



HAL
open science

Association entre sédation/analgésie continue lors de la ventilation mécanique précoce et devenir neurodéveloppemental à 2 ans d'âge corrigé chez les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA : résultats de l'étude Epipage 2

Marie-Amélie de Tristan

► **To cite this version:**

Marie-Amélie de Tristan. Association entre sédation/analgésie continue lors de la ventilation mécanique précoce et devenir neurodéveloppemental à 2 ans d'âge corrigé chez les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA : résultats de l'étude Epipage 2. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03440902

HAL Id: dumas-03440902

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03440902>

Submitted on 22 Nov 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'État de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2 - L 335.10

UNIVERSITÉ DE PARIS

Faculté de Santé

UFR de Médecine

Année 2020

N° 20

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 02 Mars 2020

Par

Marie Amélie De TRISTAN

**Association entre sédation/analgésie continue lors de la ventilation
mécanique précoce et devenir neurodéveloppemental à 2 ans d'âge
corrigé chez les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA : résultats
de l'étude Epipage 2**

Dirigée par M. le Professeur Xavier Durrmeyer

JURY

Mme la Professeure Laurence Foix-L'Hélias

M. le Professeur Xavier Durrmeyer

M. le Professeur Pascal Boileau

M. le Professeur Pierre Yves Ancel

Mme la Docteure Florence Campeotto

Présidente

Directeur

Membre du jury

Membre du jury

Membre du jury

Dédicace : à Alphonse, un jour peut être tu liras cette thèse, qui comme toi est un peu mon bébé.

Remerciements

Merci en premier lieu au Professeur Durrmeyer. Merci pour ton soutien, ta patience et de m'avoir initiée à l'épidémiologie.

Merci aux membres du jury :

Merci au Professeur Foix L'Helias, pour votre confiance, votre soutien et votre disponibilité en toutes circonstances.

Merci au Professeur Ancel, pour son accueil si chaleureux dans l'équipe EPOPE. Merci pour votre écoute aux différentes étapes de ce projet et pour vos précieux conseils.

Merci au Professeur Boileau d'avoir accepté de faire partie de ce jury.

Merci à Florence Campeotto, d'avoir été un modèle, un coup de foudre médical.

Merci à Laetitia Marchand, tu as été d'une présence sans faille tout au long de ce projet. Répondant à toutes mes questions et tous mes mails même tardifs. Je ne pourrai jamais assez te remercier. Sans toi, ce projet ne serait pas.

Merci à toute l'équipe EPOPE, qui m'a accueillie avec tant de gentillesse, de disponibilité et surtout qui m'a initiée à la pratique du yoga. Namaste.

Merci à Héloïse Torchin pour le temps gagné sur les variables.

Merci à Mathilde Letouzey, de m'avoir supportée dans un espace restreint et clos, de m'avoir regardée perdre mon calme sans perdre le tien, et surtout pour toutes ces discussions interminables autour de la bouilloire.

Merci à ma famille, qui même de loin, m'a soutenue et a suivi toutes les étapes de cette folle aventure.

Merci à mes parents qui ont supporté toutes mes sautes d'humeur pendant les années de concours et les instants de panique.

Merci à mon frère et ma sœur et leurs moitiés, pour ces coups de fil interminables, cette présence et ces conseils devant des décisions d'adulte. Je serai à jamais la petite dernière.

Merci à mes neveux et nièces, me servant parfois de cobayes et surtout d'être parfois sources de beaucoup de bon sens et d'expérience par procuration.

Merci à Héloïse, Hélène, Fanny, Mathilde, Ferreol, Nicolas, Marie, Victoire, Eleonore, Max, Simon qui comprendront, et dont l'amitié est indescriptible en mots et grâce à qui j'ai fait évoluer tant de mes opinions arrêtées.

Merci à Ines, Fred, Alexia, Zoé, ces moldus fidèles aux postes qui, même au-delà des mers et des océans sont toujours présents avec leur lot de surprises.

