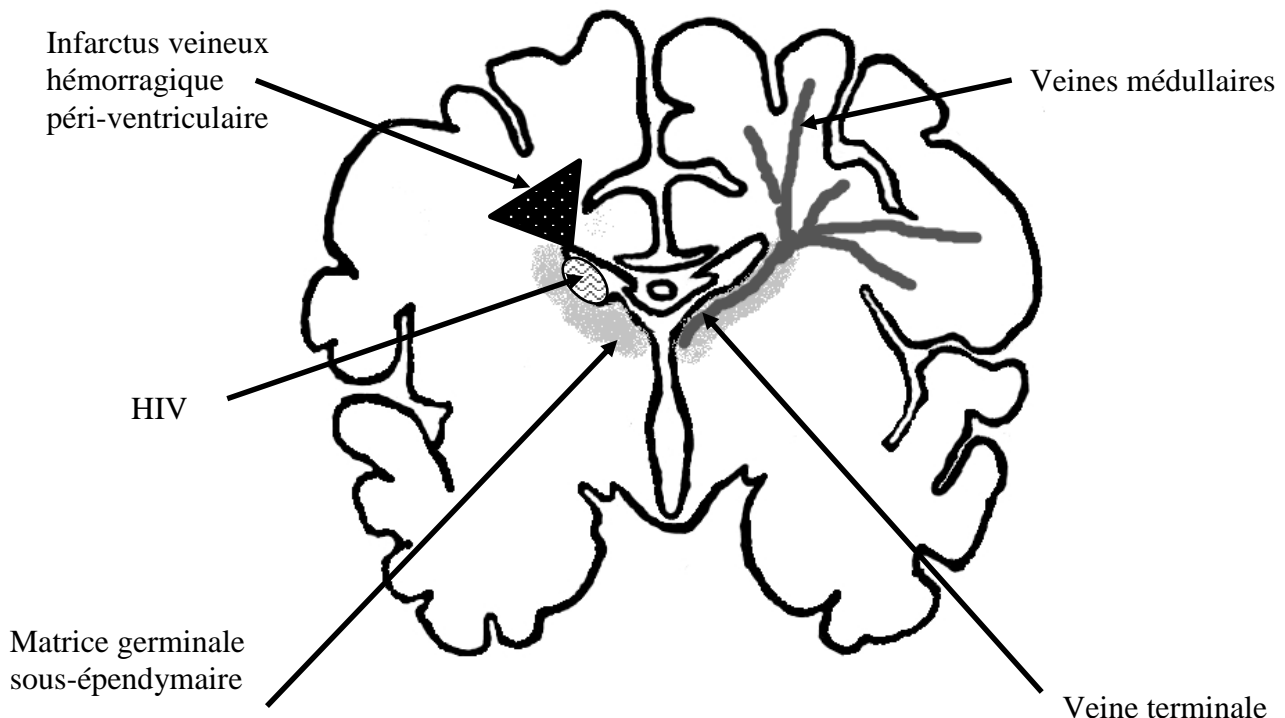
Comme la gradation des HIV est reliée à leur sévérité, la classification de Papile (14) reste encore largement utilisée en pratique clinique dans les décisions de prise en charge. L'infarctus veineux hémorragique périventriculaire peut être considéré comme une HIV 4 en terme de sévérité.



## ii. Anatomie et physiopathologie

Le lieu de survenue des HIV est la matrice germinale sous-épendymaire située sur la face ventro-latérale des ventricules latéraux (Figure 2). Cette région richement vascularisée est composée de vaisseaux endothéliaux fragiles, et à risque d'hémorragie en raison d'une forte angiogenèse, d'une discontinuité de la barrière hémato-encéphalique, d'un faible nombre de péricytes et d'une lame basale immature. Le riche réseau microvasculaire se continue par un système veineux profond bien développé. Ce drainage veineux se termine finalement dans la veine terminale de Galien. Cette région est un lieu de prolifération cellulaire importante et constitue pendant la période des HIV (25 à 32 SA) la principale source de prolifération des cellules précurseurs des oligodendrocytes, qui durant le 3<sup>e</sup> trimestre migreront et se différencieront dans la substance blanche pour former la myéline après le terme. Elle fournit aussi les précurseurs des astrocytes et neurones GABAergiques à migration tardive destinés au cortex cérébral. La matrice subit une diminution progressive de sa taille, jusqu'à une involution presque complète de 36 à 43 SA (11,14,15).

**Figure 2 : Localisation anatomique des HIV**



1 : Ventricule latéral, 2 : Foramen de Monro, 3 : 3<sup>e</sup> ventricule

L'hémorragie naît d'un petit vaisseau de la matrice germinale, et peut rompre la ligne épendymaire et s'étendre dans les ventricules latéraux dans 80% des cas. Le sang passe par le foramen de Magendie et le foramen de Luschka, et tend à s'accumuler dans les citernes basilaires de la fosse postérieure.

En cas de saignement important, les HIV peuvent aboutir à une dilatation post hémorragique qui sont de deux types :

- Hydrocéphalie aigue, avec des particules de caillots sanguins obstruant les villosités arachnoïdiennes et gênant ainsi l'absorption de liquide céphalo-rachidien (LCR).
- Hydrocéphalie subaiguë, en lien avec une arachnoïdite oblitérante dans la fosse cérébrale postérieure avec obstruction du flux de LCR dans le 4<sup>e</sup> ventricule, et au niveau de l'incisure de la tente du cervelet. L'autre site au niveau duquel des caillots de sang peuvent entraîner une altération de la dynamique du LCR est l'aqueduc de Sylvius.

Les HIV sévères peuvent également être compliquées de lésions parenchymateuses de la substance blanche périventriculaire. Initialement cette lésion était décrite comme une extension de l'HIV. Il s'agit en fait d'un infarctus veineux hémorragique dans la substance blanche périventriculaire (16,17). Un hématome dans la matrice, peut partiellement obstruer la veine de drainage et être à l'origine d'un infarctus veineux hémorragique : l'hémorragie péri-vasculaire suit le trajet de distribution en éventail des veines médullaires dans la substance blanche périventriculaire, et se situe donc au niveau dorso-latéral à l'angle externe du ventricule latéral (7,13–16) (Figure 2).

Les conséquences physiopathologiques d'une HIV dans cette zone richement vascularisée peuvent être les suivantes (14,15,18) :

- Une destruction de la matrice germinale : destruction des cellules précurseurs des oligodendrocytes et des neurones GABAergiques à migration tardive.
- Des lésions et troubles de la maturation de la substance blanche cérébrale : lésion des axones de la substance blanche et des précurseurs des oligodendrocytes avec altération de la production de myéline, aboutissant à une large perte de zone de tissu cérébrale (kyste porencéhalique), avec impact sur le devenir neuro-développemental.
- Des troubles de la maturation de la substance grise : possible rôle sur le cortex cérébral et le volume du thalamus.
- Des troubles de la maturation du cervelet.
- Une leucomalacie périventriculaire (LMPV) : Les HIV sévères peuvent être associées à des lésions de LMPV, qui sont des atteintes ischémiques de la substance blanche périventriculaire, avec deux composantes : zones de nécroses focales avec perte d'éléments cellulaires et autres

lésions plus diffuses de la substance blanche avec lésions des précurseurs des oligodendrocytes. Plusieurs facteurs sont à l'origine de ces lésions de la substance blanche, et font intervenir des mécanismes d'hypoxie/ischémie :

- Facteur anatomique avec une vascularisation artérielle terminale encore pauvre chez les grands prématurés, rendant cette zone particulièrement à risque en cas d'hypoxie/ischémie.
- Difficultés d'autorégulation du débit sanguin cérébral.
- Vulnérabilité des cellules précurseurs des oligodendrocytes lors des phénomènes d'ischémie-reperfusion entraînant une libération massive de radicaux libres.
- Événements pro-inflammatoires avec relargage de cytokines, notamment dans un contexte de chorioamniotite, d'infection materno-foetale ou de syndrome inflammatoire maternel.

Un des mécanismes supposés de l'interaction entre HIV et LMPV est celui de la formation de radicaux libres, dans les suites de syndrome de reperfusion après une ischémie et par le relargage local de fer provenant du sang de l'HIV.

Ces lésions de LMPV contrairement aux HIV avec atteinte parenchymateuse sont le plus souvent symétriques. Ces deux types de lésions pouvant être difficiles à distinguer, Kuban et al. suggèrent plutôt d'utiliser le terme de maladie de la substance blanche du prématuré (19). En fonction de la sévérité des lésions, les atteintes peuvent être une diplégie spastique, des troubles visuels, des troubles cognitifs, et certains auteurs pensent que ces lésions de la substance blanche représentent la cause majeure de troubles neuro-développementaux chez les prématurés (20).

### **iii. Signes cliniques**

Plusieurs présentations cliniques sont possibles :

- Hémorragie intraventriculaire silencieuse asymptomatique.
- Evolution clinique de plusieurs heures à plusieurs jours : troubles de conscience, hypotonie, réduction des mouvements spontanés, suivi oculaire anormal et détresse respiratoire.
- Evolution clinique rapide de quelques minutes à quelques heures : convulsions, coma, posture de décérébration, troubles respiratoires allant d'une hypoventilation à une apnée, pupilles aréactives, quadriparésie flaccide, fontanelle antérieure bombée, hypotension, bradycardie, acidose métabolique, dysrégulation glycémique et troubles ioniques (14,21,22).

#### iv. Diagnostic

L'examen de référence pour diagnostiquer les HIV est l'échographie transfontanellaire (ETF) permettant de diagnostiquer tous les stades d'HIV. L'American Academy of Neurology dans leur recommandation *Practice parameter : « neuroimaging of the neonate »* suggère un dépistage échographique pour tous les prématurés de moins de 30 SA, un premier entre 7 et 14 jours de vie, afin de détecter les HIV, et un deuxième entre 36 SA et 40 SA d'âge corrigé (AC) afin d'évaluer les lésions comme la LMPV et la ventriculomégalie (23).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est meilleure que l'échographie pour détecter les anomalies de la substance blanche, les lésions hémorragiques, et les données récentes suggèrent l'intérêt de réaliser une IRM à l'âge du terme afin de prédire le devenir neuro-développemental (20). Cependant, malgré l'utilisation croissante des IRM et leur meilleure sensibilité et spécificité (24), les ETF restent le gold standard et sont le moyen le plus accessible, le plus rapide au lit du patient et le plus communément utilisé dans les unités de réanimation néonatale (14).

#### v. Facteurs de risque

L'HIV est une lésion cérébrale typique liée à la prématurité. La fragilité vasculaire de la matrice germinale associée aux complications de la prématurité, engendrant des variations du débit sanguin cérébral, rendent le prématuré particulièrement vulnérable aux HIV après la naissance avec un risque de rupture vasculaire.

Les facteurs de risque de développer une HIV sévère interviennent donc par plusieurs mécanismes :

- Les mécanismes influant sur les variations du débit sanguin cérébral : une asphyxie périnatale dans un contexte d'hématome rétro-placentaire, une chorioamniotite (10), un score d'Apgar bas, une détresse respiratoire sévère, un support respiratoire par ventilation mécanique, un pneumothorax, une hypoxémie/hyperoxie ou hypercapnie/hypocapnie, des convulsions, une hypotension ou hypertension artérielle, un canal artériel avec retentissement hémodynamique, une infection, une hypoglycémie, une diminution rapide de l'hématocrite (14,22).
- Les facteurs majorant les difficultés d'autorégulation du débit sanguin cérébral, déjà faible chez les prématurés et favorisant les périodes de circulation cérébrale à pression passive : un âge gestationnel (AG) bas, un faible poids de naissance (PN), une instabilité hémodynamique, la nécessité d'un support par ventilation mécanique, et plus généralement le prématuré malade. Ainsi, les complications périnatales de la prématurité à l'origine d'une variation de flux sanguin cérébral sont des facteurs de risque d'HIV (13,14,21,22,25).

- Les facteurs augmentant la fragilité des vaisseaux de la matrice germinale : une hypoxie/ischémie, un sepsis dans le cadre d'une chorioamniotite ou d'une infection materno-fœtale.
- Les facteurs favorisant la survenue d'une hémorragie : les troubles de la coagulation et de l'agrégation plaquettaire (21).
- D'autres facteurs de risque sont décrits dans la littérature comme le sexe masculin et la naissance « outborn » (26).

Les trois premiers jours suivant la naissance sont la période la plus à risque de constitution d'une HIV, en raison de l'instabilité physiologique après une naissance prématurée (11,13,21).

L'âge gestationnel et le poids de naissance sont des facteurs de risque indépendants d'HIV 4 (14,27).

#### **vi. Prévention périnatale**

La corticothérapie anténatale a été démontrée dans de nombreuses études comme un facteur protecteur des HIV sévères, par la prévention du syndrome de détresse respiratoire, le maintien d'une bonne hémodynamique et probablement dans la stabilisation de la microvascularisation. La corticothérapie anténatale réduit le risque d'HIV tout grade ainsi que le risque d'HIV sévère d'environ 50% dans les essais cliniques randomisés (13,21,28–30). Le rôle protecteur du sulfate de magnésium est lui plus discuté dans la prévention de la survenue d'HIV (21) mais son efficacité a été démontrée dans la prévention de la paralysie cérébrale (31).

