



**HAL**  
open science

# Intervention obstétricale pour sauvetage foetal : impact sur la mortalité et la morbidité postnatales

Éva Gaillard

► **To cite this version:**

Éva Gaillard. Intervention obstétricale pour sauvetage foetal : impact sur la mortalité et la morbidité postnatales. Gynécologie et obstétrique. 2020. dumas-02966830

**HAL Id: dumas-02966830**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02966830>**

Submitted on 8 Feb 2021

**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.

Université de Picardie Jules Verne, Picardie, UFR de médecine

**THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Spécialité : Gynécologie-Obstétrique**

Présentée et soutenue publiquement

Par

**GAILLARD Eva**

Le 4 septembre 2020 à 16 heures

TITRE DE LA THESE :

**Intervention obstétricale pour sauvetage fœtal : impact sur la mortalité et la morbidité postnatales**

(Obstetrician rescuing the preterm infant: impact on the neonatal outcome)

Numéro de thèse : 86

Le Président de Jury,

**Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT**

Les juges,

**Monsieur Le Professeur Henri COPIN**

**Madame le Docteur Rosalie CABRY**

**Monsieur le Docteur Arthur FOULON**

Le directeur de thèse,

**Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX**

# REMERCIEMENTS

*A mon Président de jury,*

**Monsieur le Professeur Fabrice SERGENT**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Gynécologie et Obstétrique)

Pôle « Femme – Couple – Enfant »

*Vous me faites l'honneur de siéger à la présidence de cette thèse.*

*J'admire votre travail, vos connaissances et votre sens critique.*

*Votre calme à toute épreuve et votre patience forcent l'admiration.*

*Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.*

*J'espère être, un jour, à la hauteur de votre enseignement.*

*A mon directeur de thèse,*

**Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pédiatrie)

Pôle « Femme – Couple – Enfant »

*Vous m'avez fait l'honneur de diriger cette thèse.*

*Je vous remercie de vos conseils avisés, de votre patience et de votre disponibilité.*

*Je ne pouvais espérer un meilleur encadrement.*

*Soyez assuré de toute ma gratitude pour votre bienveillance et votre implication tout au long  
de notre collaboration.*

*A mes juges,*

**Madame le Docteur Rosalie CABRY,**

Maître de Conférence Universitaire – Praticien Hospitalier

(Aide Médicale à la Procréation – Centre de Biologie Humaine)

*Je suis très heureuse que tu aies accepté de juger mon travail.*

*Merci pour ton aide et ton soutien dans le service ainsi que dans nos travaux communs.*

*Tu es un modèle de compétence et de rigueur dans ton travail ainsi que de gentillesse et de patience auprès de tes collègues et étudiants mais également auprès de tes patientes.*

*Ce fut un plaisir de travailler à tes côtés.*

**Monsieur le Professeur Henri COPIN**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier,

Histologie-Embryologie-Cytogénétique,

Chef du Service de Médecine et Biologie de la Reproduction et de Cytogénétique et CECOS de Picardie,

Pôle « Femme-Couple-Enfant »,

Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques.

*Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse.*

*Soyez assuré de mon profond respect.*

*Je vous remercie pour votre bonne humeur et votre écoute.*

*Ce fut un plaisir de travailler en votre compagnie au laboratoire d'A.M.P.*

**Monsieur le Docteur Arthur FOULON**

Praticien Hospitalier

(Gynécologie-Obstétrique)

Pôle « Femme – Couple – Enfant »

*Je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse.*

*Ton savoir-faire, tes connaissances, ton travail forcent le respect.*

*Je te suis reconnaissante de m'avoir permis d'apprendre à tes côtés.*

*Merci pour ta disponibilité, ta sympathie et tes précieux conseils durant mon internat.*

**A ma famille et mes amis :**

A mes parents, merci pour votre soutien inconditionnel durant toutes ces années, de m'avoir supportée dans les moments difficiles, ainsi que pour tous vos sacrifices. Ce fut un chemin semé d'embûches. Sans vous, je ne serais pas là où je suis aujourd'hui. J'espère être à la hauteur de vos espérances. Avec tout mon amour.

A mon frère *Antoine*, merci pour ta présence, ton humour et ton soutien. Cela n'a pas été facile tous les jours mais tu as su rester à mes côtés jusqu'au bout. Merci pour tout.

A *Aurore*, merci pour tous ces bons moments et pour tous ceux à venir. Merci pour ton soutien sans faille, pour tout le bonheur que tu m'apportes, et tout ce qu'on partage. Nos chemins se sont croisés et nous ne nous sommes plus quittées. A notre amitié qui m'est précieuse.

A *Hind*, merci de ta présence pendant toutes ces années d'internat, pour m'avoir redonné le sourire à chaque fois que je le perdais, pour m'avoir fait reprendre confiance quand je baissais les bras, pour l'énergie et la force que tu me communique. Merci pour ton soutien et surtout ta patience inépuisable chaque jour. Tu es exceptionnelle.

A *Laurie*, merci d'avoir fait partie de ma vie toutes ces années, pour le meilleur et pour le pire, pour ces moments de joie ainsi que de m'avoir soutenue lors des moments difficiles. On a grandi ensemble et, j'espère, on vieillira ensemble.

A *Romain Saljoghi*, pour toutes ces heures passées au téléphone, ces soirées partagées, ta bonne humeur, ta présence. Merci d'être ce que tu es.

A *Flavie*, le temps a passé mais tu es restée la même, avec ta joie de vivre et ton humour. Merci pour tous ces bons moments et ceux à venir.

A *Sofiane (et Lise)*, tu as été présent dès le début, depuis ce moment sur le parking où tout a commencé. Merci de ton soutien, de ton amitié, de tous nos moments passés ensemble.

A *Alex*, le meilleur des brancardiers mais surtout le meilleur des amis. Merci d'avoir été là à chaque moment, de m'avoir toujours soutenu, nos pauses café vont me manquer. Tu es le roi de la serpillère !

A *Nathalie Picart*, merci d'avoir été mon rayon de soleil du CHU, pour tous ces moments ensemble, ton soutien lors des moments difficiles, ces après-midis d'échographies, tu es devenue une véritable amie. Mes journées auraient été bien fades sans toi. Tu vas me manquer.

A *Dylan et Caro*, à mon externe préféré, pour toutes ces soirées, ces fous rires. Merci de votre présence et de votre amitié.

A *Yann*, merci de ta patience, pour tous ces bons moments et ceux à venir.

A Camille B et doudou, Nico, Téko, Camille Q, Riri, Nabilou, Gaby, PH, Anne Sophie C, Antoine G, Anne, Manon T, Mélodie et tous les autres qui m'ont entourée et qui m'entourent encore, pour leur amitié et leur soutien jusqu'à ce jour...

A tous mes collègues, à mes co-internes, aux équipes médicales et paramédicales, sagesfemmes, secrétaires (Annie, Isa, Audrey, Laurette, Cindy...) du service de GynécologieObstétrique du C.H.U. d'Amiens, du Laboratoire de Médecine et Biologie de la Reproduction du C.H.U. d'Amiens.

Aux Praticiens Hospitaliers et chefs de clinique qui ont participé à ma formation. Mes remerciements pour tout ce que vous m'avez transmis.

## TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS .....	2
TABLE DES MATIERES .....	8
TITRE .....	9
ABSTRACT .....	10
LISTE DES ABREVIATIONS .....	11
I. INTRODUCTION .....	12
II. MATERIELS ET METHODES .....	14
III. RESULTATS .....	17
IV. DISCUSSION .....	18
V. CONCLUSION .....	20
TABLEAUX .....	21
BIBLIOGRAPHIE .....	30
ANNEXES .....	35

## Intervention obstétricale pour sauvetage fœtal : impact sur la mortalité et la morbidité postnatales

### **Obstetrician rescuing the preterm infant: impact on the neonatal outcome**

Eva Gaillard<sup>1</sup>, Ghilas Boussaid<sup>2</sup>, Fabrice Sergent<sup>1</sup>, Jean Gondry<sup>1</sup>, Arthur Foulon<sup>1,3</sup>, Pierre Tourneux<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup> Service de gynécologie et obstétrique, pôle Femme-Couple-Enfant, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France

<sup>2</sup> Université Paris-Saclay, UVSQ, Erphan, 78000, Versailles, France.

<sup>3</sup> Laboratoire de Physiologie Cellulaire et Moléculaire (EA 4667), Université de Picardie Jules Verne, UFR des Sciences, 33 Rue St Leu, 80039 Amiens, France.

<sup>4</sup> Paediatric Intensive Care Unit, pôle Femme-Couple-Enfant, CHU Amiens-Picardie, Amiens, France

<sup>5</sup> PériTox Laboratory UMR\_I 01, UFR de Médecine, University of Picardie Jules Verne, Amiens, France

**Short title:** Neonatal outcome after fetal rescuing

## RESUME

**Introduction** : La prématurité est une des principales causes de morbi-mortalité périnatale. Le rapport bénéfice/risque de la prématurité induite pour sauvetage fœtal (vs sauvetage maternel ou prématurité spontanée) nécessite d'être régulièrement réévalué afin d'optimiser les décisions obstétricales. Cette étude évaluait l'impact d'une décision de prématurité induite pour sauvetage fœtal sur la mortalité de ces prématurés induits et les facteurs prédictifs de mortalité de l'ensemble des nouveau-nés prématurés à 12 mois.

**Matériel et méthode** : Etude de cohorte, observationnelle rétrospective monocentrique incluant les nouveau-nés prématurés < 35 semaines d'aménorrhées entre janvier 2018 et décembre 2019.

La survie était évaluée par modèle de Cox selon le type de prématurité, après ajustement sur les facteurs de risque.