Merci à Tiphaine et Louis, pour leur présence, leurs conseils toujours avisés sur le fonctionnement de l'administration universitaire.

Merci à chaque équipe de co-internes que j'ai pu croiser. C'est une relation si particulière et précieuse, Margaux, Victor, Domitille, Marion, Elodie, Francois Xavier, Maud, Justine, Claire, Gladys, Raphael, Emilie, Gaspard, Marion, Rémi, Alexandra et ceux que j'oublie.

Un merci particulier à Margaux, qui aura toujours une petite place particulière malgré son éloignement rémois.

Merci à Claudine, pour sa douceur, son sourire, qui m'a tant appris.

Merci aux chefs qui ont accepté de me prendre sous leur aile même quelques heures, Elise, Meryl, Anais, Elodie, Caroline, Fidelia, Anaïs, Zarah, Mathilde, Emeline, Fabrice, Claude, Gilles, Agnes, Muriel, Lorenzo, Camille, Taymme et tous ceux que j'oublie.

Merci au Centre Laennec et à ses fondateurs, sans qui je n'aurai pas fait la moindre fraction de ce chemin et grâce à qui j'essaie de tendre vers : « Être un bon médecin et un médecin bon ».

Enfin merci aux enfants, à leurs familles de toujours me donner l'envie de me dépasser, d'aller toujours plus loin. Merci pour leur bon sens même s'il est parfois déconcertant, la remise en question est la clef pour avancer.

Titre de la thèse en français

Association entre sédation/analgésie continue lors de la ventilation mécanique précoce et devenir neurodéveloppemental à 2 ans d'âge corrigé chez les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA : résultats de l'étude Epipage 2

Titre de la thèse en anglais

Consequences of Analgesia and/or Sedation in Intubated Infants on Neurodevelopmental Outcomes (CASIINO): results from the prospective Epipage 2 cohort study at age two

Résumé en français

Introduction : La ventilation mécanique est source de douleur mais la sédation/analgésie n'est pas systématique chez le nouveau-né par crainte d'une neurotoxicité à long terme (données animales) et par manque de données cliniques. **Objectif** : Evaluer l'association entre exposition postnatale précoce à une sédation/analgésie et neurodéveloppement à 2 ans chez les nouveau-nés prématurés, ventilés plus de 24 h, dans la cohorte Epipage 2. **Méthodes** : Nouveau-nés nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA), intubés avant H1, non extubés à H24. Exposition : traitement continu par morphine, sufentanil, fentanyl et/ou midazolam, initié dans la première semaine de vie et avant la première extubation. **Critères de jugement principaux** : survie à 2 ans et survie sans trouble moteur ou sensoriel modéré ou sévère à 2 ans. **Analyse** : score de propension (pondération inverse) et prise en compte de l'effet centre avec imputation multiple. **Résultats** : Parmi 981 enfants éligibles, 922 inclus : 450 traités et 472 non traités. La survie à 2 ans était significativement améliorée : 92,5% des traités et 87,9% des non traités, différence de risque 4.7 [95%CI 0.3; 9.1]. Pas de modification significative de la survie à 2 ans sans troubles moteurs ou sensoriels modérés ou sévères : 81% chez les traités, versus 76% chez les non-traités, différence de risque : 5,7% [95%CI -0,2; 11,6]). **Conclusion** : Une sédation/analgésie continue lors du premier épisode de ventilation mécanique de plus de 24h dans la première semaine de vie était associée à une amélioration de la survie à 2 ans sans modification de la survie sans troubles moteurs ou sensoriels modérés ou sévères chez les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA.