Les autres moyens de prévention des HIV sévères sont la prévention des facteurs de risque précédemment décrits : prévention de la prématurité, transfert in utero (32,33), optimisation des soins, réduction des manipulations et aspirations, prévention des apnées, optimisation d'une ventilation mécanique synchronisée, contrôle de l'oxygénothérapie et de la capnie, traitement précoce d'un canal artériel perméable, prévention des convulsions, traitement de l'acidose, correction des troubles de la coagulation, traitement des hypotensions artérielles et des infections (14,21).

#### **vii. Traitement**

Il n'existe pas de traitement spécifique des HIV. Celui-ci consiste en une prise en charge des facteurs favorisant l'HIV (22) et en un traitement symptomatique des conséquences d'une HIV large (hypotension, anémie, acidose, choc, traitement des convulsions) (13).

En cas de dilatation ventriculaire active, un traitement par ponctions lombaires peut être mis en place, (10-20ml/kg (34)). Il n'existe cependant pas de consensus sur son efficacité sur l'arrêt de la dilatation ou sur la modification du devenir neuro-développemental. Cette technique moins invasive peut

permettre cependant de repousser un peu le délai d'une prise en charge chirurgicale et d'attendre la croissance de l'enfant (14).

En cas d'échec d'un traitement par ponction lombaire et persistance d'une hydrocéphalie active, le traitement est chirurgical. Dans un premier temps, une dérivation ventriculaire temporaire peut permettre de passer la phase transitoire de dilatation post hémorragique ou que les enfants soient plus matures en vue d'une pose de dérivation ventriculaire à plus long terme (13,22). Dans un deuxième temps si nécessaire, la prise en charge consiste à mettre en place une dérivation ventriculo-péritonéale.

### **viii. Incidence**

L'épidémiologie des HIV a évolué avec les progrès en néonatalogie. L'incidence des HIV augmente à partir des années 1960 jusqu'à 50% dans les années 1970-1980, ce qui correspond à l'époque de l'introduction de la ventilation mécanique en pression positive, et des complications respiratoires et hémodynamiques en découlant. Par la suite, on constate une diminution progressive de l'incidence jusqu'à 12.5% après 2005 ( $p < 0.001$ ) en lien avec l'amélioration de la ventilation mécanique et l'utilisation des corticoïdes anténataux (35).

En France, la cohorte EPIPAGE 2 en 2011 retrouvait chez les prématurés de 22 à 31SA une fréquence de 3.8% d'HIV 4 et de 3.3% d'HIV 3 (10). Ces chiffres correspondent à ce que l'on retrouve dans la littérature internationale avec une incidence de 4 à 5% (36–38).

### **ix. Pronostique**

Les HIV 1 et 2 sont considérées comme des HIV modérées. Elles n'augmenteraient pas le risque de handicap significativement par rapport au risque lié à la prématurité et au poids de naissance. Cependant, certaines études suggéreraient que le risque soit quand même augmenté par rapport aux enfants ne présentant pas d'HIV, de développer des troubles neuro-développementaux avec paralysie cérébrale, déficience intellectuelle et retard global de développement (6,39).

Les HIV 3 et 4 sont considérées comme sévères et sont un facteur de risque important de mortalité et de morbidité chez les prématurés (6). Les patients sont plus à risque de handicap avec un spectre allant de paralysie cérébrale aux troubles mineurs moteurs, troubles de coordination, déficience intellectuelle, troubles cognitifs, et épilepsie. De plus des atteintes visuelles sont possibles par altération des voies visuelles postérieures, pouvant parfois aller jusqu'à une cécité corticale (7,22).

Les HIV 4 avec lésions de la substance blanche sont particulièrement à risque de trouble du développement moteur. En effet les structures cérébrales péri-ventriculaires sont impliquées dans

l'intégration perception-moteur, intégration sensorielle, et la qualité des mouvements. La présence et la sévérité d'un infarctus hémorragique périventriculaire est un donc un déterminant majeur du devenir des prématurés. Mais faire des conclusions sur le risque de séquelles est difficile en raison de l'hétérogénéité des études en terme de nombre de patients, de critères d'inclusion et du taux de mortalité en fonction des limites déterminées par les services pour les limitations des thérapeutiques actives (14).

### **c. PARALYSIE CEREBRALE**

La paralysie cérébrale correspond à une série de difficultés de mouvement qui sont causées lorsque les parties du cerveau qui contrôlent ces mouvements ne fonctionnent pas correctement. C'est la cause la plus fréquente de déficience physique importante chez les enfants. Elle est souvent associée à des difficultés de vision, d'audition, d'intellect, de communication et d'alimentation.

Elle est définie comme la présence de troubles du mouvement, de la posture et de la fonction motrice. C'est un trouble permanent mais pas immuable, attribué à des lésions non progressives, survenant lors du développement cérébral du fœtus et du nouveau-né encore immature (41).

La gravité de la paralysie cérébrale est évaluée selon le système de classification de la fonction motrice globale : Gross Motor Function Classification System (GMFCS) (42) :

- Niveau I : Les nourrissons peuvent s'asseoir et se relever de la station assise, se maintenir assis au sol sans l'aide des mains, leur permettant ainsi de manipuler des objets. Ces nourrissons font du quatre pattes, s'appuient sur un meuble avec leurs mains pour se relever et gravir des marches. Ces nourrissons acquièrent la marche entre l'âge de 18 mois et 2 ans sans aucune aide technique à la marche.
- Niveau II : Les nourrissons se maintiennent assis au sol mais peuvent éventuellement avoir besoin de prendre appui sur leurs mains afin de conserver leur équilibre postural. Ces nourrissons rampent sur le ventre ou font du quatre pattes. Ils peuvent éventuellement prendre appui sur un meuble avec leurs mains pour se relever et gravir des marches.
- Niveau III : Les nourrissons maintiennent la position assise au sol quand le bas du dos est maintenu. Ces nourrissons se roulent par terre et rampent vers l'avant sur le ventre.
- Niveau IV : Les nourrissons conservent la tenue de la tête mais requièrent le maintien postural du tronc en position assise au sol. Ces nourrissons peuvent rouler sur le côté pour se mettre sur le dos et éventuellement, rouler sur le côté pour se mettre sur le ventre.
- Niveau V : Les incapacités physiques limitent le contrôle volontaire du mouvement. Les nourrissons sont incapables de maintenir le contrôle postural anti gravitique de la tête et du

tronc en décubitus ventral et en station assise. Ces nourrissons requièrent l'assistance physique d'un adulte pour se rouler par terre.

#### **d. RESEAU DE SUIVI DE PREMATURITE**

Les réseaux de suivi des enfants prématurés sont des dispositifs mis en place pour permettre un suivi rapproché des enfants prématurés les plus à risque. Leur rôle est de dépister précocement les difficultés des enfants suivis pour optimiser leur prise en charge globale, et de réunir le maximum de conditions pour améliorer le devenir personnel, familial, social et scolaire des enfants.

Dans la région Rhône Alpes, 4 réseaux de suivi des enfants prématurés existent :

- A Grenoble : Réseau Naître et Devenir – Réseau Périnatal Alpes Isère
- A Lyon : Réseau ECL'AUR – Réseau de Santé en Périnatalité AURORE (Association des Utilisateurs du Réseau Obstétrico-pédiatrique REgional)
- A Chambéry : Réseau Devenir RP2S – Réseau Périnatal des 2 Savoie
- A Saint Etienne : Réseau de suivi des Enfants vulnérables du Réseau ELENA (SEVE) – Réseau de Santé en Périnatalité ELENA (Loire Nord-Ardèche)

Ces réseaux sont généralement composés de médecins libéraux ou hospitaliers et d'autres professionnels de santé (kinésithérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes, psychologues, ...) dont le rôle est d'assurer le suivi de ces enfants durant les premières années de vie. Les consultations permettent d'évaluer régulièrement les compétences des enfants et de mettre en place une prise en charge multidisciplinaire adaptée dès le repérage d'éventuelles difficultés de développement.

## **7. OBJECTIF DE L'ETUDE**

L'objectif de notre travail était d'étudier le devenir à court et moyen terme des prématurés ayant présenté une HIV sévère durant la période néonatale, afin d'avoir des données actualisées et locales pour guider notre pratique. Notre hypothèse était que le devenir neuro-développemental des HIV de grade 3 et 4 était moins sévère que ce qui est décrit dans la littérature et qu'une certaine proportion d'HIV 4 survivait sans paralysie cérébrale.



## **8. MATERIEL ET METHODES**

### **a. DESCRIPTION DE L'ETUDE**

Il s'agissait d'une étude de cohorte monocentrique descriptive rétrospective sur 12 ans, dans le service de médecine et réanimation néonatale du CHU Grenoble Alpes.

### **b. POPULATION**

Les patients inclus étaient les patients prématurés de moins de 37 SA, nés du 01.01.2006 au 31.09.2017, ayant été hospitalisés dans le service de réanimation néonatale et médecine néonatale du CHU Grenoble Alpes, et ayant présenté une hémorragie intraventriculaire sévère de stade 3 ou 4. Etaient exclus les patients dont le diagnostic d'hémorragie intraventriculaire avait été fait en anténatal, ou à forte suspicion d'HIV de mécanisme anténatal.

Une HIV sévère était définie d'après la classification de Papile, qui est celle utilisée en pratique courante dans les unités de néonatalogie et réanimation néonatale (cf §6.b.i). Les infarctus veineux hémorragiques et hématomes intra-parenchymateux étaient considérés comme une HIV de stade 4. Quand le diagnostic d'HIV 3 ou 4 était incertain, les ETF étaient relues en aveugle par 3 médecins du service.

Sur 3932 enfants de moins de 37SA admis en médecine et réanimation néonatale du 1<sup>e</sup> janvier 2006 au 31 septembre 2017, 64 patients ayant présenté une HIV sévère ont été inclus et 3 patients ont été exclus pour HIV de diagnostic anténatal.

### **c. OBJECTIF PRINCIPAL ET CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL**

L'objectif principal était d'étudier le devenir des patients prématurés ayant présenté, en période néonatale, une HIV sévère de stade 3 ou de stade 4, à court et moyen terme.

Le critère de jugement principal était composite :

- A court terme : survie ou décès durant l'hospitalisation dans service de médecine et réanimation néonatale avant le retour à domicile.
- A moyen terme : survie et présence d'une paralysie cérébrale à 2 ans d'AC.

La présence d'une paralysie cérébrale se basait sur le compte rendu de l'examen clinique du praticien ayant examiné l'enfant à 2 ans d'AC. Les définitions utilisées par les praticiens étaient :

- Paralysie cérébrale incapacitante : trouble du mouvement et de la posture dû à une lésion non progressive et pas de marche à 24 mois.
- Paralysie cérébrale non incapacitante : trouble du mouvement et de la posture dû à une lésion non progressive et marche acquise à 24 mois.

La sévérité de la paralysie cérébrale était définie selon la classification GMFCS (cf. §6.c).

#### **d. OBJECTIFS SECONDAIRES ET CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES**

Les objectifs secondaires étaient :

- Pour les patients décédés en période néonatale : la description des modalités de décès.
- Pour les patients survivants : la description de la population à 2 ans d'AC.

Les critères de jugement secondaires étaient les suivants :

- Pour les patients décédés en période néonatale :
  - o Age au moment du décès.
  - o Cause du décès : neurologique (dû à la gravité des lésions de l'HIV) ou multifactoriel (autre pathologie associée).
  - o Conditions du décès : décès spontané / limitation des thérapeutiques actives, avec ou sans arrêt du support ventilatoire.
  - o Parents présents ou absents au moment du décès.
- Pour les patients survivants : examen à 2 ans d'AC :
  - o Sur le plan neurologique :
    - Examen neurologique pathologique (spasticité, hypertonie périphérique, hypotonie axiale, tonus asymétrique).
    - Retard global de développement (diagnostic posé par le praticien dans son compte rendu de consultation).
    - Présence d'une dérivation ventriculo-péritonéale ou kysto-péritonéale.
    - Epilepsie.
    - Retard de langage suspecté ou avéré.
    - Evaluation développementale selon l'échelle de Brunet-Lézine révisée (BLR): score global, postural, coordination, langage, sociabilité (le score était considéré pathologique quand il était <80).
    - Troubles de la motricité fine et troubles oculomoteurs.

- Sur le plan ophtalmologique : acuité visuelle basse, strabisme, amblyopie, port d'une correction visuelle.
- Sur le plan auditif : surdité de transmission, surdité corticale.
- Sur le plan des rééducations : suivi en Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) et nombre de prises en charge en rééducation par semaine.
- Un score global à 2 ans défini par les réseaux de suivi de prématurité était également recueilli, pour chacun des trois domaines suivants : neuro-développemental, visuel et auditif :
  - Score 2 : examen pathologique.
  - Score 1 : examen douteux.
  - Score 0 : examen non pathologique.

**e. RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES**

La base de données utilisée pour la sélection des patients présentant une HIV était celle du service de médecine et réanimation néonatale.

Pour le recueil des données néonatales, nous avons utilisé le compte rendu d'hospitalisation du service de réanimation et médecine néonatale du CHU Grenoble Alpes.

La base de données utilisée pour le recueil des données à 2 ans était constituée des comptes rendus de consultation hospitalière et de consultation du réseau prématurité dans lequel l'enfant était suivi à 2 ans (Réseaux Naitre et Devenir, RP2S ou ECLAUR).