**Résultats** : 395 nouveau-nés prématurés ont été inclus : 144 (41%) dans le groupe sauvetage fœtal et 251 (59%) dans le groupe autre (spontanée et sauvetage maternel). La prévalence de l'entéropathie ( $p=0.04$ ) était plus importante dans le groupe sauvetage fœtal contrairement à celle de l'ictère ( $p=0.03$ ). Le risque de décès pour le nouveau-né était associé à un emploi pénible de la mère (HR=8.90, IC95% [1.55-51.0],  $p=0.01$ ), un poids de naissance < 1100g (HR=9,64, IC95% [1.71-54.3];  $p=0.01$ ), une ventilation invasive (HR=15.0, IC95% [3.13-71.4],  $p=0.0006$ ). Cependant, il n'y avait pas de lien significatif entre la survie à 12 mois et le type de prématurité.

**Conclusion** : Cette étude valide le rapport bénéfice/risque de la décision obstétricale de sauvetage fœtal. Le risque de décès néonatal était associé à certains facteurs anténataux, comme un emploi pénible de la mère.

**Mots-clés**: naissance induite; césarienne; prématurité; mortalité; morbidité ; pronostic.

## **ABSTRACT**

**Introduction**: Prematurity is a major cause of perinatal morbidity and mortality. The benefit/risk ratio of prematurity induced for fetal rescue (vs induced for maternal rescue or spontaneous birth) needs to be regularly assessed in order to optimize obstetric decisions. The objective of this study was: i) to assess the impact of an induced prematurity for fetal rescue on the preterm infant mortality and ii) to determine the factors associated with the mortality of all of the preterm infant at 12 months.

**Material and method**: Retrospective monocentric observational study of preterm infants born <35 weeks of gestation between January 2018 and December 2019. Survival according to the prematurity (fetal rescue vs other) was assessed with a Cox model adjusted with other known survival risk factors.

**Results**: 395 preterm infants were included: 144 (41%) in the fetal rescue group and 251 (59%) in the other group (spontaneous + maternal rescue). The prevalence of enteropathy ( $p=0.04$ ) was higher in the fetal rescue group contrary to jaundice ( $p=0.03$ ). The risk of death for the preterm infant was associated with heavy work for the mother (HR: 8.90; 95%CI: [1.55-51.0];  $p=0.01$ ), birth weight <1100g (HR: 9.64; 95% CI: [1.71-54.3];  $p=0.01$ ) and invasive ventilation support (HR: 15.0; 95%CI: [3.13-71.4];  $p=0.0006$ ). However, there was no significant link between 12-month survival and type of prematurity.

Conclusion: This study validates the benefit / risk ratio of the obstetric decision for a fetal rescue. The risk of neonatal death was associated with prenatal factors, such as heavy work for the mother.

**Keywords:** induced birth; C-section; infant, preterm; outcome; mortality; morbidity.

## LISTE DES ABREVIATIONS

AA	Air ambiant
ARCF	Anomalie du rythme cardiaque fœtal
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
DPM	Décompensation de pathologie maternelle
DRCI	Direction de recherche clinique et de l'innovation
ECUN	Entérocolite ulcéro-nécrosante
HELLP	Hemolysis (hémolyse), elevated liver enzymes (augmentation des enzymes hépatiques), low platelets counts (thrombopénie)
HIV	Hémorragie intra-ventriculaire
HRP	Hématome rétro-placentaire
INBP	Infections néonatales bactériennes précoces
IMC	Indice de masse corporelle
MMH	Maladie des membranes hyalines
OH	Alcool
PAG	Petit poids pour l'âge gestationnel
PE	Prééclampsie
PIB	Placenta inséré bas
RCIU	Retard de croissance intra-utérin
RPM	Rupture prématurée des membranes
SA	Semaines d'aménorrhée

TIU	Transfert in utéro
VI	Ventilation invasive
VNI	Ventilation non invasive
IMG	Interruption médicale de grossesse

## I. INTRODUCTION

Dans le monde, environ 15 millions de nouveau-nés naissent prématurés (avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues), ce qui correspond à un taux de natalité prématurée mondiale de 11% [1]. En Europe, la fréquence de la prématurité varie entre 5 et 9% [2]. On en dénombre environ 60 000 en France [1]. En 2016, la prévalence était de 7.4% en France, significativement plus élevée dans les Hauts-de-France : ~ 9.4 % [3, 4].

La prématurité constitue l'une des principales causes de mortalité et de morbidité périnatales. En Europe, les nouveau-nés prématurés représentent 75% des décès néonataux et 60% de tous les décès infantiles [2]. La mortalité néonatale est fortement liée à l'âge gestationnel à la naissance [5- 8]. Le taux de survie passe ainsi d'environ 50% à 25 SA, à 97% après 32 SA [5- 8]. Le risque de mortalité à 1 an est multiplié par 100 pour les 25 SA, par 6 pour les 32-33 SA et par 3 pour les 34-36 SA [5, 7, 9]. Les interventions anténatales (corticothérapie anténatale et transferts in utero) et l'évolution de la prise en charge en salle de naissance et dans les services de néonatalogie (amélioration des techniques de ventilation, soins de développement, progrès nutritionnel, dépistage, prise en charge précoce des complications) ont permis de diminuer la mortalité au cours des dernières décennies [4, 6, 10- 13]. La réorganisation des systèmes de soins en centres périnataux spécialisés a également participé à l'amélioration de la prise en charge de la prématurité.

Cette prise en charge dépend également du mode de survenue qui peut être spontané, c'est-à-dire secondaire à un déclenchement inopiné du travail, ou médicalement induit, dû à une pathologie maternelle ou fœtale [14- 18]. La prématurité spontanée correspond à 60-70% des accouchements prématurés [4, 11] et est associée dans 25 à 40% des accouchements à une infection intra-utérine [19].

A l'inverse, la prématurité induite est essentiellement due à : un retard de croissance intrautérin, des anomalies du rythme cardiaque fœtal, une pré-éclampsie, un hématome rétroplacentaire ainsi qu'à diverses pathologies maternelles. Ces étiologies, principalement d'origine vasculaire, associées au pronostic du futur nouveau-né définiront les modalités d'accouchement, par déclenchement du travail ou par césarienne [2, 14, 15].

Si de nombreuses données ont démontré que la morbi-mortalité néonatale diminue avec la durée de gestation et les techniques actuelles de réanimation néonatale [4, 5, 11], le rapport bénéfice/risque de la prématurité induite selon son étiologie (fœtale ou maternelle) nécessite d'être régulièrement réévalué afin d'optimiser les décisions obstétricales.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact de la décision de prématurité induite pour sauvetage fœtal sur la mortalité et de déterminer les facteurs prédictifs de mortalité des nouveau-nés prématurés à 12 mois.

## **II. MATERIELS ET METHODES**

Conformément à la réglementation en vigueur, une demande d'attestation d'engagement à la méthodologie de référence MR004 a été établie. Une lettre de non-opposition et d'information pour la participation à une étude n'impliquant pas la personne humaine a été réalisée et envoyée à chaque patiente. Une déclaration à la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) a été réalisée le 24 janvier 2019, portant le numéro PI2018-843-0068. Les données recueillies ont été anonymisées et codifiées. Les données ont été recueillies à partir du dossier patient informatisé du CHU d'Amiens.

### **Design de l'étude**

Il s'agit d'une analyse de cohorte, rétrospective, monocentrique, de nouveau-nés prématurés inclus entre le 1<sup>er</sup> janvier 2018 et le 31 décembre 2019 au sein du pôle femme-couple-enfant du Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens.

### **Population**

Les nouveau-nés vivants, nés entre 24<sup>+0</sup> et 34<sup>+6</sup> SA, étaient inclus dans cette étude. Les critères d'exclusion étaient : l'interruption médicale de grossesse, le décès in utero et un diagnostic anténatal de malformation congénitale engageant le pronostic vital.

La prématurité induite pour sauvetage fœtal était définie comme la réalisation d'une césarienne ou d'un déclenchement du travail pour entraîner la naissance [18, 20, 21]. Dans ce cas, la décision obstétricale visait un bénéfice fœtal supérieur au risque de poursuivre la grossesse. Les étiologies de l'induction de la naissance pour sauvetage fœtal comprenaient le retard de croissance intra-utérin, des anomalies du rythme cardiaque fœtal, l'hématome rétroplacentaire et les métrorragies sur placenta inséré bas [18, 21]. Les autres modes de naissances étaient la prématurité spontanée et la naissance induite pour sauvetage maternel. La prématurité spontanée était définie comme un travail spontané à membranes intactes ou non, avec une naissance par voie basse ou césarienne, par le biais de contractions utérines entraînant des modifications cervicales [2, 18, 20]. La prématurité pour sauvetage maternel regroupait les indications suivantes : pré-éclampsie, éclampsie, Hellp syndrome, décompensation d'une pathologie maternelle.

### **Recueil des données et critères de jugement**

Les analyses ont été réalisées en deux groupes : le groupe prématurité induite pour

« sauvetage fœtal » et le groupe « autre » comprenant la prématurité spontanée et la prématurité induite pour étiologie maternelle. Le critère de jugement principal était la survenue d'un décès et les critères de jugement secondaires la survenue d'une complication de la prématurité à court terme à 40 SA corrigé et long terme à un an de vie.

Les données recueillies incluaient pour les caractéristiques de la mère : l'âge, la gestité et parité, les antécédents de prématurité, la consommation de tabac, drogue et alcool, le célibat, le niveau socio-économique, l'exercice d'un travail pénible, l'indice de masse corporelle, la présence d'une malformation utérine, un intervalle court entre deux grossesses (dans l'année qui suit le précédent accouchement) et les antécédents médicaux.

Les données anténatales étaient également relevées : une chorioamniotite était retenue pour une hyperthermie maternelle associée à un des critères suivants : un syndrome inflammatoire biologique (CRP  $\geq 6$ mg/mL) et/ou une activité utérine [22], les modalités d'accouchement (induit pour cause fœtale / induit pour cause maternelle / spontané), la présence d'une rupture prématurée des membranes (RPM), l'étiologie de la prématurité, la voie d'accouchement, l'utilisation d'une tocolyse, de sulfate de magnésium (< 32 SA à visée neuroprotectrice [23]), l'utilisation d'une corticothérapie anténatale en cure complète (bétaméthasone 24mg en deux injections), incomplète (12mg) ou absente [13].