Résumé en anglais

Importance: Routine analgesia and/or sedation are currently not recommended for mechanically ventilated neonates, although mechanical ventilation causes pain and discomfort. **Objective:** To evaluate the association between exposure to analgesia and/or sedation and survival and sensorimotor outcomes at age 2 in ventilated premature infants. **Design:** Comparison of treated versus untreated infants from the French national Epipage 2 cohort using inverse propensity score weighting after multiple imputation. **Setting:** Sixty six neonatal intensive care units in France between March and December 2011. **Participants:** Premature infants born before 32 weeks of gestation intubated within 1 hour after birth, not extubated at 24 hours of life. **Exposure:** Continuous opioids and/or midazolam infusion started before seven days of life and before the first extubation. Untreated infants did not receive these treatments before first extubation or the first week of life, whichever came first. **Main outcomes and measures:** The primary outcomes were survival and survival without moderate or severe neuromotor or sensory impairment at age 2. Secondary outcomes included survival without major morbidity at discharge, cumulated duration of mechanical ventilation, duration of hospital stay and Ages and Stages Questionnaire scores at age 2. **Results:** Among 981 eligible infants, 922 were included (450 treated, 472 untreated; mean (SD) gestational age: 27.28 (1.95) weeks, mean birthweight: 1021 (315) g; 445 girls). At age 2, survival was significantly increased in the treated group (RD 4.7%; 95% CI, 0.3 to 9.1; P= .037) without any difference between treated and untreated infants for survival without moderate or severe neuromotor or sensory impairment (RD 5.3%; 95% CI -0.3 to 11.0; P= .063). **Conclusion and relevance:** Continuous analgesia and/or sedation in very premature infants during an initial episode of mechanical ventilation continued after 24 hours of age was associated with improved survival without any difference in survival without moderate or severe neuromotor or sensory impairment at two years, supporting the long-term safety of the studied treatments. These results advocate for wider use of analgesics and/or sedatives in this context.

Mots clés en français

Analgésie, sédation, nouveau-né, prématurité, douleur, neurodéveloppement, pondération par l'inverse du score de propension

Mots clés en anglais | Il est recommandé d'indiquer vos mots-clés en MESH. Pour toute aide à ce sujet prenez contact auprès de vos bibliothèques universitaires de médecine.

Analgesia, sedation, prematurity, infant, pain, neurodevelopment, inverse probability of treatment weighting

Table des matières

REMERCIEMENTS	3
INTRODUCTION.....	10
PARTIE 1 : CONTEXTE.....	11
CHAPITRE 1 : CONTEXTE DU PROJET	11
CHAPITRE 2 : DONNEES ANIMALES.....	11
CHAPITRE 3 : DONNEES HUMAINES	12
CHAPITRE 4 : DONNEES HUMAINES A LONG TERME	13
CHAPITRE 5 : RECOMMANDATIONS ACTUELLES	14
PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODES.....	15
CHAPITRE 1 : POPULATION	15
CHAPITRE 2 : EPIPAGE 2.....	15
CHAPITRE 3 : EXPOSITION.....	16
CHAPITRE 4 : CRITERES DE JUGEMENT PRINCIPAUX.....	16
CHAPITRE 5 : CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES.....	17
CHAPITRE 6 : SCORE DE PROPENSION.....	18
CHAPITRE 7 : ANALYSE PRINCIPALE.....	19
CHAPITRE 8 : ANALYSES DE SENSIBILITE ET EN SOUS-GROUPE	20
CHAPITRE 9 : IMPUTATION MULTIPLE.....	21
CHAPITRE 10 : ETHIQUE ET FINANCEMENT	21
PARTIE 3 : RESULTATS.....	22
CHAPITRE 1 : POPULATION	22
CHAPITRE 2 : CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL (TABLEAU 3).....	23
CHAPITRE 3 : CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES (TABLEAU 4).....	24
CHAPITRE 4 : ANALYSES EN SOUS-GROUPE	24
CHAPITRE 5 : ANALYSE DE SENSIBILITE.....	26
PARTIE 4 : DISCUSSION	27
CHAPITRE 1 : FORCES	28
CHAPITRE 2 : LIMITES	28
CONCLUSION.....	30
BIBLIOGRAPHIE	31
ANNEXE 1 : FIGURES ET TABLEAUX.....	35