Les parents des patients inclus dans cette étude ont été informés par courrier avec formulaire de non opposition en cas de refus. Un délai de 4 semaines a été respecté avant de débiter le recueil des données.

Cette étude a été approuvée par la Direction de la Recherche Clinique du CHU Grenoble Alpes.

Concernant l'analyse statistique, les variables qualitatives étaient exprimées en effectif observé et en pourcentage correspondant. Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne et écart type, en médiane et interquartiles. Le logiciel utilisé était le logiciel de statistiques de © The R Foundation, disponible sur le site BiostaTGV. Les comparaisons de données qualitatives ont été étudiées à l'aide du test exact de Fisher. Les comparaisons de données quantitatives ont été étudiées à l'aide du test t de Welch. Le risque d'erreur de première espèce alpha était fixé à 5%, le seuil de significativité correspondait à une valeur de p inférieure ou égale à 0,05.

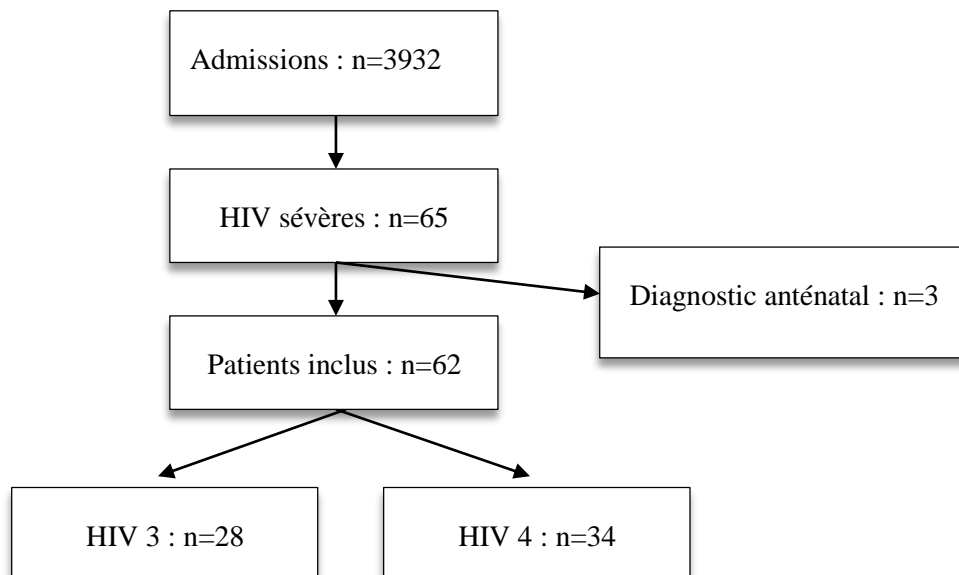
## 9. RESULTATS

### a. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION

Sur 3932 enfants prématurés nés avant 37 SA, admis dans le service de médecine et réanimation néonatale de 2006 à 2017, 65 patients ont présenté une HIV sévère. Trois patients ont été exclus en raison du caractère anténatal du diagnostic de l'HIV. Nous avons inclus 62 patients dans notre étude. 28 patients présentaient une HIV 3 et 34 patients présentaient une HIV 4 (Figure 3).

Les caractéristiques de la population sont résumées dans le Tableau 1.

**Figure 3 : Diagramme de flux de l'étude (flow chart)**



**Tableau 1 : Caractéristiques de la population**

	SURVIE		DECES	Comparaison Survie / Décès p	TOTAL
	n= 30		n= 32		n=62
	% (n) ou médiane [interquartile]				% (n) ou médiane [interquartile]
<b>GROSSESSE</b>					
Corticothérapie antenatale incomplète	63% (19)	63% (20)		1	63% (39)
Rupture prolongée des membranes > 24h	23% (7)	9% (3)		0,18	16% (10)
Anomalie du rythme cardiaque fœtal	37% (11)	19% (6)		0,15	27% (17)
Chorioamnionite ou CRP maternelle >50mg/l	27% (8)	28% (9)		1	27% (17)
HRP/hémorragie de Benckiser	20% (6)	3% (1)		0,05	11% (7)
Pré-éclampsie/HELLP syndrome	13% (4)	19% (6)		0,73	16% (10)
Gémélarité	20% (6)	31% (10)		0,39	26% (16)
<b>NAISSANCE</b>					
PN médian (g)	1335 [1005 - 1711]	752 [607 - 1040]			1010 [716 - 1357]
PN <1500g	67% (20)	97% (31)		0,002	82% (51)
Age gestationnel median (j)	30 [26,25 - 33]	25,5 [24 - 27]			27 [25 - 29,75]
Très grande prématurité (< 28SA)	33% (10)	78% (25)		0,0007	56% (35)
Naissance outborn	27% (8)	41% (13)		0,29	34% (21)
Sexe masculin	73% (22)	72% (23)		1	73% (45)
Apgar ≤ 5 à 5 min	23% (7)	13% (4)		0,33	18% (11)
Acidose pH <7 1e heure de vie	10% (3)	34% (11)		0,032	23% (14)
Intubation en salle de naissance	63% (19)	97% (31)		0,0009	81% (50)
Surfactant en salle de naissance	47% (14)	81% (26)		0,007	65% (40)
Massage cardiaque externe	3% (1)	6% (2)		1	5% (3)
Anoxischémie	23% (7)	22% (7)		1	23% (14)
<b>PATHOLOGIE RESPIRATOIRE</b>					
Maladie des membranes hyalines	70% (21)	100% (32)		0,0007	85% (53)
Surfactant ≥ 2 administrations	23% (7)	66% (21)		0,001	45% (28)
Ventilation mécanique	63% (19)	97% (31)		0,0009	81% (50)
Ventilation en oscillation haute fréquence	20% (6)	28% (9)		0,56	24% (15)
Hémorragie pulmonaire	7% (2)	22% (7)		0,15	15% (9)
Hypoxie sévère	10% (3)	50% (16)		0,0008	31% (19)
Hypercapnie sévère	0% (0)	19% (6)		0,024	10% (6)
HTAP	3% (1)	19% (6)		0,1	11% (7)
<b>TROUBLES HEMODYNAMIQUES</b>					
Instabilité hémodynamique	27% (8)	58% (18)		0,023	43% (26)
CAO symptomatique **	33% (10)	63% (20)		0,025	48% (30)
<b>INFECTION</b>					
Infection materno-fœtale	20% (6)	28% (9)		0,56	24% (15)
Infection 2nd précédent diagnostic	10% (3)	3% (1)		0,35	6% (4)
<b>TROUBLES METABOLIQUES</b>					
Défaillance multiviscérale	3% (1)	19% (6)		0,1	11% (7)
Variations glycémiques sévères	27% (8)	25% (8)		1	26% (16)
Acidose pH <7 et/ou lact positifs	7% (2)	25% (8)		0,08	16% (10)
trouble de la coagulation / thrombopénie	17% (5)	28% (9)		0,37	23% (14)
<b>PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE</b>					
Age median au diagnostic HIV sévère (j)	7 [4 - 11]	4 [3 - 5]			4 [3 - 8]
HIV bilatérale	80% (24)	50% (16)		0,018	65% (40)
LMPV kystique bilatérale	10% (3)	6% (2)		0,67	8% (5)
Electro-encéphalogramme pathologique	17% (5)	25% (8)		0,54	21% (13)
Ponction lombaire	37% (11)	9% (3)		0,015	23% (14)
Dérivation chirurgicale	23% (7)	0% (0)		0,004	11% (7)
Convulsions	10% (3)	9% (3)		1	10% (6)
Examen neurologique pathologique *	0% (0)	22% (7)		0,011	11% (7)
Refus arrêt limitation des thérap. actives	7% (2)	3% (1)		0,61	5% (3)

CAO : canal artériel ouvert; HIV : hémorragie intraventriculaire; HRP : hématome rétro-placentaire; HTAP : hypertension artérielle pulmonaire; LMPV : leucomalacie péri-ventriculaire; PN : poids de naissance; \* enroulement, aréaïcité, mydriase ; \*\* indication de traitement médical ou chirurgical

L'âge gestationnel médian était de 27 SA [25-30] pour l'ensemble des patients et l'âge moyen était de 28 SA ( $\pm 3$ ). Dans le groupe survie, l'âge gestationnel médian était de 30 SA [26-33] et l'âge moyen de 30 SA ( $\pm 4$ ). Dans le groupe décès l'âge médian était de 26 SA [24-27] et l'âge moyen de 26 SA ( $\pm 2$ ). Les patients survivants avaient un âge moyen significativement plus haut que les patients décédés ( $p=3 \times 10^{-6}$ ). Il y avait significativement moins de très grands prématurés ( $< 28$ SA) dans le groupe survie par rapport groupe décès : 33% versus 78% ( $p=7 \times 10^{-5}$ ).

Le poids de naissance médian était de 1010g [716- 1357] pour l'ensemble des patients et le poids de naissance moyen était de 1126g ( $\pm 527$ ). Dans le groupe survie le poids de naissance médian était de 1335g [1005-1711] et le poids moyen de 1431g ( $\pm 567$ ). Dans le groupe décès le poids de naissance médian était de 841g [607-1040] et le poids moyen de 841g ( $\pm 269$ ). Les patients survivants avaient un poids de naissance moyen significativement plus haut que les patients décédés ( $p=6 \times 10^{-5}$ ). Il y avait significativement moins de patients de très petit poids de naissance ( $< 1500$ g) dans le groupe survie par rapport au groupe décès : 67% versus 97% ( $p=0.002$ ).

La majorité des patients était de sexe masculin dans les deux groupes (73%).

Il existait une différence significative entre le groupe décès et survie pour les caractéristiques suivantes : les patients décédés avaient plus souvent une instabilité respiratoire (maladie des membranes hyalines, nécessité d'un support par ventilation mécanique, hypoxie, hypercapnie), une instabilité hémodynamique ou un canal artériel ouvert nécessitant un traitement médical ou chirurgical (Tableau 1).

Il n'existait pas de différence significative entre le groupe décès et survie pour les autres caractéristiques périnatales et néonatales étudiées (Tableau 1).

Sur le plan neurologique, les patients décédés avaient significativement moins d'HIV bilatérale par rapport aux patients survivants : 50% versus 80% ( $p=0.018$ ). L'examen neurologique en période néonatale était plus souvent noté anormal chez les patients décédés par rapport aux patients survivants : 22% versus 0% ( $p=0.011$ ). Peu de patients avaient une prise en charge par ponction lombaire : 9% dans le groupe décès versus 37% dans le groupe survie ( $p=0.015$ ). Aucun patient n'avait de prise en charge chirurgicale dans le groupe décès versus 23% dans le groupe survie ( $p=0.04$ ) (Tableau 1).

## **b. CARACTERISTIQUES DES HIV**

### **Concernant les HIV 3 :**

Les HIV étaient bilatérales dans 82% des cas, avec un effet de masse dans 22% des cas. La dilatation était tri ou tétra-ventriculaire dans 80% des cas. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe survie et décès pour les caractéristiques des HIV 3 (Tableau 2).

**Tableau 2 : Caractéristiques échographiques des HIV 3**

	<b>SURVIE</b> <b>n=19</b> % (n)	<b>DECES</b> <b>n=9</b> % (n)	<b>Comparaison</b> <b>Survie / Décès</b> p	<b>TOTAL</b> <b>n=28</b> % (n)
HIV droite	0% (0/19)	22% (2/9)	0,13	7% (2/28)
HIV gauche	5% (1/19)	22% (2/9)	0,28	11% (3/28)
HIV bilatérale	95% (18/19)	56% (5/9)	0,53	82% (23/28)
Effet de masse	11% (2/19)	50% (4/8)	0,16	22% (6/27)
Dilatation ≥ 3 ventricules	84% (16/19)	66% (4/6)	1	80% (20/25)
Leucomalacie périventriculaire	0% (0/19)	22% (2/9)	0,13	7% (2/28)

### **Concernant les HIV 4 :**

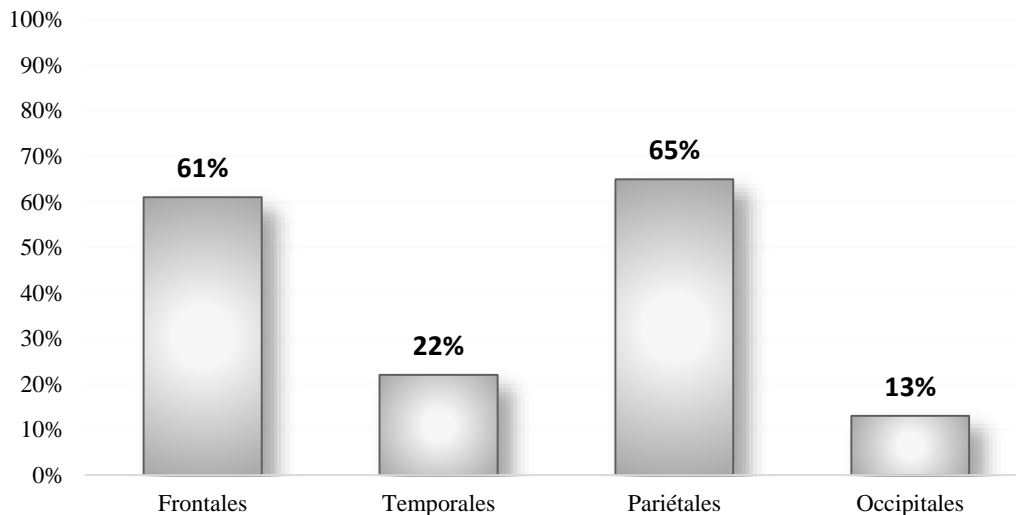
L'atteinte parenchymateuse concernait au moins deux territoires dans 64% des cas et était bilatérale dans 16% des cas. Les patients décédés avaient une tendance à avoir plus souvent des lésions parenchymateuses bilatérales : 25% versus 0% chez les patients décédés (p=0.3) et au moins deux territoires atteints : 73% versus 50% chez les patients décédés (p=0.74). Un effet de masse existait dans 27% des cas au total, sans différence significative entre les deux groupes (Tableau 3).