Les données néonatales incluaient : l'âge gestationnel (SA) (prématurité modérée  $\geq 32$  SA ; grande prématurité : 28–31<sup>+6</sup> SA ; et très grande (ou extrême) prématurité : < 28 SA [18]), le sexe (féminin/masculin), le poids à la naissance (g), le score d'Apgar à 1/5/10 minutes de vie, le pH artériel, l'utilisation de surfactant, le service de destination (réanimation, soins intensifs ou néonatalogie), le type de ventilation et l'alimentation (allaitement maternel ou artificiel).

La prévalence des morbidités était évaluée à 40 SA d'âge corrigé : hémorragie intraventriculaire selon la classification de Papile [24], leucomalacie périventriculaire, ictère, infection, entérocolite ulcéro-nécrosante selon la classification de Bell [25], maladie des membranes hyalines, dysplasie bronchopulmonaire (oxygène-dépendance persistante après le terme de 40 SA corrigé ainsi que des anomalies radiographiques caractéristiques [26]), rétinopathie du prématuré. La survenue d'un décès était considérée entre la naissance et 12 mois de vie.

### **Analyses statistiques**

Les données quantitatives ont été décrites avec des moyennes et les écart-types. Les variables qualitatives ont été décrites par effectif (pourcentage). Un test de Student (variance égale) ou un test t de Welch-Satterthwaite (variance inégale) ont été utilisés pour analyser les variables quantitatives. Un test Mantel-Haenszel Chi-Square a été utilisé pour analyser les variables

qualitatives et le test exact de Fisher a été utilisé lorsque les tailles d'échantillon étaient petites (<5).

Les courbes de Kaplan-Meier ont été tracées pour évaluer le délai d'apparition du décès et des complications selon le type de prématurité (induite pour cause fœtale *vs* autre c'est-à-dire spontanée ou induite pour cause maternelle). La survie a été calculée à partir de la date de l'accouchement jusqu'à la date du décès, quelle qu'en soit la cause. Un modèle de risques proportionnels de Cox a été utilisé pour estimer les ratios de risque (HR) pour les décès associés au type de prématurité (induite pour cause fœtale *vs* autre) après ajustement sur les facteurs de risque. L'hypothèse du rapport des risques proportionnels a été testée sur la base des résidus de Schoenfeld.

Le degré de significativité statistique a été fixé à 0,05 (test bilatéral). Les analyses ont été effectuées avec le logiciel R version 2.2.0 (<https://www.r-project.org/>).

### III. RESULTATS

#### Caractéristiques des parturientes selon le type de prématurité

Entre janvier 2018 et décembre 2019, 340 femmes ont été incluses. Lors de l'accouchement, l'âge moyen des patientes était de  $29.9 \pm 5.9$  ans et parmi elles, 41% avaient un indice de masse corporelle (IMC)  $\geq 26$  kg/m<sup>2</sup> (**Tableau 1**). Parmi ces patientes, 84% ont eu une grossesse unique et 16% une grossesse multiple (55 gémellaires et 1 grossesse triple). Quarante et un pourcent des patientes ont accouché par voie basse tandis que 59% ont bénéficié d'une césarienne, avec 47% de prématurité spontanée et 53% de prématurité induite dont 79% pour sauvetage fœtal. Les patientes du groupe naissance induite pour sauvetage fœtal avait un âge plus élevé que les patientes ayant accouché spontanément ou induit pour une cause maternelle ( $30.8 \pm 6.6$  vs  $29.4 \pm 5.5$  ;  $p=0.03$ ). D'autre part, la gestité était plus élevée dans le groupe avec naissance induite pour sauvetage fœtal que celui avec un accouchement autre ( $2.96 \pm 2.44$  vs  $2.46 \pm 1.95$ ,  $p=0.04$ ). Il y avait significativement plus de fumeuses dans le groupe naissance induite pour sauvetage fœtal que les autres causes (34% vs 21%,  $p=0.02$ ). D'autre part, dans le groupe naissance induite pour sauvetage fœtal, le taux de césarienne était significativement plus important (96% vs autre : 38% ;  $p<0.0001$ ), de même que l'utilisation des corticoïdes (84% vs autre : 81%,  $p=0.05$ ). A l'inverse, une CRP  $>6$  mg/L était plus fréquente chez les patientes ayant accouché spontanément ou induit pour une raison maternelle que chez les patientes du groupe naissance induite pour sauvetage fœtal (39% vs 17%,  $p<0.0001$ ) (**Tableau 1**).

Certains évènements obstétricaux des parturientes étaient significativement plus élevés lors d'un accouchement induit pour sauvetage fœtal : métrorragie (14% vs autre : 6%,  $p=0.01$ ), placenta inséré bas (6% vs autre : 1%,  $p=0.03$ ) et hématome rétro placentaire (11% vs autre : 2%,  $p=0.0006$ ). A contrario, les évènements obstétricaux des parturientes lors d'un accouchement spontané ou induit pour une cause maternelle étaient significativement plus élevés sur d'autres aspects : augmentation des enzymes hépatiques (9% vs 0%,  $p=0.001$ ), chorioamniotite (36% vs 18%,  $p=0.0008$ ), rupture prématurée des membranes (40% vs 18%,  $p<0.0001$ ), infection maternelle (40% vs 17%,  $p<0.0001$ ) et présence d'une bactérie (22% vs 11%,  $p=0.02$ ), respectivement (**Tableau 1**).

#### Données néonatales selon le type de prématurité

Au total, il y a eu 499 naissances prématurées dont 395 nouveau-nés vivants (**Figure**

1). L'âge gestationnel était en moyenne de  $30.74 \pm 3.00$  SA, le poids moyen de  $1426.6 \pm 541.2$  g et le sex ratio de 0.50. Cinquante-trois pourcent des nouveau-nés ont été admis en réanimation néonatale et 34% ont été placés sous ventilation invasive. Lors d'un accouchement induit pour sauvetage fœtal, le poids de naissance était plus faible ( $1298.3 \pm 474.4$  vs autres :  $1500.9 \pm 564.0$ ,  $p=0.0003$ ) et le pH artériel plus bas ( $7.26 \pm 0.09$  vs autres :  $7.28 \pm 0.09$ ,  $p=0.03$ ) (**Tableau 2**). Seules les prévalences de l'entéropathie (sauvetage fœtal : 26% vs autre : 17%,  $p=0.04$ ) et de l'ictère (sauvetage fœtal : 68% vs autre : 78%,  $p=0.03$ ) variaient significativement entre les 2 groupes (**Tableau 3**).

#### **Survie des nouveau-nés prématurés à 12 mois (n=395) (Tableau 4)**

A 12 mois, 46/395 (12%) nouveau-nés sont décédés, dont 19/144 (13%) du groupe sauvetage fœtal et 27/251 (11%) de l'autre groupe. Dans un modèle multivarié, le risque de décès à 12 mois pour le nouveau-né était significativement associé à un emploi pénible de la mère (HR=8.90, IC95% [1.55 - 51.0],  $p=0.01$ ), un poids de naissance < 1100g (HR=9.64, IC95% [1.71 - 54.3],  $p=0.01$ ), un support par ventilation invasive (HR=15.0, IC95% [3.13 - 71.4],  $p=0.0006$ ) (**Tableau 4**). Il n'y avait pas d'effet de la naissance pour sauvetage fœtal que ce soit dans les analyses univariée et multivariée et le modèle de survie de Cox à 12 mois (**figure 2.a et figure 2.b**).

#### **IV. DISCUSSION**

Bien que les conséquences de la prématurité sur la morbi-mortalité aient été étudiées pour différents paramètres [14, 27- 30], notre étude est la première à notre connaissance à avoir individualisé la prématurité induite pour sauvetage fœtal, permettant ainsi d'analyser son impact sur la mortalité à 12 mois. Si des différences sont observées sur les données périnatales des deux groupes, aucun lien significatif n'a été mis en évidence entre le type de prématurité (sauvetage fœtal vs spontanée ou induite pour cause maternelle) et la mortalité.

De précédentes études ont analysé la mortalité à un an selon le type de prématurité, induite de façon globale vs spontanée, avec des résultats controversés. En effet, plusieurs études ne mettent pas en évidence de lien entre l'étiologie et la mortalité [14, 27]. A l'inverse, Bastek et al. ont comparé deux cohortes américaines (une rétrospective composée de prématurés de type spontanée à une cohorte prospective de prématurés de type induit pour cause de prééclampsie), et ont évalué l'impact de la prématurité sur le nombre de comorbidités. Les nouveau-nés prématurés de type induit nés entre 32 et 33 SA, avaient deux fois plus de risque d'assistance respiratoire que ceux nés spontanément (RR=2.00, IC95% [1.28 - 3.13],  $p=0.002$ ) et une durée

de séjour en soins intensifs accrue (RR=5.82, IC95% [1.20 – 3.13],  $p=0.002$ ) [28]. De plus, Pinto et al. ont observé dans une étude cas témoins (prématurité induite vs spontanée) menée de manière rétrospective à l'hôpital de Sao Joao (Porto, Portugal), une augmentation de l'incidence des détresses respiratoires (OR=3.05, IC95% [1.31-7.12]) et de l'utilisation de surfactant à la naissance (OR=3.87, IC95% [1.18-142.7]) [29]. Toutefois, aucune différence significative sur la mortalité néonatale n'a été objectivée [29]. Une étude de cohorte suédoise menée par Fritz et al., reprenant les données d'un registre national, mettait en évidence des tendances similaires avec une augmentation du risque de morbidité sévère chez les prématurés de type induit de < 27 SA (OR=1.86, IC95 [1.15-3.02]) mais pas de différence significative quant à la mortalité néonatale [30].

Nos résultats montrent une prévalence accrue des entéropathies dans le groupe sauvetage fœtal. Cela peut s'expliquer par un poids à la naissance plus faible et une fréquence plus élevée de retard de croissance intra-utérin dans ce groupe, ces deux complications pouvant être associées à une pathologie vasculaire [31, 32]. On dénote également plus de patientes tabagiques dans le groupe sauvetage fœtal, corroborant l'origine vasculaire comme principale cause de prématurité induite dans ce groupe [2, 14, 15].