ANNEXE 2 : CLASSIFICATIONS 49

ANNEXE 3 : ABREVIATIONS ET GLOSSAIRE 51



AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

Introduction

La médecine néonatale est devenue une vraie discipline à partir des années 50 (1). Avant cela, 85% des enfants nés avec un poids inférieur à 1,5kg mourraient (2), et les progrès ont été depuis permanents. Les points clefs des avancées en néonatalogie sont l'adaptation des systèmes de ventilation, dans les années 60, puis la corticothérapie anténatale maternelle pour favoriser la croissance pulmonaire dans les années 80 et l'avènement du surfactant exogène dans les années 90. Le taux de survie intra-hospitalière de ces enfants s'améliore (3) : 31,2% chez les nouveau-nés nés à 24 semaines d'aménorrhée (SA), 59,1% à 25SA, 75,3% à 26SA, 93,6% entre 27 et 31SA et 98,9% entre 32 et 34SA. Le devenir neurologique de ces enfants est au cœur des préoccupations des équipes.

Jusque dans les années 80, on pensait les nouveau-nés et en particulier les prématurés incapables de ressentir la douleur par immaturité de leur système nerveux. Depuis maintenant 30 ans, on sait que ces enfants ressentent la douleur, peut-être même plus intensément que les adultes. L'un des principes antiques de la médecine est *Primum non nocere*, aussi l'évaluation des conséquences à long terme de nos pratiques et en particulier des médicaments que l'on peut être amenés à utiliser fait partie des questions phares de la recherche biomédicale.

L'exposition à la douleur en période néonatale est très fréquente et les conséquences d'une douleur si précoce sont maintenant de plus en plus connues : trouble du comportement émotionnel avec des réactions accrues aux stimuli douloureux ultérieurs. Toutefois, les conséquences sur le neurodéveloppement d'une sédation/analgesie avec des molécules pourtant bien connues sont floues et les résultats sont contradictoires dans les essais.

Dans certains modèles animaux, une neurotoxicité en lien avec une analgesie/sédation néonatale est décrite. Cependant, l'extrapolation humaine de ces conclusions est discutable et fera l'objet d'une discussion ci-dessous.

C'est dans le contexte d'une contradiction entre confort des patients et peur des conséquences iatrogènes à long terme que ce projet est né. L'objectif est de dissiper une partie des peurs en étudiant les conséquences à moyen terme d'une analgesie/sédation précoce dans un contexte de ventilation mécanique chez d'anciens nouveau-nés prématurés nés avant 32 semaines d'aménorrhée sur la survie à 2 ans et la survie sans déficit sensorimoteur modéré ou sévère.

Partie 1 : contexte

Chapitre 1 : Contexte du projet

L'exposition aux soins douloureux (bilans sanguins, intubation, ventilation artificielle...) est extrêmement fréquente chez les enfants prématurés pris en charge en néonatalogie et réanimation néonatale. En effet, en 2005-2006, les nouveau-nés hospitalisés dans les réanimations de la région parisienne subissaient en médiane 10 gestes douloureux par jour (4).

Pour lutter contre les douleurs intenses, le recours aux opiacés (morphine et dérivés morphiniques) est de plus en plus répandu (5). Néanmoins, les conséquences à long terme de ces traitements sur le neurodéveloppement sont mal connues. Plusieurs modèles expérimentaux (modèles murins) ont identifié une neurotoxicité de ces molécules, mais en clinique humaine, peu de données sont disponibles et leurs résultats, sont contradictoires (6).

Pour cette raison, certaines équipes évitent de prescrire la morphine ou ses dérivés, et laissent ainsi les nouveau-nés exposés à la douleur. Or elle est elle-même associée à des conséquences neurodéveloppementales délétères à long terme (7).