**Tableau 3 : Caractéristiques des HIV 4**

	<b>SURVIE</b> <b>n=11</b> % (n)	<b>DECES</b> <b>n=23</b> % (n)	<b>Comparaison</b> <b>Survie / Décès</b> p	<b>TOTAL</b> <b>n=34</b> % (n)
HIV droite	27% (3/11)	25% (5/20)	1	26% (8/31)
HIV gauche	27% (3/11)	20% (4/20)	1	22% (7/31)
HIV bilatérale	55% (6/11)	55% (11/20)	1	55% (17/31)
Effet de masse	18% (2/11)	33% (5/15)	0,67	27% (7/26)
Dilatation ≥ 3 ventricules	18% (2/11)	20% (3/15)	1	19% (5/26)
Atteinte parenchymateuse ≥ 2 territoires	50% (5/10)	73% (11/15)	0,74	64% (16/25)
Lésions parenchymateuses bilatérales	0% (0/11)	25% (5/20)	0,3	16% (5/31)
Leucomalacie périventriculaire	27% (3/11)	0% (0/22)	0,05	9% (3/33)

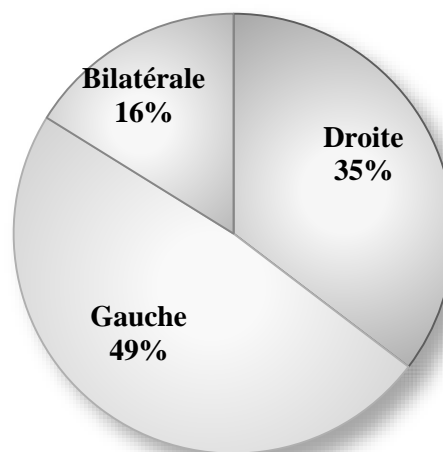
L'atteinte parenchymateuse concernait le plus souvent les régions frontales (66%) et les régions pariétales (65%) (Figure 4). La localisation de l'atteinte parenchymateuse n'était pas disponible pour 11 des patients décédés.

**Figure 4: HIV 4 : localisation des lésions parenchymateuses**



Les lésions parenchymateuses étaient le plus souvent localisées dans l'hémisphère gauche (Figure 5). La latéralité de l'atteinte parenchymateuse n'était pas disponible dans le compte rendu d'hospitalisation pour 5 patients décédés.

**Figure 5 : HIV 4 : latéralité des lésions parenchymateuses**



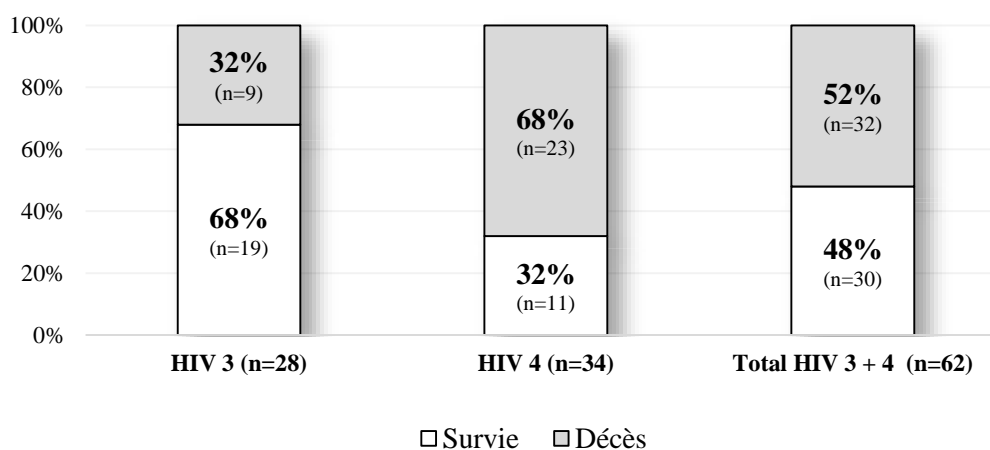
Une **LMPV bilatérale kystique** était retrouvée chez 8% (5/61) des patients au total. Dans le groupe HIV 4, 9% (3/33) des patients avaient une LMPV bilatérale, contre 7% (2/28) dans le groupe HIV 3 (p=1).



### c. SURVIE ET DECES EN PERIODE NEONATALE

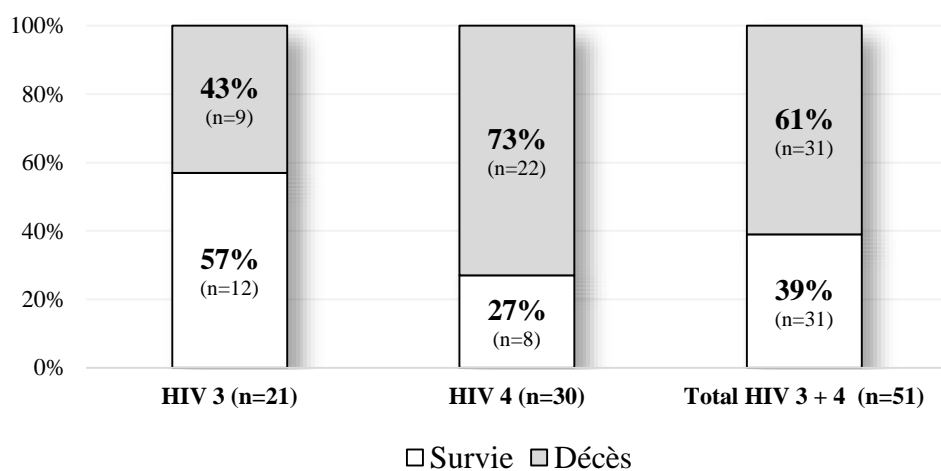
Au total, 52% des patients atteints d'HIV sévère décédaient en période néonatale. Le taux de décès était significativement plus élevé pour les HIV 4 : 68% contre 32% pour les HIV 3 ( $p = 0.01$ ) (Figure 6). 72% de l'ensemble des patients décédés étaient ceux atteints d'HIV 4.

**Figure 6 : Survie et décès en fonction du type d'HIV**



En analyse en sous-groupe de patients <1500g et <32SA, le taux de décès restait significativement plus élevé pour les HIV 4 : 73% versus 43% pour les HIV 3 ( $p = 0.04$ ) (Figure 7).

**Figure 7 : Survie et décès en fonction du type d'HIV  
Sous groupe < 32SA et <1500g**



#### **d. PATIENTS DECEDES : MODALITES DE DECES DURANT LA PERIODE NEONATALE**

L'âge de décès médian était de 6 jours [5 –9] pour l'ensemble des patients avec HIV sévère.

Dans 69% des cas, le décès survenait dans un contexte de limitation des thérapeutiques actives. Dans plus de la moitié des cas de limitation, il s'agissait d'un arrêt du support ventilatoire.

Nos résultats étaient en faveur d'une plus grande proportion de décès de cause neurologique uniquement (sans autre pathologie d'organe associée) dans le groupe HIV 4 par rapport aux HIV 3 (p=0.21).

Pour 3 patients, les parents ont décidé de ne pas être présents lors du décès (Tableau 4).

**Tableau 4 : Modalités de décès durant la période néonatale**

	<b>HIV 3</b> <b>n=9</b> % (n)	<b>HIV4</b> <b>n=23</b> % (n)	<b>Comparaison</b> <b>HIV 3 et HIV 4</b> p	<b>TOTAL</b> <b>n=32</b> % (n)
Décès de cause neurologique uniquement	44% (4)	74% (17)	0,21	66% (21)
Limitation des thérapeutiques actives	67% (6)	70% (16)	1	69% (22)
Arrêt du support ventilatoire (extubation)	56% (5)	39% (9)	0,5	44% (14)
Parents absents lors du décès	0% (0)	13% (3)	0,5	9% (3)

#### **e. PATIENTS SURVIVANTS : DEVENIR A 2 ANS**

Sur 30 patients survivants, six patients étaient perdus de vue à 2 ans d'AC, dont trois du groupe HIV 3 et trois du groupe HIV 4, soit 20% de patients perdus de vue. L'étude du devenir neuro-développemental à 2 ans d'AC concernait donc 16 patients atteints d'HIV 3 et 8 patients atteints d'HIV 4.

##### **i. Paralysie cérébrale**

Parmi les 24 patients survivants pour lesquels nous connaissions le devenir à 2 ans, trois patients présentaient une paralysie cérébrale à 2 ans d'AC, soit 12 % des patients survivants. Les patients du groupe HIV 4 avaient plus tendance à avoir une paralysie cérébrale (2 patients sur 8 soit 25%) par rapport au groupe HIV 3 (1 patient sur 16 soit 6%) (p=0.24).

- Groupe HIV 4 : deux patients avec paralysie cérébrale
  - Pour ces deux patients, devant la sévérité des lésions neurologiques découvertes en période néonatale, une limitation des thérapeutiques actives dans le cadre de la loi Léonetti Claeys avait été proposée aux parents. La décision des parents fut celle d'une prise en charge sans limitation des thérapeutiques actives.
  - Patient 1 : Prématurité à 31SA, PN : 1175g
    - **HIV 4 bilatérale** sans dilatation ventriculaire, avec **infarctus hémorragique périverriculaire temporo-pariétal droit** et **LMPV multi-kystique bilatérale**.
    - Paralysie cérébrale incapacitante à 2 ans d'AC : score GMFCS 5.
    - Sur le plan neuro-développemental : score 2, retard global de développement avec retard de langage avéré et BLR pathologique, examen neurologique pathologique (tétra-parésie spastique), troubles de déglutition et épilepsie dans le cadre d'un syndrome de West.
    - Sur le plan ophtalmologique : score 2, cécité corticale.
  - Patient 2 : Prématurité à 25SA, PN : 965g
    - **HIV 4 gauche** avec **dilatation** tétra-ventriculaire et infarctus hémorragique périverriculaire **pariétal gauche**, effet de masse (**compression du tronc cérébral**), **LMPV multi-kystique bilatérale et convulsions néonatales**.
    - Paralysie cérébrale incapacitante : score GMFCS entre 3 et 4.
    - Sur le plan neuro-développemental : score 2, retard global de développement avec retard de langage avéré et BLR pathologique, examen neurologique pathologique (tétra-parésie spastique), troubles de déglutition, épilepsie et dérivation ventriculo-péritonéale.
    - Sur le plan ophtalmologique : données non disponibles.
- Groupe HIV 3 : un patient avec paralysie cérébrale
  - Patient 3 : Prématurité à 25SA, PN 1000g
    - **HIV 3 bilatérale avec dilatation tri-ventriculaire**, sans atteinte parenchymateuse ni LMPV.
    - Paralysie cérébrale non incapacitante : score GMFCS 1.
    - Données à 18 mois : marche et course acquises, tétra-parésie spastique, babillage acquis et compréhension des consignes verbales simples acquis, hypermétropie légère.

## ii. Autres éléments du devenir neuro-développemental à 2 ans

Les caractéristiques des patients survivants à 2 ans d'AC sont résumées dans le tableau 5.

### Sur le plan neuro-développemental :

Le **score neuro-développemental** était pathologique pour 17% (4/24) des patients : dans le groupe HIV 4 : 25 % (2/16), et dans le groupe HIV 3 : 13% (2/8) (p=0.6).

Le score neuro-développemental était douteux pour 38% (9/24) des patients : dans le groupe HIV 4 : 50% (4/8) et dans le groupe HIV 3 : 31% (5/16) (p=0.4).

Au total, les patients ayant une HIV sévère présentaient un score neuro-développemental pathologique ou douteux dans 54 % des cas (13/24). Les patients avec HIV 4 avaient davantage tendance à avoir un score pathologique ou douteux : 75% (6/8), par rapport aux HIV 3 : 43% (7/16) (p=0.2)

Il existait un **retard global de développement** pour 21% des patients : dans le groupe HIV 4 : 38% (3/8) et dans le groupe HIV 3 : 13% (2/6) (p=0.28).

Concernant les évaluations de développement selon l'échelle de BLR, il y avait significativement plus de patients avec un score de BLR global pathologique dans le groupe HIV 4 : 57% (4/7), par rapport au groupe HIV 3 : 0% (0/10) (p=0.01).

Un **retard de langage** avéré existait chez 27% (6/22) des patients : ce taux était significativement plus important dans le groupe HIV 4 en comparaison avec les HIV 3 : 63% (5/8) versus 7 % (1/14) (p=0.01).