Le modèle multivarié de notre étude est en accord avec des facteurs de mortalité connus tels qu'un métier pénible pour les patientes, pouvant entraîner une augmentation du risque de prématurité associé à des facteurs de comorbidités [33]. Une récente étude irlandaise a mis en évidence, lors du confinement national en raison de la pandémie de la COVID-19, une réduction significative de 73% du taux de prématurité sévère dans une région d'Irlande entre janvier et avril 2020 comparativement à ces vingt dernières années [34]. L'hypothèse est que le confinement a limité de façon drastique les activités physiques pénibles en cours de grossesse [34]. Une ventilation invasive pour le nouveau-né était également associée à un taux de mortalité significativement plus élevé à 12 mois. Ce résultat est en accord avec les métaanalyses observant une diminution de la mortalité et de la morbidité en cas de support ventilatoire non invasif, en particulier l'administration de surfactant de manière mini invasive [35- 37]. Certains facteurs ne sont pas associés à une diminution de la mortalité ou de la morbidité comme la corticothérapie anténatale ou le sulfate de magnésium dans notre population contrairement aux données de la littérature [12- 13]. Cela est probablement lié au fait que la majorité de la population incluse a pu en bénéficier.

La principale limite de cette étude est son caractère monocentrique, reflétant les pratiques d'un seul centre, mais assurant ainsi un échantillon homogène de nouveau-nés. Néanmoins, elle a été réalisée sur une cohorte conséquente dans une région avec une prévalence de prématurité significativement plus élevée que sur l'ensemble du territoire français (9.4 % vs 7.4%,  $p=0.05$ )

[4]. Les Hauts-de-France sont également la deuxième région la plus féconde de France, avec une population rurale à bas niveau socio-économique [38]. Cette région agricole peut également soulever la question de l'impact des pesticides sur une grossesse et sur le devenir néonatal [33, 39]. Certains facteurs explicatifs non disponibles dans les données hospitalières comme l'ethnicité, la génétique et les facteurs environnementaux n'ont pas été pris en compte et nécessiteraient une large cohorte nationale afin d'isoler de potentielles implications en analyse multivariée [40].

Les pratiques obstétricales et néonatales progressent constamment [6, 7]. Il convient donc de réévaluer régulièrement les facteurs pronostics de mortalité, qu'ils soient anténataux pour guider le rapport bénéfice/risque d'une décision obstétricale de naissance pour sauvetage fœtal, ou postnataux afin de décider de la poursuite ou de l'abandon de soins actifs de réanimation néonatale.

## **V. CONCLUSION**

Les parturientes ayant un accouchement induit pour sauvetage fœtal présentaient significativement plus de RCIU, métrorragie ou HRP, mais moins de chorioamniotites. La cause de la prématurité semble avoir un impact significatif sur la morbidité néonatale : il en résultait des nouveau-nés avec un poids de naissance plus faible et une prévalence d'entéropathie plus élevée en cas de prématurité induite pour sauvetage fœtal. A contrario, la prévalence de l'ictère était plus importante dans le groupe autre. Cependant la mortalité à 12 mois n'était pas significativement différente du groupe contrôle, validant la pertinence de la décision obstétricale de sauvetage fœtal quant au rapport bénéfice/risque. Des études supplémentaires de grande ampleur sont nécessaires afin de déterminer l'influence spécifique de chaque étiologie de la prématurité induite sur le devenir néonatal à court et long termes, permettant ainsi une adaptation et une généralisation des pratiques obstétricales.

**Remerciements :** Nous remercions les patientes pour leur participation à cette étude.

**Tableau 1 : Caractéristiques des parturientes**

Caractéristiques	Total	Prématurité		p value
	(n=340)	fœtale induite (n=126)	autre (n=214)	
<b>Âge maternel (année)*</b>	29.9±5.9	30.8±6.6	29.4±5.5	<b>0.03</b>
Âge maternel > 35 ans (oui) - n(%)	69(20)	32(25)	37(17)	0.10
IMC (kg/m <sup>2</sup> )*	25.7±5.8	25.7±5.5	25.7±6.0	0.99
Surpoids** (oui) - n(%)	140(41)	48(38)	92(43)	0.44
Parité*	1.9±1.4	2.1±1.5	1.9±1.4	0.24
<b>Gestité*</b>	2.6±2.2	3.0±2.4	2.5±2.0	<b>0.04</b>
<b>Tabac (oui) - n(%)</b>	89(26)	43(34)	46(21)	<b>0.02</b>
Drogue (oui) - n(%)	17(5)	9(7)	8(4)	0.26
Faible niveau socio-économique - n(%)	80(24)	29(23)	51(24)	0.73
Statut matrimonial - n(%)				
Célibataire	40(12)	12(10)	28(13)	0.42
Couple	300(88)	114(90)	186(87)	
Emploi pénible (oui)	11(3)	2(2)	9(4)	0.32
Mauvais suivi (oui) - n(%)	9(3)	4(3)	5(2)	0.90
Malformation utérine (oui) - n(%)	10(3)	5(4)	5(2)	0.60
CRP mg/L*	42.2±50.7	54.7±48.6	39.0±51.0	0.20
<b>CRP &gt; 6 mg/L (oui) - n(%)</b>	104(31)	21(17)	83(39)	<b>&lt;0.001</b>
Intervalle court entre 2 grossesses (oui)	7(2)	2(2)	5(2)	0.95
Nombre de fœtus (oui)				
Unique	284(84)	107(85)	177(83)	0.68
Gémellaire	55(16)	19(15)	36(17)	
Triple	1(0)	0	1(0)	
<b>Voie d'accouchement (oui) - n(%)</b>				
Voie basse	138(41)	5(4)	133(62)	<b>&lt;0.001</b>
Césarienne	202(59)	121(96)	81(38)	
<b>Travail / accouchement (oui) - n(%)</b>	153(45)	7(6)	146(68)	<b>&lt;0.001</b>

Médicaments (oui) - n(%)				
Sulfate de magnésium	153(45)	55(46)	98(44)	0.79
<b>Corticoïdes</b>	279(82)	106(84)	173(81)	<b>0.05</b>
<b>Métrorragie (oui) - n(%)</b>	30(9)	18(14)	12(6)	<b>0.01</b>
<b>HELLP (oui) - n(%)</b>	19(6)	0(0)	19(9)	<b>0.001</b>
Eclampsie (oui) - n(%)	2(1)	1(1)	1(0)	0.99
Cholestase (oui) - n(%)	1(0)	1(1)	0(0)	0.79
Procidence (oui) - n(%)	3(1)	2(2)	1(0)	0.64
<b>Chorioamniotite (oui) - n(%)</b>	100(29)	23(18)	77(36)	<b>0.0008</b>
<b>RPM (oui) - n(%)</b>	108(32)	23(18)	85(40)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Infection maternelle (oui) - n(%)</b>	107(31)	22(17)	85(40)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Bactérie (oui) - n(%)</b>	61(18)	14(11)	47(22)	<b>0.02</b>
Fibrome (oui) - n(%)	5(1)	3(2)	2(1)	0.55
PE (oui) - n(%)	91(27)	38(30)	53(25)	0.34
<b>PIB (oui) - n(%)</b>	9(3)	7(6)	2(1)	<b>0.03</b>
<b>HRP (oui) - n(%)</b>	18(5)	14(11)	4(2)*	<b>0.0006</b>
Pathologie maternelle (oui) - n(%)	72(21)	24(19)	48(22)	0.55
PP (oui) - n(%)	10(3)	7(6)	3(1)	0.06
TIU (oui) - n(%)	50 (15)	20 (16)	30 (14)	0.76

\*moyenne et écart type; IMC : indice de masse corporelle; \*\*Surpoids : IMC>25 kg/m<sup>2</sup>; n(%) : nombre et pourcentage ; mg/L, milligramme par litre ; un test de Student (variance égale) ou un test t de Welch-Satterthwaite (variance inégale) a été utilisé pour analyser les variables quantitatives, un test Mantel-Haenszel Chi-Square a été utilisé pour analyser les variables qualitatives, le test exact de Fisher a été utilisé lorsque les tailles d'échantillon étaient petites (<5). NS; non significatif (p>0.05).

Oui\*: référence;

MMH : maladie des membranes hyalines;

HELLP : Hemolysis (hémolyse), elevated liver enzymes (augmentation des enzymes hépatiques), low platelets count (numération plaquettaire diminuée); RPM : Rupture prématurée des membranes; RCIU : Retard de croissance intra-utérin; TIU : Transfert in utéro; PAG : Petit poids pour l'âge gestationnel; IMBP : Infections maternofoetales bactériennes précoces; DPM, Décompensation de pathologie maternelle; OH : Exogénose; ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante; HIV : Hémorragie intra-ventriculaire; PP : Placenta praevia; ARCF :

Anomalie du rythme cardiaque fœtal; HRP : Hématome rétro placentaire; PIB : Placenta inséré bas; PE : Prééclampsie.

\*HRP : 2% dans le groupe « autre » classé de par la présence d'une PE indiquant la naissance, diagnostics établis per césarienne.