L'intérêt d'une étude de grande ampleur sur le développement des anciens prématurés exposés aux opiacés ou aux sédatifs, comparés à un groupe contrôle similaire, paraît donc essentiel pour guider la pratique. Cependant, la réalisation d'un essai thérapeutique contrôlé randomisé en néonatalogie paraît très difficile pour des raisons financières, de temps et éthiques. C'est pourquoi nous avons mis en place ce projet de recherche avec un plan d'analyse permettant de se replacer au plus près des conditions d'un essai thérapeutique, comme expliqué par la suite.

Chapitre 2 : Données animales

De nombreuses études ont porté sur le développement des rats et autres rongeurs nouveau-nés exposés aux opiacés.

Ainsi, les anesthésiques ont été associés à une apoptose cellulaire avec des effets sur la neurogénèse, la fonction mitochondriale et la synaptogénèse chez l'animal (6). Dans ces

mêmes modèles, les opiacés affectent aussi l'architecture dendritique, la densité neuronale et celle des récepteurs (6).

Chez les rongeurs, l'exposition à la morphine en période néonatale a été associée à des troubles du comportement à long terme (8).

Il faut cependant noter que dans la plupart des expériences, les rongeurs sont exposés à des doses élevées de médicaments : si on les rapportait aux protocoles utilisés chez les nouveau-nés, la dose reçue équivaldrait souvent à plusieurs jours d'anesthésie générale chez l'homme (8). De plus ces médicaments analgésiques sont administrés en dehors de tout contexte douloureux dans les modèles expérimentaux, ce qui n'est pas le cas en clinique. La part des choses entre iatrogénie des médicaments et de la douleur est donc difficile à faire. Les conclusions sont donc difficilement exportables aux humains.

Il existe en outre des incertitudes quant à la possibilité de transposer les pharmacocinétique et pharmacodynamique des médicaments entre les modèles murins et l'homme (8). Enfin, les « équivalences » de stade de développement entre les cerveaux humains et ceux des autres espèces animales sont variables selon les structures anatomiques, rendant l'extrapolation des données animales à l'homme particulièrement délicates (9).

On comprend donc l'importance des données cliniques humaines dans ce domaine.

Chapitre 3 : Données humaines

Il est connu que l'exposition chronique à la douleur en période néonatale entraîne des difficultés ultérieures de comportement, notamment émotionnel (7). Dans un article de revue (7), les auteurs précisent que le nombre d'actes douloureux impacte le développement neuronal y compris à long terme.

Grunau *et al.* (10) ont montré que le nombre d'effractions cutanées lors du séjour hospitalier néonatal était positivement associé à un retard des acquisitions motrices et cognitives même après ajustement sur les principaux facteurs de confusion, dont l'âge gestationnel, probablement par suractivation des nocirécepteurs et de la sensibilité tactile. La même équipe a retrouvé une association entre le nombre d'effractions cutanées et la fréquence des comportements autistiques à l'âge scolaire (10). Enfin, une association a été établie entre le nombre d'effractions cutanées en période néonatale et la diminution du volume cortical mesuré par IRM à l'âge scolaire (11).

Chapitre 4 : Données humaines à long terme

A ce jour, à notre connaissance, aucun essai interventionnel sur les opiacés chez les nouveau-nés prématurés n'a été conçu en prenant comme critère de jugement principal le neurodéveloppement. Les données de suivi à long terme sont donc issues d'essais randomisés ou d'études observationnelles. Dans l'ensemble, ces études montrent une absence de conséquences néfastes à long terme.

Le suivi à 6 ans d'enfants ventilés, randomisés entre morphine et placebo dans les années 90 (12), (13) n'a pas retrouvé de différences pour les fonctions motrices, cognitives ou de comportement (14). Une tendance à l'amélioration des performances chez les enfants traités par morphine était même notée (13).