L'**examen neurologique** était pathologique (hypertonie et/ou asymétrie et/ou spasticité) dans 20% (5/24) des cas : dans le groupe HIV 4 : 38% (3/8) et dans le groupe HIV 3 : 13% (2/16) (p=0.28).

Une **épilepsie** était présente chez 13% des patients avec HIV sévère (3/24), les patients avec HIV 4 avaient tendance à présenter plus d'épilepsie par rapport au groupe HIV 3 : 25 % (2/8) versus 6% (1/6) (p=0.25).

### Sur le plan ophtalmologique :

22% (5/23) des patients avaient une atteinte ophtalmologique sévère. Il n'y avait pas de différence significative entre le groupe HIV 4 et HIV 3 (p=0.62).

### Sur le plan auditif :

Seulement un patient présentait des troubles auditifs.

**Tableau 5 : devenir à 2 ans d'âge corrigé**

	HIV 3 (n = 19)	HIV 4 (n = 11)	p	TOTAL (n= 32)
	% (n)	% (n)		% (n)
<b>Examen Neurologique</b>				
Paralysie cérébrale incapacitante	0% (0/16)	25% (2/8)	0,14	8% (2/24)
Paralysie cérébrale non incapacitante	6% (1/16)	0% (0/8)	1	4% (1/24)
Score global 2 :	13% (2/16)	25% (2/8)	0,6	17% (4/24)
Score global 1 :	31% (5/16)	50% (4/8)	0,4	38% (9/24)
Score global 0 :	56% (9/16)	25% (2/8)	0,2	46% (11/24)
Examen neurologique pathologique	13% (2/16)	38% (3/8)	0,28	21% (5/24)
Retard global de développement	13% (2/16)	38% (3/8)	0,28	21% (5/24)
Retard de langage avéré	7% (1/14)	63% (5/8)	0,01	27% (6/22)
Retard de langage suspecté	27% (4/15)	38% (3/8)	0,66	30% (7/23)
Trouble motricité fine/oculomotricité	33% (5/15)	43% (3/7)	1	36% (8/22)
BLR pathologique global	0% (0/10)	57% (4/7)	0,01	24% (4/17)
BLR à risque global	20% (2/10)	29% (2/7)	1	24% (4/17)
BLR pathologique postural	0% (0/10)	29% (2/7)	0,15	12% (2/17)
BLR pathologique coordination	0% (0/10)	43% (3/7)	0,051	18% (3/17)
BLR pathologique langage	20% (2/10)	86% (6/7)	0,015	47% (8/17)
BLR pathologique sociabilité	0% (0/10)	29% (2/7)	0,15	12% (2/17)
Epilepsie	6% (1/16)	25% (2/8)	0,25	13% (3/24)
Dérivation chirurgicale	19% (3/16)	13% (1/8)	1	17% (4/24)
<b>Examen ophtalmologique</b>				
Score global 2 :	19% (3/16)	29% (2/7)	0,62	22% (5/23)
Score global 1 :	25% (4/16)	29% (2/7)	1	26% (6/23)
<b>Examen auditif</b>				
Score global 2 :	0% (0/16)	0% (0/6)	1	0% (0/22)
Score global 1 :	6% (1/16)	0% (0/6)	1	5% (1/22)
<b>Prise en charge en rééducation</b>				
≥3 séances de rééducation /semaine	29% (4/14)	67% (4/6)	0,14	40% (8/20)
Suivi en CAMSP	19% (3/16)	25% (2/8)	1	21% (5/24)

BLR : score de Brunet-Lézine révisé, CAMSP : Centre d'Action Médico-Sociale Précoce

## 10. DISCUSSION

### a. INTRODUCTION

Les HIV sévères sont un facteur de risque de trouble neuro-développemental.

Etablir un pronostic durant la période néonatale constitue un réel enjeu pour les médecins, et ce parfois de manière très précoce dans les situations où une limitation des thérapeutiques actives peut être discutée. Il reste cependant difficile de prédire avec certitude quelles seront les séquelles motrices, neurosensorielles et cognitives. Les études sur le devenir à court et moyen terme des HIV sévères sont assez hétérogènes de par leurs critères d'inclusion, d'âge gestationnel, de poids de naissance, mais aussi des pratiques de chaque pays dans la prise en charge active de ces patients. Notre étude a permis une évaluation récente avec des données locales sur le devenir des patients présentant une HIV sévère.

Nous avons inclus 62 patients atteints d'HIV sévère sur 3932 patients admis dans le service de médecine et réanimation néonatale du CHU Grenoble Alpes de 2006 à 2017 (1.6% des patients du service). 29 patients présentaient une HIV 3 et 35 patients une HIV 4.

### b. CARACTERISTIQUES DES HIV

Dans le cas des HIV 4, les lésions parenchymateuses étaient principalement frontales (61%) et pariétales (65%) dans notre étude. Cette prédominance d'atteintes frontales et pariétales est similaire dans la littérature, comme l'ont retrouvé Bassan et al. dans leur étude sur 58 patients atteints d'infarctus hémorragique périventriculaire (43).

Des lésions de LMPV kystique bilatérales étaient retrouvées dans 8% des cas d'HIV sévère. (5/61). Ce taux est similaire à ceux retrouvés dans la littérature : Kusters et al. dans leur étude en 2009 avaient trouvé sur 151 patients atteints d'HIV sévère 13% de lésions de LMPV kystique bilatérale chez les patients atteints d'HIV sévère. Les auteurs trouvaient un risque plus important de LMPV en cas d'HIV 4 (OR 15 [IC 95% 5 – 45]) qu'en cas d'HIV 3 (OR 2.8 [IC 95% 1 – 6.5]) (44). Cette différence n'était pas retrouvée dans notre étude.

### **c. SURVIE EN PERIODE NEONATALE**

#### **i. Comparaison des groupes : survie et décès**

La comparaison des groupes « survie » et « décès » dans notre étude montrait que les patients atteints d'HIV 4 décédaient plus que les enfants avec HIV3 de manière significative. L'âge gestationnel et le poids de naissance étaient significativement inférieurs dans le groupe « décès » par rapport groupe « survie ». De nombreuses études retrouvaient l'atteinte parenchymateuse, l'âge gestationnel et le poids de naissance comme facteurs de risque de mortalité chez les patients atteints d'HIV sévère (14,45,46).

Par ailleurs, les enfants décédés n'étaient pas seulement plus graves sur le plan de l'atteinte neurologique mais aussi pour le reste des pathologies néonatales : dans le groupe « décès » il y avait significativement plus d'intubation et d'administration de surfactant en salle de naissance, de patients sous ventilation mécanique, d'hypoxie, d'hypercapnie sévère et d'instabilité hémodynamique.

#### **ii. Comparaison avec les résultats de la cohorte EPIPAGE 2**

La survie globale en période néonatale pour les HIV sévères était de 50%, avec un taux de survie de 68% (19/28) pour les HIV 3 et de 32% (11/34) pour les HIV4. Il n'y avait pas de différence significative avec les taux de survie retrouvés dans la cohorte EPIPAGE 2 : survie de 66% pour les HIV 3 (p=1) et de 24% pour les HIV 4 (p=0.38) (10).

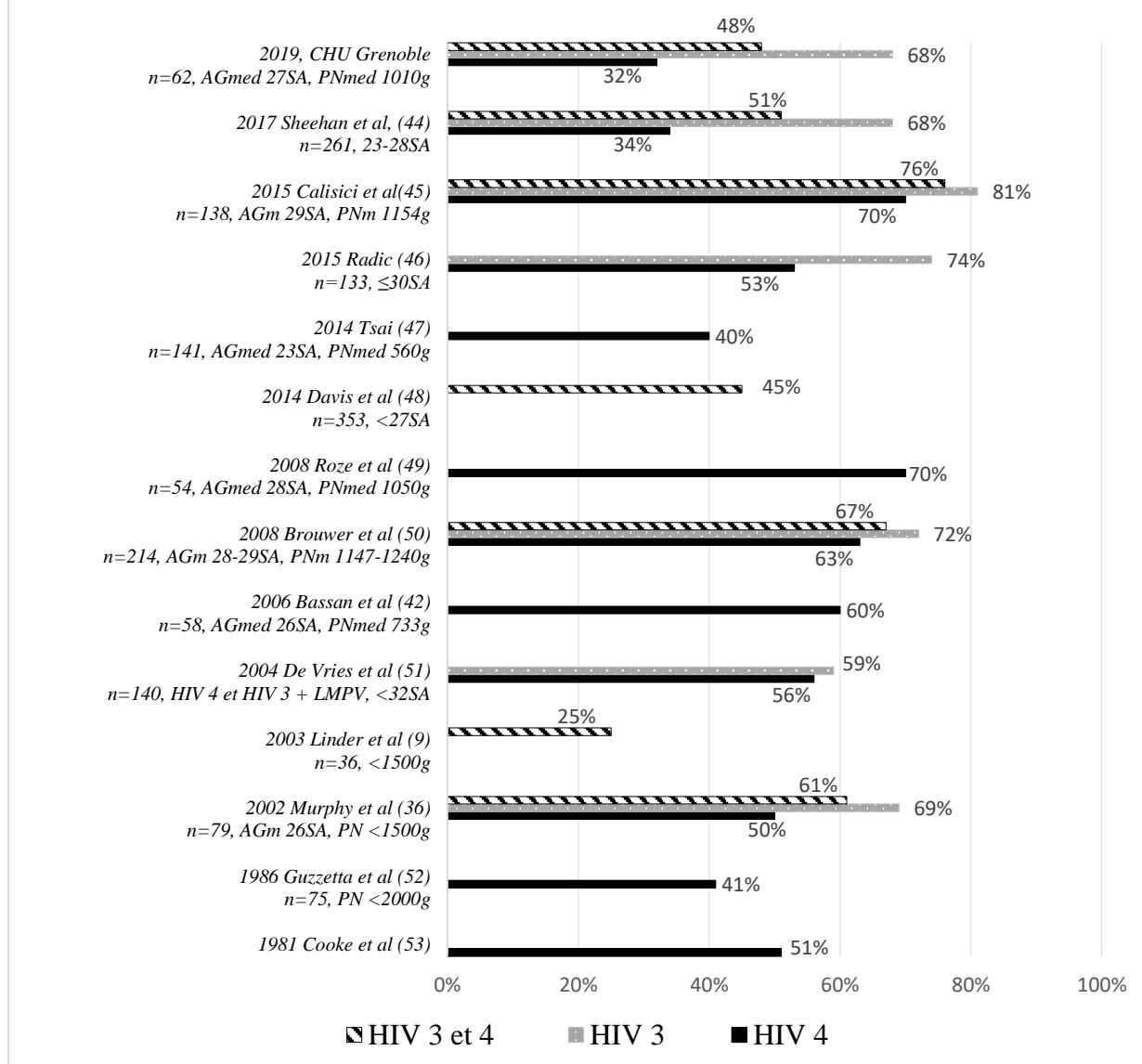
En analysant le taux de survie en sous-groupe de patients nés avant 32SA avec un poids de naissance <1500g, nous ne retrouvions pas non plus de différence significative avec les taux de survie de la cohorte EPIPAGE 2 : survie HIV 3 de 57% (p=0.47) et pour les HIV 4 de 27% (p=0.82) (10).

Nos taux de survie sont donc comparables à ceux de la cohorte française EPIPAGE 2 concernant les 273 patients de moins de 32 SA atteints d'HIV sévère.

#### **iii. Comparaison avec les études internationales**

Les résultats des études internationales sont plus hétérogènes, et semblent montrer un taux de survie en général plus important en cas d'HIV 4. Le taux de survie des HIV 3 ne semble pas différer de ceux retrouvés dans la littérature. La comparaison des taux de survie de notre étude avec ceux retrouvés dans la littérature est représentée dans la Figure 8.

**Figure 8 : HIV sévères : survie néonatale**  
**Comparaison avec les études internationales**



Il semblerait donc que la survie des HIV 4 soit plus importante dans les études internationales.

Cette différence du taux de survie se retrouverait sur la prise en charge des patients prématurés de façon globale. En effet, la comparaison avec les études internationales met en évidence le potentiel de survie chez les extrêmes prématurés de 10 à 50% plus élevé dans les études internationales que les résultats d'EPIPAGE 2, et cette comparaison suggérerait une prise en charge active de ces patients dans les autres pays. (1).



Les différences de survie observées pourraient donc être expliquées par les modalités de prise en charge des patients avec HIV sévère variant d'un pays à l'autre en fonction du risque de handicap. Cette comparaison avec les études internationales nous aide donc à estimer le potentiel de survie de ces patients et pourrait nous apporter des éléments supplémentaires dans notre réflexion sur les prises en charge des patients.

Toutefois, la comparaison doit rester prudente car les critères diagnostiques des HIV 3 et HIV 4 ne sont pas standardisés entre les différentes études (nombre de médecins confirmant le diagnostic, échographie opérateur dépendant, IRM plus sensible pour détecter les lésions de la substance blanche) et les populations diffèrent par leur âge gestationnel, leur poids de naissance et autres caractéristiques néonatales.