**Tableau 2** : Prise en charge initiale des nouveau-nés prématurés selon le type de prématurité  
(induite pour sauvetage fœtal vs autre)

<b>Caractéristiques</b>	<b>Total (n=395)</b>	<b>Prématurité fœtale induite (n=144)</b>	<b>Prématurité autre (n=251)</b>	<b>p value</b>
Age gestationnel (semaines)	30.7±3.00	30.9±2.80	30.6±3.11	0.39
<b>Poids de naissance (g)</b>	1427±541	1298±474	1501±564	<b>&lt; 0.001</b>
PAG (oui) - n(%)	8(2)	6(4)	2(1)	0.06
<b>RCIU vasculaire (oui) - n(%)</b>	95(24)	74(51)	21(8)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>ARCF (oui) - n(%)</b>	<b>105(27)</b>	<b>87(60)</b>	<b>18(7)</b>	<b>&lt; 0.001</b>
Anoxie périnatale (oui) - n(%)	14(4)	6(4)	8(3)	0.82
Sexe du nouveau-né – n(%)				
Garçon	199(50)	65(45)	134(53)	0.14
Fille	196(50)	79(55)	117(4)	
Score Apgar				
1 min	7.84±2.59	7.75±2.66	7.89±2.56	0.60
5 min	8.74±1.95	8.75±1.96	8.73±1.95	0.93
10 min	9.10±1.73	9.16±1.62	9.06±1.79	0.58
<b>PH artériel</b>	7.28±0.09	7.26±0.09	7.28±0.09	<b>0.03</b>
Réa. néonatale (oui) - n(%)	209(53)	81(56)	128(52)	0.37
Ventilation – n (%)				
AA	57(14)	19(13)	38(15)	0.68
VNI	205(52)	74(51)	131(52)	
VI	133(34)	51(35)	82(33)	
Surfactant (oui) - n(%)	251(64)	93(65)	158(63)	0.83
Alimentation (oui) - n(%)				
Allaitement maternel	269(68)	52(36)	68(27)	0.09
Artificiel	120(30)	90(63)	79(31)	
Mixte	2(1)	0(0)	2(1)	

\*moyenne et écart type; n(%) : nombre et pourcentage; IMC : indice de masse corporelle; Oui\*: référence; g : gramme; AA :

Air ambiant ; VNI : Ventilation non invasive; VI: Ventilation invasive; Score d'Apgar : Coloration, Fréquence cardiaque, Tonus musculaire, Réactivité, Respiration ; un test de Student (variance égale) ou un test t de Welch-Satterthwaite (variance inégale) a été utilisé pour analyser les variables quantitatives, un test Mantel-Haenszel Chi-Square a été utilisé pour analyser les variables qualitatives et le test exact de Fisher a été utilisé lorsque les tailles d'échantillon étaient petites ( $<5$ ). NS; non significatif ( $p>0.05$ ).

**Tableau 3 :** Morbidité à 40 SA chez les nouveau-nés en fonction du type de prématurité (fœtale vs spontanée ou induite maternelle)

Manifestations cliniques		Total	Prématurité fœtale induite	Prématurité autre	p value
		(N=395)	(N=144)	(N=251)	
HIV (oui) - n(%)		88(22)	28(19)	60(24)	0.28
Grade HIV (oui) - n(%)					0.54
	non	306(77)	116(81)	190(76)	
	I	30(8)	8(6)	22(9)	
	II	22(6)	9(6)	13(5)	
	III	14(4)	3(2)	11(4)	
	IV	22(6)	8(6)	14(6)	
<b>Entéropathie (oui) - n(%)</b>		81(21)	38(26)	43(17)	<b>0.04</b>
Grade ECUN (oui) - n(%)					0.42
	non	321(81)	111(77)	210(84)	
	I	50(13)	24(17)	26(10)	
	II	5(1)	2(1)	3(1)	
	III	6(2)	3(2)	3(1)	
	IV	12(3)	4(3)	8(3)	
Hémorragie pulmonaire (oui) - n(%)		14(4)	8(6)	6(2)	0.18
MMH (oui) - n(%)		208(53)	77(53)	131(52)	0.89
DBP (oui) - n(%)		49(12)	14(10)	35(14)	0.29
Canal artériel (oui) - n(%)		79(20)	29(20)	50(20)	0.99
INBP (oui) - n(%)		290(73)	98(68)	192(76)	0.11
<b>Ictère (oui) - n(%)</b>		293(74)	98(68)	195(78)	<b>0.03</b>

n(%) : nombre et pourcentage; IMC : indice de masse corporelle; Oui\*: référence; MMH : Maladie des membranes hyalines; HELLP : Hemolysis (hémolyse), elevated liver enzymes (augmentation des enzymes hépatiques), low platelets count (numération plaquettaire diminuée); RPM : Rupture prématurée des membranes; RCIU : Retard de croissance intra-utérin;

TIU : Transfert in utéro; PAG : Petit poids pour l'âge gestationnel; IMBP : Infections maternofoetales bactériennes précoces; DPM : Décompensation de pathologie maternelle; OH : Exogénose; ECUN : Entéropathie ulcéro-nécrosante; HIV :

Hémorragie intra-ventriculaire; PP : Placenta praevia; ARCF : Anomalie du rythme cardiaque fœtal; HRP : Hématome rétro placentaire; PIB : Placenta inséré bas; PE : Prééclampsie ; un test de Student (variance égale) ou un test t de Welch-Satterthwaite (variance inégale) a été utilisé pour analyser les variables quantitatives, un test Mantel-Haenszel Chi-Square a été utilisé pour analyser les variables qualitatives et le test exact de Fisher a été utilisé lorsque les tailles d'échantillon étaient petites (<5). NS; non significatif (p>0.05).

**Tableau 4 : Facteurs prédictifs de survie à 12 mois des nouveau-nés prématurés (n=395)**

Variables	Modèle multivarié	
	HR [IC95%]	p value
<b>Facteurs obstétricaux</b>		
Âge maternel (année)	1.03 [0.97 - 1.10]	NS
<b>Emploi pénible (oui)*</b>	<b>8.90 [1.55 - 51.01]</b>	<b>0.01</b>
Délai court /2 grossesses (oui)*	3.92 [0.56 - 27.50]	NS
Complications obstétricales		
Métrorragie (oui)*	0.56 [0.17 - 1.78]	NS
TIU (oui)	0.60 [0.22 - 1.64]	NS
Type de prématurité (oui)*		
Spontanée ou maternelle induite	1*	NS
Induite fœtale	0.90 [0.33 - 2.49]	
Sulfate de magnésium (oui)*	0.94 [0.43 - 2.07]	NS
<b>Facteurs néonataux</b>		
<b>Poids de naissance (g)</b>		
>1100	1*	
600-1100	9.64 [1.71 - 54.3]	<b>0.001</b>
<600	44.1 [4.99 - 390]	
Age gestationnelle (SA)		
>31	1*	-
27 - 31	0.87 [0.10 - 7.52]	NS
<27	1.33 [0.11 - 15.9]	NS
Score Apgar 10 min		
Normal	1*	
Modéré	0.93 [0.32 - 2.74]	NS
Sévère	0.99 [0.42 - 2.33]	
<b>Ventilation invasive (oui)*</b>	<b>15.0 [3.13 - 71.4]</b>	<b>0.0006</b>
Surfactant (oui)*	0.92 [0.14 - 6.05]	NS
Grade ECUN (oui)*		
non	1*	NS
Modéré	1.04 [0.11 - 9.66]	

	Sévère	1.90 [0.24 - 15.35]	
Grade HIV (oui)*	non	1*	
	Modéré	0.41 [0.12 - 1.37]	NS
	Sévère	1.56 [0.62 - 3.96]	

### Complications néonatales

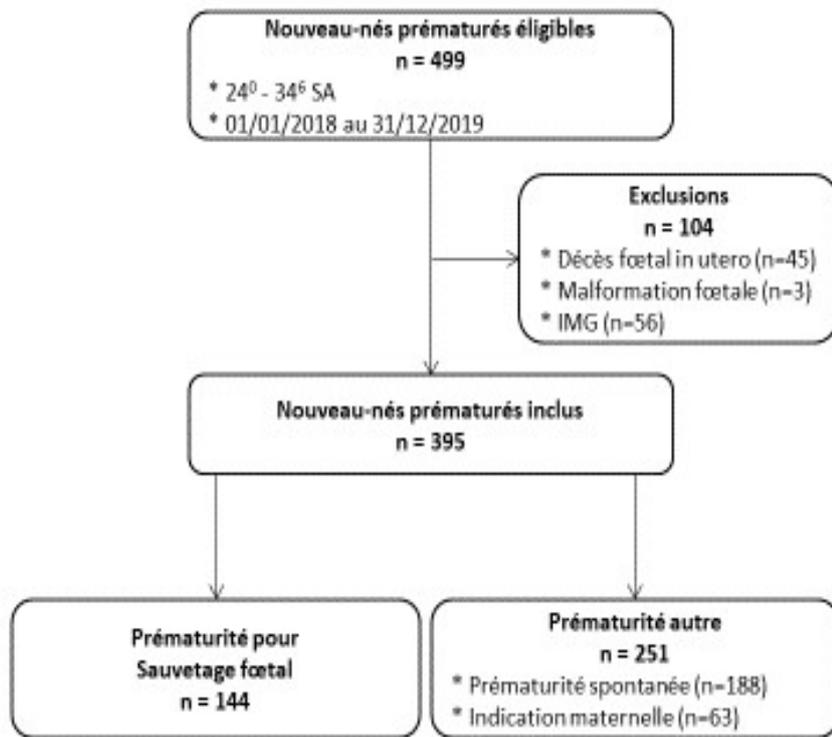
Ictère (oui)*		0.53 [0.23 - 1.21]	0.13
MMH (oui)*		0.58 [0.22 - 1.54]	NS
Hémorragie pulmonaire (oui)*		1.22 [0.41 - 3.61]	NS
IMBP (oui)*		1.62 [0.29 - 9.15]	NS
Canal artériel (oui)		0.84 [0.35 - 2.02]	NS
Entéropathie (oui)		1.65 [0.60 - 4.52]	NS
ARCF (oui)		0.59 [0.07 - 4.89]	NS

1 \* ou oui\* indique la catégorie de référence ; SA : semaine d'aménorrhée. HR : Hazard ratio ou rapport de risque ; IC : intervalle de confiance ; NS : non significatif ( $p > 0,05$ ); HIV Grade, modérée I et II, sévère III et IV; ECUN Grade, modéré I et II, sévère III et IV; IMC : Indice de masse corporelle; HELLP : Hemolysis (hémolyse), elevated liver enzymes (augmentation des enzymes hépatiques), low platelets count (numération plaquettaire diminuée) ; RPM : Rupture prématurée des membranes; RCIU : Retard de croissance intra-utérin; TIU : Transfert in utéro; IMBP : Infections maternofoetales bactériennes précoces; DPM, Décompensation de pathologie maternelle; OH : Exogénose; ECUN : Entérocolite ulcéro-nécrosante; HIV : Hémorragie intra-ventriculaire; PP :

Placenta praevia; ARCF : Anomalie du rythme cardiaque fœtal; HRP : Hématome rétro placentaire; PIB : Placenta inséré bas; PE : Prééclampsie; VI: Vventilation invasive; Apgar : Coloration, Fréquence cardiaque, Tonus musculaire, Réactivité, Respiration; Score d'Apgar, normal [7 – 10], modéré [3 – 6], sévère [0 – 2], Survie = date de l'accouchement - date de point. Un modèle de risques proportionnels de Cox a été utilisé pour estimer les ratios de risque (HR) de décès en fonction du type de prématurité (fœtale vs spontanée et maternelle induite) après ajustement sur l'âge maternel et les facteurs de risque avec un  $p < 0.15$  dans l'analyse univariée. L'hypothèse du rapport des risques proportionnels a été testée sur la base des résidus de Schoenfeld.