#### **d. MODALITES DE DECES ET LIMITATION DES THERAPEUTIQUES ACTIVES**

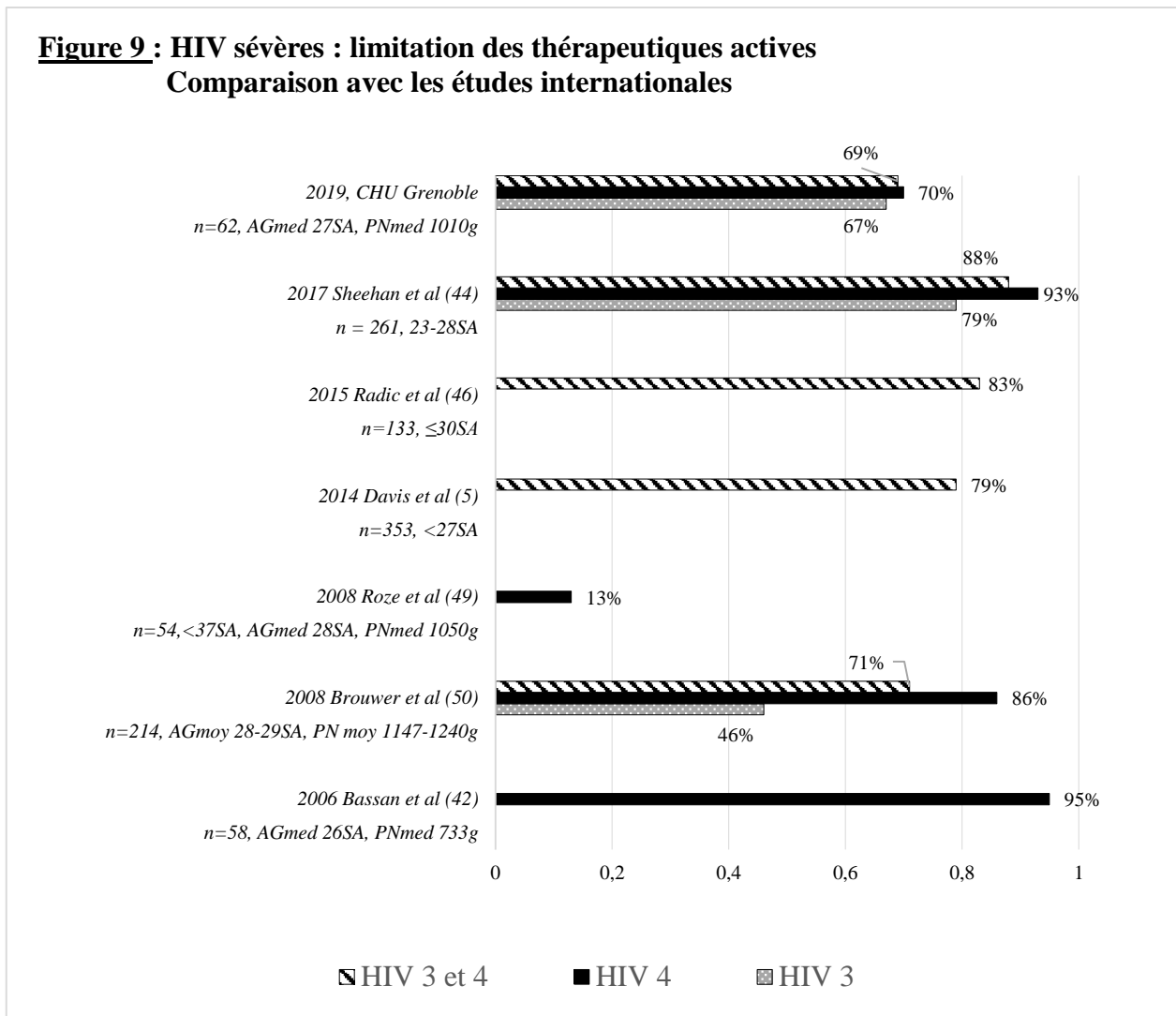
Concernant les patients décédés atteints d'HIV 3, une limitation des thérapeutiques actives était documentée pour 67% d'entre eux, dont 83% avec arrêt du support ventilatoire soit 55% de décès par arrêt de support ventilatoire au total sans autre facteur déclenchant.

Concernant les patients décédés atteints d'HIV 4, une limitation des thérapeutiques actives était documentée pour 70% d'entre eux, dont 56 % avec arrêt du support ventilatoire soit 39% de décès par arrêt de support ventilatoire au total sans autre facteur déclenchant.

Ces taux correspondent aux situations où une décision de limitation des thérapeutiques actives après réunion collégiale était documentée dans le compte rendu d'hospitalisation. Dans les autres cas, il était précisé dans le dossier que le décès résultait d'une aggravation spontanée du patient avec malaise, bradycardies, troubles hémodynamiques, etc... Il se peut que, dans ces situations également, l'attitude thérapeutique ait été de limiter les thérapeutiques de réanimation invasive (pas de massage cardiaque, pas de récupération des arrêts respiratoires). Il est donc difficile de comparer nos résultats avec les autres études, car il peut y avoir des différences de définition de limitation des thérapeutiques actives dans le cas d'une aggravation spontanée du patient.

Cependant, nos résultats semblent cohérents avec les taux de limitation des thérapeutiques actives retrouvés dans la littérature. Les études montrent en effet qu'une proportion significative de décès en période néonatale des HIV sévères et plus particulièrement des HIV 4 résulte d'une limitation des thérapeutiques actives, pouvant aller de 70 à 95% (43,47,49,51,53,57) (Figure 9). Une étude aux Pays Bas trouvait un taux nettement plus bas à 13% (52). Une étude récente prospective au Canada en 2016 a montré que la majorité des situations de limitation des thérapeutiques actives en

réanimation néonatale survenait dans ces cas de lésions neurologiques sévères, c'est-à-dire d'HIV 3 ou 4, ou de LMPV (58).



L'hétérogénéité du taux de limitation des thérapeutiques actives dans les différentes études peut être expliquée par plusieurs raisons :

- Attitudes différentes des services face au risque de séquelles neurologiques en fonction de la gravité des lésions, de l'âge gestationnel, du poids de naissance, des pathologies associées.
- Différentes définitions possibles des limitations des soins : arrêt du support ventilatoire chez un patient physiologiquement stable par ailleurs, absence d'escalade thérapeutique chez un patient s'aggravant spontanément.

Néanmoins, cette proportion de limitations des thérapeutiques actives semble rester stable, malgré certaines études récentes montrant un devenir neuro-développemental plus favorable. Sheehan et al.

en 2017 comparaient leur taux de décès par limitations des thérapeutiques actives avec ceux retrouvés dans l'étude de Bassan en 2006. Les auteurs concluaient qu'il n'y avait pas de diminution significative de démarche de limitation des soins malgré les études récentes montrant un meilleur pronostic neuro-développemental des patients atteints d'HIV sévère (47).

En France, depuis 2002, l'information est un droit du patient. Dans les services de médecine et réanimation néonatale, ce sont les parents qui doivent bénéficier d'une information claire, loyale et appropriée, afin de les impliquer dans la prise de décisions. Dans le cadre de la loi Léonetti-Claeys relative aux droits des patients en fin de vie (9), l'identification d'une situation d'obstination déraisonnable potentielle permet la mise en place d'une procédure de limitation et/ou d'arrêt des thérapeutiques actives, et doit s'accompagner de la mise en place de soins palliatifs. Cette procédure est encadrée sur le plan légal : elle doit être collégiale avec consultant extérieur, l'avis des parents doit être recueilli et l'ensemble de la procédure doit être noté dans le dossier de l'enfant.

En raison de l'impossibilité d'établir un pronostic neurologique définitif sur le risque de séquelles motrices, neurosensorielles et cognitives, la difficulté réside dans le fait de donner une information la plus claire et la plus loyale possible aux parents dans le cadre de ces lésions d'HIV sévère.

Par ailleurs, le poids de séquelles neuro-développementales est à évaluer en fonction des évolutions sociétales, des croyances religieuses des parents et de l'histoire familiale. Chaque cas doit donc être considéré de manière individuelle en fonction du contexte entourant le patient.

Dans les cas où une limitation des thérapeutiques actives est envisagée, plusieurs entretiens sont souvent nécessaires avec les parents. La décision finale doit faire suite à une réflexion collégiale multidisciplinaire et être adaptée au contexte et au souhait des parents.

#### **e. PARALYSIE CEREBRALE**

Les HIV sévères avec lésions de la substance blanche sont surtout à risque de troubles du développement moteur et de troubles neurosensoriels. En effet, un certain nombre d'études suggèrent qu'il n'y a pas d'augmentation des troubles cognitifs en cas d'HIV sévère pour des patients de même âge gestationnel (13). En 2008 O'Shea et al. trouvaient dans leur cohorte de 1017 enfants âgés de 24 à 28 SA un risque relatif de retard de développement psychomoteur pour les enfants atteints d'HIV 4 de 3.9 [IC 95% 2.2 – 7.1]. Le risque relatif de troubles cognitifs était moins élevé à 1.9 [IC 95% 1.05 – 2.4]. L'association était donc plus forte pour les troubles moteurs que pour les troubles cognitifs (40).

Notre étude s'est concentrée sur les troubles du développement moteur :

Dans notre étude, seulement trois patients sur 24 survivants dont le devenir était connu présentaient une paralysie cérébrale à 2 ans d'AC, soit 12 % des patients survivants nés avant 37SA :

- HIV 4 : deux patients soit 25% des HIV 4 survivants.
- HIV 3 : un patient soit 6 % des HIV 3 survivants.

En analyse en sous-groupe de moins de 32SA et <1500g, ce taux était plus élevé :

- HIV 4 : 33% des HIV 4 survivants.
- HIV 3 : 9 % des HIV 3 survivants.

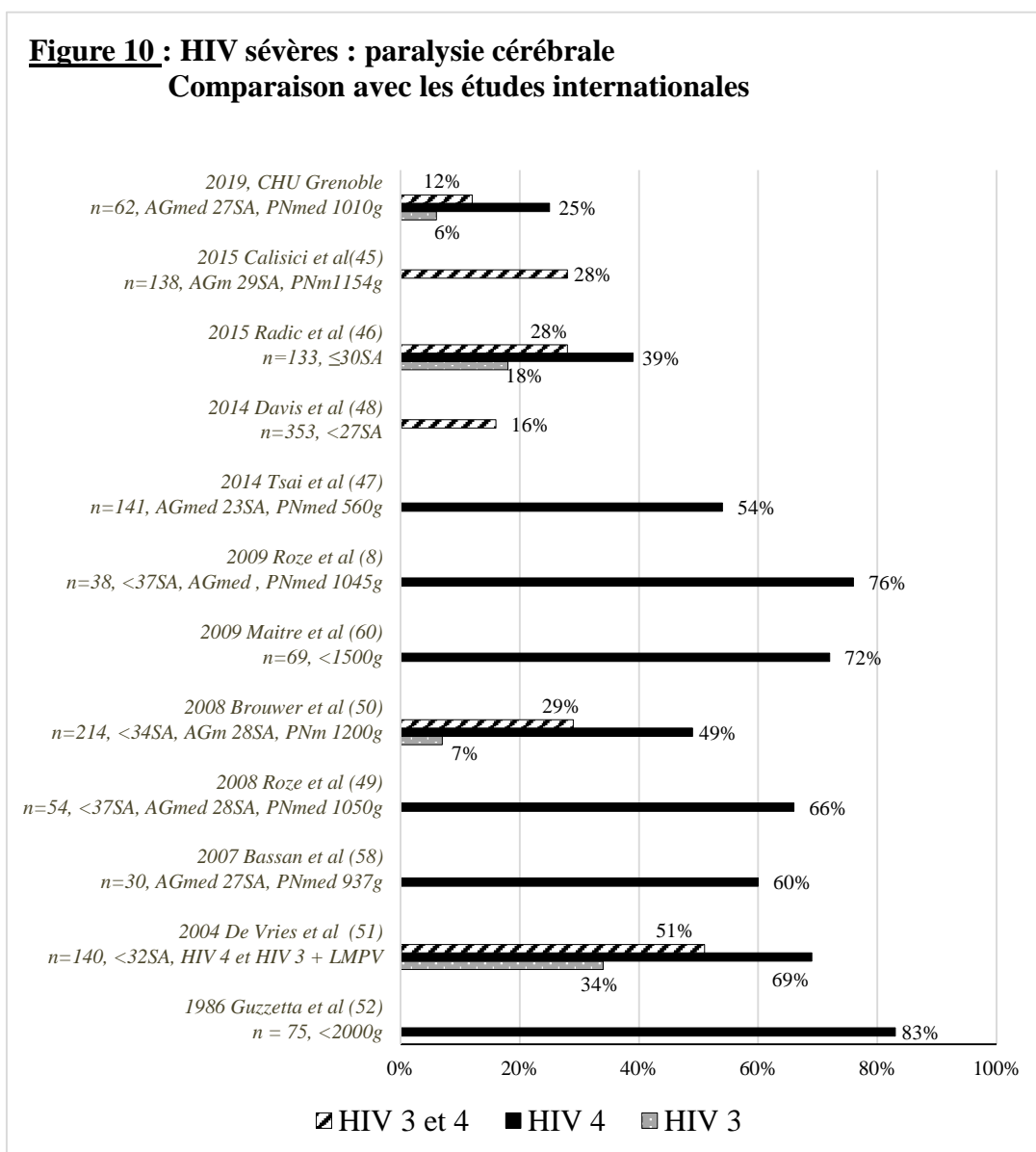
Les patients du groupe HIV 4 avaient plus tendance à avoir une paralysie cérébrale par rapport au groupe HIV 3, mais la différence n'était pas significative ( $p=0.24$ ). Il se peut que cette absence de différence significative soit expliquée par le manque de puissance de notre étude. Une autre explication possible serait que les patients avec HIV 4 dans notre échantillon de survivants avaient des lésions parenchymateuses souvent localisées et peu étendues, et donc moins de complications motrices.

#### Comparaison avec la littérature :

De nombreuses études ont étudié le risque de paralysie cérébrale chez les HIV sévères et montraient un risque augmenté de paralysie cérébrale, notamment pour les HIV 4.

- En 2010, Beaino et al. trouvaient 50% de paralysie cérébrale en cas d'HIV 4 et 19% en cas d'HIV 3 dans leur analyse de la cohorte française EPIPAGE 1 incluant 1812 enfant nés avant 33SA en 1997. En cas de leucomalacie périventriculaire associée, le taux de paralysie cérébrale était de 69%. Notre étude retrouvait donc une proportion de paralysie cérébrale à 2 ans d'AC moins élevée.
- Les études internationales trouvent également des taux de paralysie cérébrale plus élevés mais leurs résultats sont très hétérogènes allant de 0 % à 15% pour les HIV 3, de 39% à 100% pour les HIV 4, et de 16% à 30% pour les HIV sévères (Figure 10).

- Dans une méta-analyse en 2015 sur 8830 patients avec HIV sévère, Mukerji et al. montraient que les HIV sévères étaient associées à une augmentation significative du taux de troubles neuro-développementaux modérés à sévères en comparaison avec les patients sans HIV avec un odd ratio à 2.4 (IC 95% 1.7-3.4) , et pour la paralysie cérébrale un odd ratio ajusté à 3.4 (2.2– 5.3). Ces troubles incluait : une paralysie cérébrale et/ou un retard cognitif (défini selon l'échelle de Bayley ou l'index de développement mental), une cécité et une surdité sévère (6).



Il existe donc un risque de troubles moteurs important en cas d'HIV sévère et notamment en cas d'HIV 4. Les études sont hétérogènes et diffèrent selon leurs critères d'inclusion et les paramètres étudiés sur le plan moteur. Il reste difficile de prédire le devenir neuro-développemental avec certitude. Nos résultats semblent montrer cependant un pronostic moteur plutôt favorable avec un taux de paralysie cérébrale moins important par rapport aux études plus anciennes dans le cas des HIV 4, ce qui semble cohérent avec les résultats des études récentes. Nos résultats doivent cependant être nuancés par le fait que nous ne savons pas si notre population d'HIV 4 survivants était comparable à celles des autres études, notamment en terme de gravité des lésions parenchymateuses chez les patients survivants. Il se peut en effet que les patients avec HIV 4 dans le groupe « survie » avaient des lésions parenchymateuses plus souvent localisées et peu étendues, pouvant expliquer un taux de paralysie cérébrale moins important que ce qui est décrit dans la littérature.

#### **f. AUTRES ELEMENTS DU DEVENIR NEURO-DEVELOPPEMENTAL**

Concernant les différents éléments étudiés sur le plan neuro-développemental, les patients avec HIV 4 avaient plus tendance à présenter des troubles que les patients avec HIV3. La différence était significative pour le score global de développement psychomoteur selon l'échelle de BLR et pour la présence d'un retard de langage avéré. Il se peut que notre étude ait manqué de puissance pour montrer une différence significative pour les autres caractéristiques entre les deux groupes, notamment pour les caractéristiques motrices.

Il n'existe pas de score standard pour comparer le devenir neuro-développemental de façon globale dans les différentes études. Plusieurs scores et échelles peuvent être utilisés : échelle de BLR, échelle de Bayley (Bayley Scales of Infant and Toddler Development) avec un score cognitif global (Mental Development Index : MDI) et un score psychomoteur (Psychomotor Development Index : PDI). Il est donc difficile de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

A l'échelle régionale néanmoins, la gradation de l'examen neuro-développemental, ophtalmologique, et auditif, avec un score allant de 0 à 2 permet d'avoir un même critère diagnostique pour les patients des différents réseaux de suivi de prématurité.

## **g. FACTEURS DE RISQUE DE TROUBLES NEURO-DEVELOPPEMENTAUX**

### **i. Caractéristiques de l'infarctus veineux périventriculaire**

Des études évoquent le risque de trouble neuro-développemental en fonction des caractéristiques de l'atteinte parenchymateuse dans l'HIV 4. Bassan et al. ont établi un score de sévérité (43,61). En cas de score  $\geq 2$ , il y aurait une augmentation du risque de séquelles motrices, d'examen neurologique anormal à 12 mois, de troubles visuels, de troubles cognitifs, de retard de langage et d'épilepsie (VPP 92% et VPN 41%). Ce score est calculé en additionnant les critères suivants : atteinte parenchymateuse d'au moins deux territoire - lésions bilatérales - effet de masse avec déviation de la ligne médiane). Les auteurs précisaient qu'en cas de lésions parenchymateuses gauche le risque d'anomalie du tonus est également augmenté.

D'autres études confirment cette augmentation du risque de troubles neuro-développementaux liée aux caractéristiques de l'HIV : Tsai et al. suggéraient qu'une hémorragie intra-parenchymateuse extensive s'étendant à au moins 3 lobes était indépendamment associée au risque de paralysie cérébrale (50).

Dans notre étude, les caractéristiques des lésions parenchymateuses des 2 patients atteints d'HIV 4 et présentant une paralysie cérébrale étaient les suivantes :

- Patient 1 : le score de Bassan était calculé à 1 (infarctus unilatéral temporo-pariétal droit sans déviation de la ligne médiane). Dans ce cas, la gravité des lésions neurologiques était liée aux lésions associées de LMPV diffuse dans un contexte d'anoxo-ischémie sur hématome rétro-placentaire.
- Patient 2 : le score de Bassan était calculé à 1 (infarctus unilatéral pariétal gauche, effet de masse avec compression du tronc cérébral). La gravité des lésions était liée aux lésions de LMPV diffuse et à la dilatation tétra-ventriculaire majeure dans un contexte d'extrême prématurité à 25 SA.

Dans ces deux cas, la sévérité des lésions neurologiques était principalement liée aux lésions de LMPV bilatérales diffuses, et non à l'étendue de l'infarctus veineux périventriculaire. L'estimation du risque de séquelles ne pouvait donc se baser uniquement sur le score de Bassan mais sur un ensemble de critères reconnus comme facteurs de risque de gravité.

Dans le cadre de la loi Léonetti-Claeys, une prise en charge palliative avec limitation des thérapeutiques actives avait été discutée en réunion éthique puis avec les parents, qui se sont positionnés pour une prise en charge active malgré le risque de handicap.

## **ii. Dérivation chirurgicale**

D'autres études ont évoqué l'augmentation du risque de troubles neuro-développementaux chez les patients avec dilatation ventriculaire post-hémorragique nécessitant une dérivation chirurgicale, par rapport à ceux dont la dilatation ventriculaire est stable et ne nécessite pas de chirurgie (62).

En 2009, Adams-Chapman et al. ont montré que les HIV sévères avec dérivation chirurgicale étaient plus à risque de trouble neuro-développemental à 18-22 mois d'AC dans leur cohorte de 1000 patients <1000g. Dans leur étude, les HIV 3 avec dérivation chirurgicale étaient plus à risque d'avoir un indice de développement psychomoteur pathologique (PDI <70), un indice de développement mental pathologique (MDI <70), une paralysie cérébrale et 78% présentaient un trouble neuro-développemental. Les HIV 4 avec dérivation étaient plus à risque de troubles du développement global en dehors de troubles de l'audition et 92% avaient un trouble neuro-développemental (63).

Adams-Chapman et al. trouvaient par ailleurs une augmentation du risque de dérivation avec le grade de l'HIV (HIV 3 : 18% et HIV 4 : 29%) (63). Ce facteur ne se retrouvait pas dans notre étude puisque 31% des HIV 3 avaient une dérivation chirurgicale contre 9% des HIV 4. Ceci peut nous faire penser que notre population d'HIV 4 survivants était peut-être moins sévère par rapport aux autres études, en terme de dilatation post-hémorragique, puisque finalement peu d'entre eux nécessitaient une dérivation chirurgicale.

D'autres études avaient des résultats similaires et retrouvaient un risque augmenté de trouble neuro-développemental et notamment de troubles moteurs en cas de dérivation chirurgicale (45,50). Les données de la littérature sont là aussi hétérogènes. Bassan et al. en 2007 ne retrouvaient pas cette association entre la nécessité d'une dérivation chirurgicale et le risque de séquelles neuro-développementales (61).

## **iii. Age gestationnel**

L'âge gestationnel est un facteur de risque discuté dans le cas des HIV sévères. Pour certains auteurs ce n'est pas un facteur de risque indépendant de trouble neuro-développemental. Vollmer et al. en 2003, dans une étude de cohorte de 847 patients âgés de moins de 32 SA, trouvaient une augmentation du risque d'HIV sévère avant 28SA, mais pour un type de lésion donné l'âge gestationnel n'était pas un facteur de risque indépendant (46). Goldstein et al. en 2013, dans une étude de cohorte de 862 patients avec HIV sévères de très petit poids de naissance (<1000g), trouvaient un risque augmenté de trouble neuro-développemental pour un âge gestationnel plus bas en cas d'HIV 3, mais pas en cas d'HIV 4 (45).



#### **iv. Sexe**

Le sexe masculin est également décrit comme un facteur de risque de trouble neuro-développemental en cas d'HIV 4 (45).

#### **h. DEVENIR A L'AGE SCOLAIRE**

Notre étude analyse le devenir des patients à 2 ans d'AC. Or à 2 ans, il s'agit d'une photographie de l'enfant, mais qui va évoluer en fonction de caractéristiques des lésions cérébrales mais également des caractéristiques propres à l'enfant et de sa capacité d'adaptation, de l'intensité de la prise en charge en rééducation, du contexte socio-familial et de nombreux autres facteurs.

Une étude prospective à Taiwan en 2019 sur 4105 patients prématurés de très petit poids de naissance, montrait des évolutions parfois différentes entre l'examen neuro-développemental à 2 ans et à 5 ans. Sur les 233 enfants au développement neurologique anormal à 5ans, 18% avaient un développement normal ou subnormal à 2 ans. Les facteurs de risque significativement associés à des troubles neuro-développementaux étaient l'âge gestationnel, la LMPV kystique, et l'éducation parentale (64).

Un suivi rapproché, multidisciplinaire et prolongé permet de détecter au plus tôt les difficultés potentielles de l'enfant et de proposer une prise en charge adaptée.

#### **i. LIMITES DE L'ETUDE**

Certaines limites doivent nuancer notre étude. Il s'agissait en effet d'une étude rétrospective.

Notre effectif était faible avec 62 patients inclus de 2006 à 2017. Cependant, les HIV sévères restent une pathologie rare. Seules les cohortes nationales peuvent avoir un effectif suffisant puisque l'incidence est d'environ 300 cas par an en France (10). Une part significative des patients était perdue de vue à 2 ans (20%). Les patients étaient dans la plupart des cas perdus de vue pour cause de déménagement. Les résultats étaient donc rapportés au nombre de patients dont le devenir était connu.

Notre étude concernait le devenir neuro-développemental à 2 ans d'AC. Cette photographie du patient à un âge donné est un indicateur du devenir neuro-développemental pour les années à suivre mais ne permet pas d'affirmer avec certitude quel sera le devenir du patient à l'âge scolaire puis à l'âge adulte.

## 11. CONCLUSION

Les hémorragies intraventriculaires (HIV) de stade 3 et 4 sont une complication sévère de la prématurité à haut risque de séquelles neurologiques. De ce fait, dans les cas les plus sévères et notamment ceux des HIV 4, une prise en charge palliative avec limitations des thérapeutiques actives peut être discutée dans le cadre de la loi Léonetti-Claeys.

Notre étude rétrospective sur 62 cas d'hémorragie intraventriculaire sévère chez les patients prématurés montrait qu'une certaine proportion de ces patients survivait : 67% pour les patients atteints d'HIV 3 et 32% pour les patients atteints d'HIV 4. Le pronostic moteur était le plus souvent favorable à 2 ans, avec un taux de survie avec paralysie cérébrale à 6% dans le cas d'HIV 3 et 25% dans le cas d'HIV 4.

En raison de l'hétérogénéité des études sur le devenir neuro-développemental des HIV sévères, il est difficile d'estimer un pronostic neuro-développemental avec certitude. Nos résultats suggèrent un pronostic moteur souvent favorable à 2 ans. Le pronostic moteur n'est pour autant pas définitif à l'âge de 2 ans. L'analyse du devenir de ces patients à plus long terme et notamment à l'âge scolaire serait nécessaire.