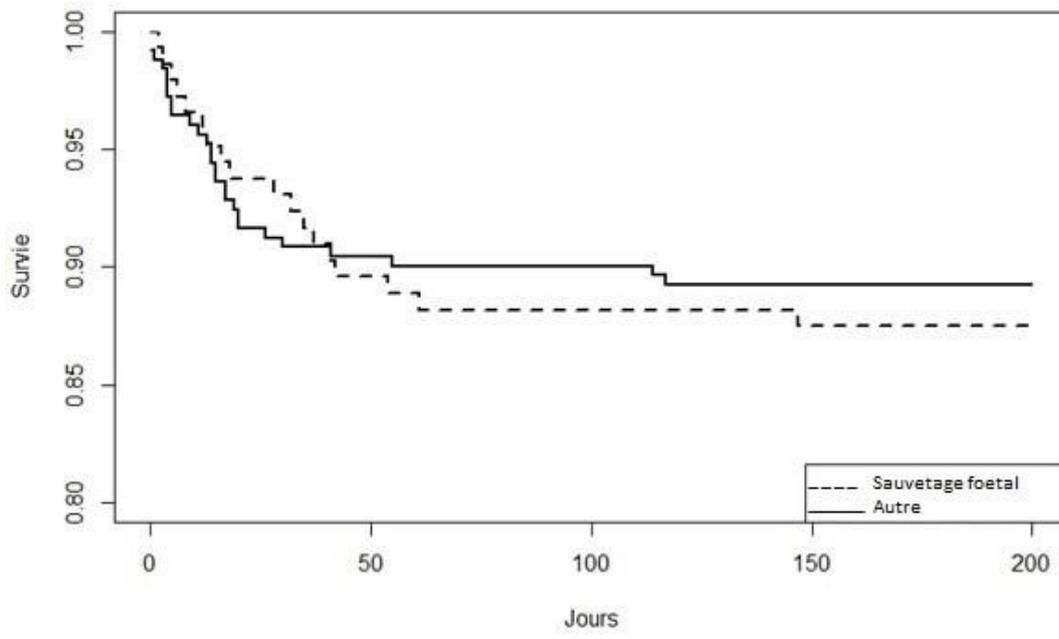
## FIGURES

**Figure 1 :** Diagramme de flux des patients nouveau-nés prématurés au CHU d'Amiens entre 2018 et 2019

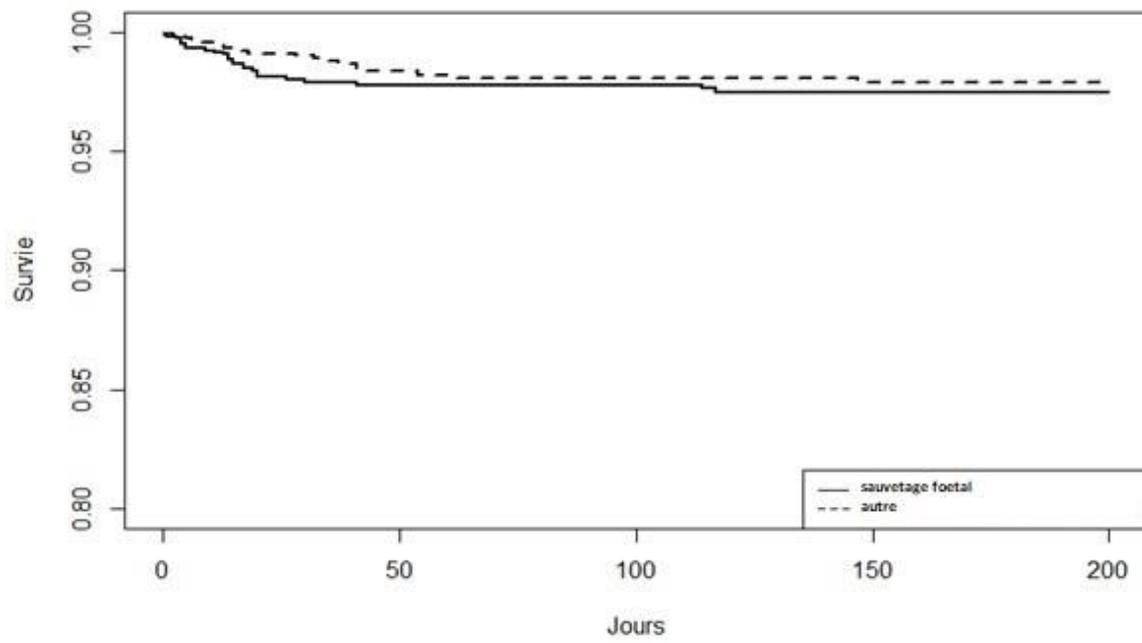


**Figure 2 :** Courbe de survie de Kaplan-Meier des nouveau-nés à 12 mois en fonction du type de prématurité (sauvetage fœtal vs autre). A/ Modèle univarié ( $p=0.50$ ). B/ Modèle de Cox multivarié ( $p=0.74$ ).

A/



B/



# BIBLIOGRAPHIE

1. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. Épidémiologie de la prématurité : prévalence, évolution, devenir des enfants. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* oct 2015;44(8):723-31.
2. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Preterm Birth 1 Epidemiology and causes of preterm birth. 2008;371:10.
3. Sentilhes L, Sénat M-V, Ancel P-Y, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;210:217-24.
4. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 2012;41(2):151-66.
5. 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.* 2015;169(3):230.
6. EPIPAGE 2 Writing Group, Ancel P-Y, Goffinet F. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr.* 2014;14(1):97.
7. Larroque B. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(2):139F - 144.
8. Berrington JE, Hearn RI, Bythell M, Wright C, Embleton ND. Deaths in Preterm Infants: Changing Pathology Over 2 Decades. *J Pediatr.* janv 2012;160(1):49-53.e1.
9. Kramer MS. The Contribution of Mild and Moderate Preterm Birth to Infant Mortality. *JAMA.* 2000;284(7):843.
10. Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(7):968-75.
11. Medley N, Poljak B, Mammarella S, Alfirevic Z. Clinical guidelines for prevention and management of preterm birth: a systematic review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2018;125(11):1361-9.
12. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Makrides M, McIntyre S, Badawi N, et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev.* 2017; doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012077.pub2 (accessed 1 juill 2020)

13. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev. 2017; doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004454.pub3 (accessed 1 juill 2020)
14. Kimberlin DF, Hauth JC, Owen J, Bottoms SF, Iams JD, Mercer BM, et al. Indicated versus spontaneous preterm delivery: An evaluation of neonatal morbidity among infants weighing  $\leq 1000$  grams at birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(3):683-9.
15. Ananth CV, Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006;19(12):773-82.
16. Morken N-H, Kallen K, Hagberg H, Jacobsson B. Preterm birth in Sweden 1973-2001: Rate, subgroups, and effect of changing patterns in multiple births, maternal age, and smoking. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(6):558-65.
17. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in Preterm Birth and Perinatal Mortality Among Singletons: United States, 1989 Through 2000: *Obstet Gynecol*. 2005;105(5, Part 1):1084-91.
18. Moutquin J. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2003;110:30-3.
19. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine Infection and Preterm Delivery. Epstein FH, éditeur. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1500-7.
20. Lisonkova S, Hutcheon JA, Joseph K. Temporal trends in neonatal outcomes following iatrogenic preterm delivery. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11(1):39.
21. Wang M, Kuper S, Steele R, Sievert R, Tita A, Harper L. Outcomes of Medically Indicated Preterm Births Differ by Indication. *Am J Perinatol*. 2018;35(08):758-63.
22. Botet F, Figueras J, Carbonell-Estrany X, Arca G, the Castrillo Study Group. Effect of maternal clinical chorioamnionitis on neonatal morbidity in very-low birthweight infants: a case-control study. *J Perinat Med*. 2010;38(3). 38(3):269-273.
23. Rouse DJ, Spong CY, Alexander JM, Malone FD, O'Sullivan MJ, Roberts JM. A Randomized, Controlled Trial of Magnesium Sulfate for the Prevention of Cerebral Palsy. *N Engl J Med*. 2008;11.
24. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-34.
25. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria.

26. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. 2001;163:7.
27. Morken N-H, Källén K, Jacobsson B. Outcomes of preterm children according to type of delivery onset: a nationwide population-based study. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007;21(5):458-64.
28. Bastek J, Srinivas S, Sammel M, Elovitz M. Do Neonatal Outcomes Differ Depending on the Cause of Preterm Birth? A Comparison between Spontaneous Birth and Iatrogenic Delivery for Preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2010;27(02):163-9.
29. Pinto S, Malheiro MF, Vaz A, Rodrigues T, Montenegro N, Guimarães H. Neonatal outcome in preterm deliveries before 34-week gestation – the influence of the mechanism of labor onset. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(21):3655-61.
30. Fritz T, Källén K, Maršál K, Jacobsson B. Outcome of extremely preterm infants after iatrogenic or spontaneous birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(11):1388-95.
31. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr.* 2017;17(1):105.
32. Markel TA, Crisostomo PR, Wairiuko GM, Pitcher J, Tsai BM, Meldrum DR. Cytokines in necrotizing enterocolitis: *Shock.* 2006;25(4):329-37.
33. Tourneux P, Mayhoub F, Haraux E, Deguines C, Berton T, Lestremeau F, et al. Cohorte MecoExpo : utilisation du méconium pour estimer l'exposition in utero aux pesticides des nouveau-nés en Picardie. *Rev Médecine Périnatale.* 2014;6(2):122-33.
34. Philip RK, Purtill H, Reidy E, Daly M, Imcha M, McGrath D, et al. Reduction in preterm births during the COVID-19 lockdown in Ireland: a natural experiment allowing analysis of data from the prior two decades. *Pediatrics;* 2020.  
<http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.03.20121442> (accessed 1 juill 2020)
35. Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2016;175(12):1933-42.
36. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;316(6):611.
37. Herting E, Härtel C, Göpel W. Less invasive surfactant administration (LISA): chances and limitations. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2019;104(6):F655-9.

38. Taux de natalité et âge moyen de la mère à la naissance en 2019, et nombre de naissances en 2018 Insee. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2012761> (accessed 21 août 2020)
39. Merviel P, Cabry R, Chardon K, Haraux E, Scheffler F, Mansouri N, et al. Impact of oocytes with CLCG on ICSI outcomes and their potential relation to pesticide exposure. *J Ovarian Res.* 2017;10(1):42.
40. Wheeler S, Maxson P, Truong T, Swamy G. Psychosocial Stress and Preterm Birth: The Impact of Parity and Race. *Matern Child Health J.* 2018;22(10):1430-5.

## ANNEXES

### **I. HISTORIQUE**

Depuis longtemps, se pose le problème de la prématurité. En effet, environ 400 ans avant J.-C., Hippocrate (460-377 av. J.-C.) constatait que peu d'enfants nés avant 7 mois pouvaient survivre et que le pronostic vital d'un nouveau-né s'améliorait au fur et à mesure que sa naissance approchait les neuf mois de grossesse. On dénote également une croyance gréco-latine évoquant le fait que les fœtus de 7 mois avaient un taux de survie plus grand que les fœtus de 8 mois, croyance persistante jusqu'au XVIIIe siècle.

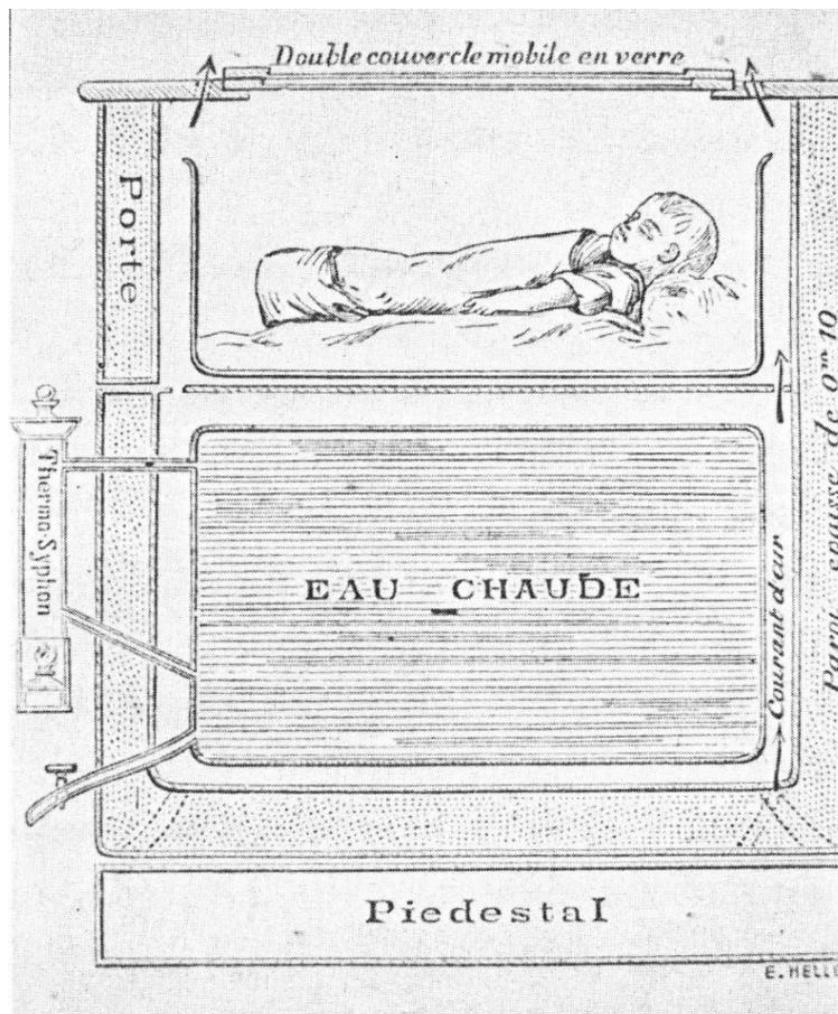
Pendant des siècles, la néonatalogie ne constituait pas une véritable spécialité médicale, la qualité d'êtres vivants n'ayant été accordée aux nouveaux nés que récemment. Il a donc fallu attendre le XIXème siècle pour la voir se développer. En 1870, la guerre franco-prussienne ayant décimé une partie de la population française, les médecins ont cherché à diminuer la mortalité infantile pour augmenter la population. Ainsi, Granger, élève de Pasteur, est en 1879 le plus ancien pédiatre connu actuellement. Se développent alors les premières couveuses, de simples caisses de bois isolant l'enfant. Le concept est né des docteurs Tarnier et Budin, célèbres obstétriciens, afin de pallier l'incapacité des prématurés de garder leur chaleur, s'inspirant d'une méthode utilisée pour des incubateurs à œufs de poulets.

C'est ce même Dr Tarnier qui posera les bases de la réanimation néonatale. Pour permettre la diminution du risque infectieux, des règles d'hygiène se mettent en place tel que le lavage des mains ou la réfrigération du lait. Ces nouvelles règles permettent une amélioration de la survie néonatale. En effet, grâce aux couveuses, la mortalité des nouveaunés de moins de 2kg passe de 66% à 38% entre 1879 et 1882. On encourage alors les mères à allaiter.

Puis, la prématurité devient un véritable sujet d'intérêt, si bien qu'en 1901, le Dr Couney inaugure des expositions durant lesquelles les nouveau-nés prématurés sont présentés. Cependant, par rigueur dans l'application des règles d'hygiène, le nouveau-né se retrouve séparé de ses parents durant plusieurs semaines. Ce ne sera qu'en 1970 que les parents pourront de nouveau visiter leur nouveau-né dans les pouponnières. L'intubation des nouveau-nés se développe en 1928 permettant une aide respiratoire efficace, puis en 1940, une forte concentration en oxygène est largement utilisée chez les prématurés, jusqu'en 1950 où l'on constatera que la haute teneur en oxygène induira des atteintes visuelles au dépend d'une baisse de la mortalité.

Avec le développement des traitements tel que les antibiotiques et des techniques permettant l'augmentation de la survie, de nouvelles pathologies liées à la prématurité se développent. Ainsi, en 1964, on découvre l'entérocolite nécrosante et en 1967 la dysplasie broncho-pulmonaire.

Ce n'est qu'en 1975 que la néonatalogie devient une spécialité reconnue par le comité de pédiatrie américain.



## II. PHYSIOPATHOLOGIE

### 1) Infection intra-utérine

La prématurité spontanée correspond environ à 70% des accouchements prématurés, dont 30% font suite à une rupture prématurée des membranes. L'infection intra-utérine est responsable de 25 à 40% des accouchements prématurés, chiffres probablement sous-estimés du fait de la difficulté de mettre en évidence des bactéries au niveau de l'espace choriocavité et des limites de cultures conventionnelles.

La voie privilégiée de l'infection est une voie ascendante, par ascension des germes vaginaux via le col de l'utérus. Cette hypothèse est démontrée par le fait que les bactéries retrouvées dans les infections néonatales sont identiques à celles au niveau vaginal.

Histologiquement, les signes de chorioamniotites sont plus sévères au niveau de la zone de rupture en cas de rupture prématurée des membranes.

La voie hématogène est également décrite, par dissémination des bactéries à travers le placenta, telles que pour les infections à *Listeria monocytogenes* ou les infections parodontales.

La présence anormale de micro-organismes dans le liquide amniotique entraîne un processus inflammatoire responsable de la mise en activation de mécanismes impliqués dans la mise en travail.

Deux processus peuvent être responsables des conséquences de l'infection intra-utérine : la prolifération bactérienne ainsi que la production d'endotoxines pouvant induire une réponse inflammatoire maternelle et/ou fœtale.

L'implication de l'IL6 dans l'accouchement prématuré est la plus documentée. Le dosage de l'IL-6, sur sang de cordon ou dans les 12 premières heures de vie est possible étant donné son élévation précoce. Il permet, associé à la CRP dont l'élévation est plus tardive, le diagnostic de l'infection mais n'est pas réalisé en pratique.

### 2) Autres causes

Parmi les autres étiologies de l'accouchement prématuré, l'hémorragie déciduale et les maladies vasculaires peuvent être à l'origine de la mise en travail avant terme, chez des patientes présentant la plupart du temps des métrorragies, secondaires à une anomalie d'hémostase au niveau déciduale. La matrice extra-cellulaire des membranes chorioamniotiques est altérée par la thrombine produite par l'hémorragie déciduale. Cette dernière stimule également la

contractilité myométriale, l'ensemble prédisposant à la rupture. Des lésions ischémiques placentaires ont également été retrouvées chez 30% des patientes ayant accouché prématurément, pouvant indiquer une probable hypo-perfusion placentaire.

Dans la mise en travail spontanée, l'ADN fœtale libre circulant (ADNflc) dans le sang maternel peut être un marqueur de début du travail. Présent dans le plasma maternel à partir de 7 SA environ, il augmente tout au long de la grossesse. A la différence de l'ADN libre circulant adulte, il est hypométhylé et se fixe aux récepteurs Toll-like receptors -9 impliqués dans l'activation de la réponse inflammatoire. Ainsi, des concentrations élevées d'ADNflc en milieu de grossesse est un facteur de risque d'accouchement prématuré. Ce nouveau concept du rôle de l'ADNflc comme potentiel signal de déclenchement du travail est d'autant plus fascinant qu'il met en lien le fœtus, le placenta et la mère.

### III. CLASSIFICATIONS

#### 1) Stades d'ECUN selon la classification de Bell.

Stade	Signes cliniques, biologiques et radiographiques
<b>Stade 1a</b> («pré-entérite»)	Signes généraux : enfant «fatigué», bradycardies, apnées, instabilité thermique Signes digestifs : résidus, vomissements, distension abdominale ASP : normal ou simple dilatation anses
<b>Stade 1b</b>	Signes généraux : idem Signes digestifs : idem + Rectorragies ASP : idem 1a
<b>Stade 2a</b>	Signes généraux : idem 1b Signes digestifs : idem 1b + absence de bruits intestinaux ASP : distension des anses, iléus, pneumatose
<b>Stade 2b</b>	Signes généraux : idem + acidose et thrombopénie modérées Signes digestifs : distension abdominale marquée, paroi inflammatoire ASP : idem 2a + pneumatose portale
<b>Stade 3a</b>	Signes généraux : idem 2b + Choc, apnées-bradycardies sévères, acidose mixte sévère, CIVD Signes digestifs : idem 2b + signes de péritonite, distension abdominale majeure ASP : idem 2b + ascite
<b>Stade 3b</b>	Signes généraux : idem 3a Signes digestifs : idem 3a ASP : idem 2b + Pneumopéritoine

#### 2) Stades d'hémorragie intra-ventriculaire selon la classification de Papile

L'hémorragie intraventriculaire est une hémorragie de la zone germinative sousépendymaire. On distingue quatre grades :

- Le grade I : hémorragie limitée à la zone sous-épendymaire
- Le grade II : extension dans les cavités ventriculaires, après rupture de l'épendyme
- Le grade III : extension dans les cavités ventriculaires, après rupture de l'épendyme + distension du système ventriculaire
- Le grade IV : hémorragie associée à un ramollissement ischémique périventriculaire par congestion des veines péri-ventriculaires

#### **IV. DOCUMENTS**

- 1) Attestation d'engagement à la méthodologie (supprimé)
- 2) Note d'information et de non-opposition

## NOTE D'INFORMATION POUR LE PARTICIPANT

### COMPARAISON DE L'ETAT NEONATAL SELON LE TYPE DE PREMATURITE

*ETneoPREM*

Version n°1 du 25/10/2018

**Promoteur de l'étude : Centre hospitalier universitaire Amiens-Picardie représentée par [REDACTED]**  
Rond-point du Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens

Madame, Monsieur,

Nous vous proposons de participer à une étude de recherche scientifique basée sur vos données cliniques rétrospectives portant sur les conséquences de la prématurité de type vasculaire et infectieux. Cette lettre d'information vous détaille en quoi consiste cette étude.

#### **But de l'étude**

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'état néonatal selon le type de prématurité. Les personnes concernées par l'étude sont toutes les patientes adultes ayant accouchées avant 34 semaines d'aménorrhées absolues, affiliées à un régime de sécurité sociale (bénéficiaires ou ayant droit).

#### **Bénéfice(s) attendus**

Ce projet permettra d'apporter des connaissances nouvelles sur les conséquences de la prématurité induite pour sauvetage fœtale et d'éclairer les professionnels de santé, les patients et leur entourage sur les facteurs ayant une influence sur cette prématurité. Ce projet permettra également de mieux apprécier l'impact des décisions obstétricales sur le devenir néonatal.

#### **Déroulement de la recherche :**

Des données cliniques seront recueillies à l'aide du logiciel informatique du service gynécologique obstétrique du CHU d'Amiens (DxCare), dans lequel sont stockées vos données et les données de votre nouveau-né.

Après avoir eu vos coordonnées sur votre dossier informatisé, nous vous adressons cette lettre d'information et formulaire de non-opposition en 3 exemplaires accompagnés et d'une enveloppe pré-timbrée de renvoi.

Cette lettre d'information doit être signée par vous ou par une de vos personnes de confiance en cas d'impossibilité de signer vous-même. Ensuite, **deux exemplaires doivent nous être retournés dans l'enveloppe pré-timbrée**. Les données ne seront ni informatisées ni publiées avant de recevoir votre note d'information signée.

Vous pourrez nous informer de votre décision dans le formulaire de recherche de non-opposition ci-après. Votre participation à cette étude sera renseignée dans votre dossier médical.

#### **Traitement des données et droits d'accès :**

Vos données individuelles nécessaires à l'étude, seront anonymisées et codifiées. Les données seront retranscrites dans une base de données qui sera transmise et traitée par informatique par le service de gynécologie obstétrique afin d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif qui vous a été présenté. Sous cette forme, elles peuvent aussi être transmises aux autorités de santé françaises. Elles seront ensuite transmises au promoteur (CHU Amiens) représenté par M [REDACTED] (Rond-point du Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens).

D'autre part, le représentant du promoteur ou celui des autorités de Santé, tenu au secret professionnel, peut avoir accès à votre dossier pour contrôle de conformité.

Enfin, les résultats obtenus dans le cadre de cette recherche pourront être utilisés à des fins scientifiques (publications dans un travail de thèse, présentations lors de colloques scientifiques, publications dans des revues scientifiques).

#### **Encadrement de la recherche :**

Cette recherche est une étude non interventionnelle impliquant la personne humaine, des dispositions prévues par la Loi Jardé n° 2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine ont été prises.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique et aux libertés, le fichier est conforme à la méthodologie de référence n°4 de la CNIL (MR004).

### **Quels sont vos droits ?**

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique et aux libertés et à l'application du règlement général sur la protection des données, vous disposez :

- D'un droit d'accès que vous pouvez exercer à tout moment auprès du professionnel de santé qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui, seul, connaît votre identité ;
- D'un droit de rectification que vous pouvez exercer auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche ;
- D'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées et traitées dans le cadre de cette recherche ;
- D'un droit de réclamation auprès des autorités de contrôle françaises : la CNIL ;
- D'un droit à la limitation, que vous ne pourrez cependant pas exercer une fois l'analyse statistique des données de l'étude effectuée.

Cependant pour éviter la mise en péril de la recherche, vous ne pourrez pas exercer votre droit à l'effacement de vos données.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique.

Les données récoltées et traitées dans le cadre de cette étude seront archivées 15 ans par le médecin responsable de l'étude et la structure ayant analysé les données.

Votre participation est entièrement libre, et si vous refusez de participer, vos relations avec l'équipe soignante ne seront pas altérées et cela n'aura pas d'impact sur votre prise en charge habituel. Pour tout arrêt de participation sans retrait de consentement, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées.

Lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenu informé(e) personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez.

S'agissant d'une étude non interventionnelle, votre non-opposition de participation à l'étude vous est demandée par écrit. Après avoir lu ce document d'information, n'hésitez pas à poser à la personne qui vous a présenté l'étude toutes les questions que vous désirez.

À tout moment, vous pourrez choisir d'interrompre cette étude et de la quitter librement sans avoir à en préciser les raisons, sans compromettre la qualité des soins qui vous seront prodigués.

Prenez le temps de lire et comprendre ces informations afin de réfléchir à votre participation. Vous pourrez également demander des informations complémentaires aux responsables de cette étude :

[REDACTED]  
**Sage-femme**  
**Service de gynécologie obstétrique**  
**Rond-point du Professeur Christian Cabrol, 80000 Amiens**  
**Tél : [REDACTED]**

Nous garantissons que toutes les données médicales vous concernant, ainsi que celles relatives à vos habitudes de vie resteront strictement confidentielles.

Toutes les informations que vous pourriez souhaiter obtenir ultérieurement concernant cette recherche vous seront communiquées par les investigateurs si vous le souhaitez.

RECHERCHE DE NON-OPPOSITION DU PARTICIPANT

COMPARAISON DE L'ETAT NEONATAL SELON LE TYPE DE PREMATURETE

ETneoPREM

Si vous êtes en capacité de signer :

**Personne ayant reçu l'information :**

NOM, Prénom : .....

*Cochez une des cases ci-dessous :*

Concernant votre participation à l'étude :

- J'atteste ne pas m'opposer à ma participation dans l'étude
- J'atteste m'opposer à ma participation dans l'étude

Le (JJ/MM/AAAA) : ...../...../.....

Signature :

En cas d'impossibilité de signature, tournez la page 

**En cas d'impossibilité de signature de la personne :**

Je soussigné(e), NOM : ..... Prénom : ..... agissant en tant que parent et/ou  
personne de confiance de M/Mme (NOM, Prénom) ..... atteste qu'il/elle :

Cochez une des cases ci-dessous :

**Concernant sa participation à l'étude :**

- Ne s'oppose pas à une participation dans l'étude
- S'oppose à une participation dans l'étude

Le (JJ/MM/AAAA) : ...../...../.....

Signature :

4) Soumission de l'article

Rechercher dans les marque-p...

- Barre personnelle
- Menu des marque-pages
- Autres marque-pages

Soumissions en cours de traitement de l'auteur Pierre Tourneux, M.D., Ph.D.

Page: 1 sur 1 (1 soumissions au total)

Afficher 10 résultats par page.

Action	Numéro du manuscrit	Titre	Date initiale de remise	Date d'état	État d'avancement
Afficher l'article Envoyer un e-mail		Intervention obstétricale pour sauvetage fœtal : impact sur la mortalité et la morbidité postnatales	24/08/2020	24/08/2020	Submitted to Journal

Page: 1 sur 1 (1 soumissions au total)

Afficher 10 résultats par page.

<< Menu principal Auteur

Si le nouveau-né savait ce qui l'attend, il retournerait aussitôt dans le ventre de sa mère.

*Sahar Khalifa*