## 12. REFERENCES

1. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, 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.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* sept 2010;126(3):443-56.
3. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics.* sept 2009;124(3):866-74.
4. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA.* juin 2009;301(21):2225-33.
5. Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T, et al. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics.* févr 2009;123(2):445-50.
6. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics.* déc 2015;136(6):1132-43.
7. Dorner RA, Burton VJ, Allen MC, Robinson S, Soares BP. Preterm neuroimaging and neurodevelopmental outcome: a focus on intraventricular hemorrhage, post-hemorrhagic hydrocephalus, and associated brain injury. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* nov 2018;38(11):1431-43.
8. 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. *Dev Med Child Neurol.* juin 2010;52(6):e119-25.
9. Loi n° 2005-370 du 22 avril 2005 relative aux droits des malades et à la fin de vie - NOR: SANX0407815L.
10. Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, Delorme P, Kayem G, Durox M, et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(5):518.e1-518.e12.
11. 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.
12. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage of the Premature Infant. In: *Volpe Neurology of the Newborn.* 3rd éd. Philadelphia, Saunders; 1995. p. 406-63.
13. Whitelaw A. Core Concepts: Intraventricular Hemorrhage. *NeoReviews.* févr 2011;12(2):e94-101.

14. Inder TE, Perlman JM, Volpe JJ. Preterm Intraventricular Hemorrhage/ Posthemorrhagic Hydrocephalus. In: Volpe's Neurology of the Newborn. 6th ed, Philadelphia, PA: Elsevier. 2018. p. 637-98e21.
15. Volpe JJ. Impaired Neurodevelopmental Outcome After Mild Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage. *Pediatrics*. déc 2015;136(6):1185-7.
16. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol*. févr 2000;5(1):3-16.
17. Gould SJ, Howard S, Hope PL, Reynolds EO. Periventricular intraparenchymal cerebral haemorrhage in preterm infants: the role of venous infarction. *J Pathol*. mars 1987;151(3):197-202.
18. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. janv 2009;8(1):110-24.
19. Kuban KC, Allred EN, Dammann O, Pagano M, Leviton A, Share J, et al. Topography of cerebral white-matter disease of prematurity studied prospectively in 1607 very-low-birthweight infants. *J Child Neurol*. juin 2001;16(6):401-8.
20. McCrea HJ, Ment LR. The diagnosis, management, and postnatal prevention of intraventricular hemorrhage in the preterm neonate. *Clin Perinatol*. déc 2008;35(4):777-92, vii.
21. Ballabh P. Pathogenesis and prevention of intraventricular hemorrhage. *Clin Perinatol*. mars 2014;41(1):47-67.
22. El-Atawi K. Risk Factors, Diagnosis, and Current Practices in the Management of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Review. *Acad J Pediatr Neonatol*. juill 2016;1(3):555561.
23. Ment LR, Bada HS, Barnes P, Grant PE, Hirtz D, Papile LA, et al. Practice parameter: neuroimaging of the neonate: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. juin 2002;58(12):1726-38.
24. Mirmiran M, Barnes PD, Keller K, Constantinou JC, Fleisher BE, Hintz SR, et al. Neonatal brain magnetic resonance imaging before discharge is better than serial cranial ultrasound in predicting cerebral palsy in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics*. oct 2004;114(4):992-8.
25. Ballabh P. Intraventricular hemorrhage in premature infants: mechanism of disease. *Pediatr Res*. janv 2010;67(1):1-8.
26. Gleissner M, Jorch G, Avenarius S. Risk factors for intraventricular hemorrhage in a birth cohort of 3721 premature infants. *J Perinat Med*. 2000;28(2):104-10.
27. Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants: comparison of risk factors and short-term neonatal morbidities between grade 3 and grade 4 intraventricular hemorrhage. *Am J Perinatol*. juin 2009;26(6):419-24.
28. Blickstein I, Reichman B, Lusky A, Shinwell ES, Israel Neonatal Network. Plurality-dependent risk of severe intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *Am J Obstet Gynecol*. mai 2006;194(5):1329-33.

29. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. mai 2003;111(5 Pt 1):e590-5.
30. Wei J, Catalano R, Profit J, Gould J, Lee H. Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol*. mai 2016;36(5):352-6.
31. Marret S, Chollat C, Levèque C, Marpeau L. Prévention de la paralysie cérébrale du grand prématuré par le sulfate de magnésium. *Arch Pédiatrie*. mars 2011;18(3):324-30.
32. Mohamed MA, Aly H. Transport of premature infants is associated with increased risk for intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 2010;95(6):F403-7.
33. Heuchan AM, Evans N, Henderson Smart DJ, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995-97. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mars 2002;86(2):F86-90.
34. Whitelaw A. Intraventricular haemorrhage and posthaemorrhagic hydrocephalus: pathogenesis, prevention and future interventions. *Semin Neonatol SN*. avr 2001;6(2):135-46.
35. Hefti MM, Trachtenberg FL, Haynes RL, Hassett C, Volpe JJ, Kinney HC. A Century of Germinal Matrix Intraventricular Hemorrhage in Autopsied Premature Infants: A Historical Account. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc*. avr 2016;19(2):108-14.
36. Larroque B, Marret S, Ancel P-Y, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr*. oct 2003;143(4):477-83.
37. Murphy BP, Inder TE, Rooks V, Taylor GA, Anderson NJ, Mogridge N, et al. Posthaemorrhagic ventricular dilatation in the premature infant: natural history and predictors of outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. juill 2002;87(1):F37-41.
38. Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, Benson CB, Ringer SA, Veracruz E, et al. Periventricular hemorrhagic infarction: risk factors and neonatal outcome. *Pediatr Neurol*. août 2006;35(2):85-92.
39. Patra K, Wilson-Costello D, Taylor HG, Mercuri-Minich N, Hack M. Grades I-II intraventricular hemorrhage in extremely low birth weight infants: Effects on neurodevelopment. *J Pediatr*. août 2006;149(2):169-73.
40. O'Shea TM, Kuban KCK, Allred EN, Paneth N, Pagano M, Dammann O, et al. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics*. sept 2008;122(3):e662-9.
41. Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol*. déc 2000;42(12):816-24.
42. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. avr 1997;39(4):214-23.

43. Bassan H, Benson CB, Limperopoulos C, Feldman HA, Ringer SA, Veracruz E, et al. Ultrasonographic features and severity scoring of periventricular hemorrhagic infarction in relation to risk factors and outcome. *Pediatrics*. juin 2006;117(6):2111-8.
44. Kusters CDJ, Chen ML, Follett PL, Dammann O. « “Intraventricular” » hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia in preterm infants: how are they related? *J Child Neurol*. sept 2009;24(9):1158-70.
45. Goldstein RF, Cotten CM, Shankaran S, Gantz MG, Poole WK, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Influence of gestational age on death and neurodevelopmental outcome in premature infants with severe intracranial hemorrhage. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. janv 2013;33(1):25-32.
46. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BGR, Wyatt JS. Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics*. nov 2003;112(5):1108-14.
47. Sheehan JW, Pritchard M, Heyne RJ, Brown LS, Jaleel MA, Engle WD, et al. Severe intraventricular hemorrhage and withdrawal of support in preterm infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. avr 2017;37(4):441-7.
48. Calisici E, Eras Z, Oncel MY, Oguz SS, Gokce IK, Dilmen U. Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe intraventricular hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015;28(17):2015-20.
49. Radic JAE, Vincer M, McNeely PD. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *J Neurosurg Pediatr*. juin 2015;15(6):580-8.
50. Tsai AJ, Lasky RE, John SD, Evans PW, Kennedy KA. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. mai 2014;34(5):399-404.
51. Davis AS, Hintz SR, Goldstein RF, Ambalavanan N, Bann CM, Stoll BJ, et al. Outcomes of extremely preterm infants following severe intracranial hemorrhage. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. mars 2014;34(3):203-8.
52. Roze E, Kerstjens JM, Maathuis CG, ter Horst HJ, Bos AF. Risk factors for adverse outcome in preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics*. juill 2008;122(1):e46-52.
53. Brouwer A, Groenendaal F, van Haastert IL, Rademaker K, Hanlo P, de Vries L. Neurodevelopmental outcome of preterm infants with severe intraventricular hemorrhage and therapy for post-hemorrhagic ventricular dilatation. *Pediatrics*. mai 2008;122(5):648-54.
54. De Vries LS, Van Haastert I-LC, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr*. juin 2004;144(6):815-20.
55. Guzzetta F, Shackelford GD, Volpe S, Perlman JM, Volpe JJ. Periventricular intraparenchymal echodensities in the premature newborn: critical determinant of neurologic outcome. *Pediatrics*. déc 1986;78(6):995-1006.

56. Cooke RW. Factors associated with periventricular haemorrhage in very low birthweight infants. *Arch Dis Child*. juin 1981;56(6):425-31.
57. Roze E, Van Braeckel KN, Van der Veere CN, Maathuis CG, Martijn A, Bos AF. Functional outcome at school age of preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics*. juin 2009;123(6):1493-500.
58. Hellmann J, Knighton R, Lee SK, Shah PS, Canadian Neonatal Network End of Life Study Group. Neonatal deaths: prospective exploration of the causes and process of end-of-life decisions. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mars 2016;101(2):F102-107.
59. White HA, Sheperd EG, Nelin LD. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. mai 2018;142(1):MeetingAbstract.
60. Maitre NL, Marshall DD, Price WA, Slaughter JC, O'Shea TM, Maxfield C, et al. Neurodevelopmental outcome of infants with unilateral or bilateral periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics*. déc 2009;124(6):e1153-60.
61. Bassan H, Limperopoulos C, Visconti K, Mayer DL, Feldman HA, Avery L, et al. Neurodevelopmental outcome in survivors of periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics*. oct 2007;120(4):785-92.
62. Srinivasakumar P, Limbrick D, Munro R, Mercer D, Rao R, Inder T, et al. Posthemorrhagic ventricular dilatation-impact on early neurodevelopmental outcome. *Am J Perinatol*. mars 2013;30(3):207-14.
63. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R, NICHD Research Network. Neurodevelopmental outcome of extremely low birth weight infants with posthemorrhagic hydrocephalus requiring shunt insertion. *Pediatrics*. mai 2008;121(5):e1167-77.
64. Lin C-Y, Hsu C-H, Chang J-H, Taiwan Premature Infant Follow-up Network. Neurodevelopmental outcomes at 2 and 5 years of age in very-low-birth-weight preterm infants born between 2002 and 2009: A prospective cohort study in Taiwan. *Pediatr Neonatol*. juin 2019;pii: S1875-9572(19)30059-2.

## 13. Conclusion signée

### CONCLUSION SIGNÉE

THÈSE SOUTENUE PAR : Aurélie PACHET

TITRE :

**HEMORRAGIES INTRAVENTRICULAIRES SEVERES**

**CHEZ LES ENFANTS PREMATURES.**

**SURVIE ET DEVENIR NEURO-DEVELOPPEMENTAL A 2 ANS :**

**ETUDE RETROSPECTIVE AU CHU GRENOBLE ALPES DE 2006 A 2017**

---

#### CONCLUSION :

Les hémorragies intraventriculaires (HIV) de stade 3 et 4 sont une complication sévère de la prématurité à haut risque de séquelles neurologiques. De ce fait, dans les cas les plus sévères et notamment ceux des HIV 4, une prise en charge palliative avec limitation des thérapeutiques actives peut être discutée dans le cadre de la loi Léonetti Claeys.

Notre étude rétrospective sur 62 cas d'HIV sévères chez les prématurés montrait qu'une certaine proportion de ces patients survivait : 67% pour les patients atteints d'HIV 3, et 32% pour les patients atteints d'HIV 4. Le pronostic moteur était le plus souvent favorable à 2 ans, avec un taux de survie avec paralysie cérébrale de 6% dans le cas d'HIV 3 et de 25% dans le cas d'HIV 4.

En raison de l'hétérogénéité des études sur le devenir neuro-développemental des HIV sévères, il est difficile d'estimer un pronostic neuro-développemental avec certitude. Nos résultats suggèrent un pronostic moteur souvent favorable à 2 ans. Le pronostic moteur n'est pour autant pas définitif à l'âge de 2 ans. L'analyse du devenir de ces patients à plus long terme et notamment à l'âge scolaire serait nécessaire.



VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 28/05/19

LE DOYEN



Pr. Patrice MORAND

Pour le Président  
et par délégation  
—  
Le Doyen de Médecine  
Pr. Patrice MORAND

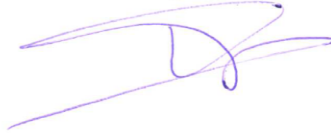
LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE  
DE GRENOBLE

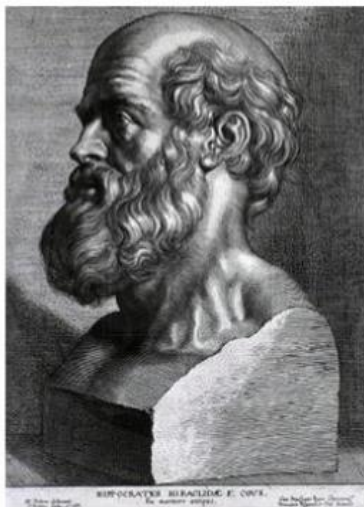
Service de Médecine Néonatale &  
Réanimation Infantile

**Pr Th. DEBILLON**  
Chef de Service

Pr. Thierry DEBILLON



## 14. SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

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

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.