Le suivi à l'âge de 8-9 ans d'enfants en ventilation mécanique inclus dans un large essai randomisé, en double aveugle comparant morphine *versus* placebo (15) n'a également pas identifié de toxicité de la morphine (16) persistante à long terme : il existait une diminution du QI visuel à 5 ans contrebalancée par une amélioration des fonctions exécutives à 8 ans.

Seule l'étude de suivi d'un sous-échantillon des enfants inclus dans l'étude NEOPAIN (17) a retrouvé une fréquence accrue de difficultés à l'âge scolaire dans le groupe morphine (14 enfants) par rapport au groupe placebo (5 enfants). Il faut noter que dans cette étude, un surrisque d'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) 3 était décrit chez les enfants nés avant 27 SA, cependant, un nombre important de bolus étaient administrés, y compris dans le groupe recevant la morphine en perfusion continue.

L'étude de cohorte Epipage 1, conduite en 1997 dans 9 régions françaises, ne montrait pas d'association entre sédation/analgésie continue pendant au moins 7 jours et troubles du développement neurologique à 5 ans (18).

Cependant, d'autres études observationnelles plus récentes ont suggéré une association négative entre morphine et volume cérébelleux. En 2016, Zwicker *et al.* ont retrouvé une relation négative et proportionnelle entre dose cumulée de morphine en période néonatale et volume cérébelleux à l'âge de 18 mois (19).

Dans une cohorte australienne, l'exposition à la morphine chez des enfants nés avant 30 SA ou pesant moins de 1250g était associée à une diminution régionale du volume cortical à terme et à des troubles du comportement à 2 ans (20). Cependant, cette différence ne persistait pas à l'âge de 7 ans. De plus, l'exposition à la morphine diminuait les effets néfastes du stress chez les nouveau-nés prématurés (20).

Dans un éditorial, J. N. van den Anker (21) souligne la difficulté à prendre en compte les facteurs de confusion : la raison d'exposition à la morphine, le fait que les enfants les plus exposés à la morphine sont souvent les plus jeunes en âge gestationnel, les plus malades, ceux exposés à plus de manœuvres douloureuses et à d'autres médicaments. Le décalage dans le développement psychomoteur peut donc être aussi rapporté à la sévérité de la maladie ou aux caractéristiques de l'enfant, sans que l'on puisse identifier un lien de causalité entre morphiniques et troubles du développement.

En 2017, Ancora *et al.* se sont intéressés au suivi à 2 ans d'enfants exposés au fentanyl *versus* placebo, nés avant 32 SA en ventilation mécanique (22). Les auteurs ont utilisé le Griffiths Mental Development Scale à l'âge de 2 ans qui donne un quotient développemental général et 5 sous scores (motricité globale, apprentissages, langage et communication, coordination oculo-manuelle, comportement émotionnel). La seule différence retrouvée portait sur la coordination oculo-manuelle avec une dégradation chez les enfants exposés.

Chapitre 5 : Recommandations actuelles

Bien que les sociétés savantes Européennes et Nord-Américaines recommandent une prise en charge systématique de la douleur chez les nouveau-nés hospitalisés en réanimation (23)(24), les modalités pratiques d'administration des morphiniques ne sont pas consensuelles.

En effet, la synthèse des données de la littérature ne permet pas de recommander l'usage systématique des opiacés chez les enfants ventilés, une analgésie/sédation ayant été associée à une prolongation de la durée de ventilation chez les nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale (24).

Il existe donc une grande variabilité dans les pratiques actuelles, tant pour le taux de recours aux morphiniques (24) que dans les doses utilisées (25). De la même façon, peu de recommandations de grade A ressortent des recommandations récentes (26).

C'est donc dans ce contexte encore incertain, que ce projet se place : évaluer l'impact de l'analgésie/sédation sur ces enfants prématurés, en fournissant des données à grande échelle et à moyen terme se rapprochant le plus possible d'un essai contrôlé randomisé, « gold standard » actuel de l'évaluation thérapeutique.

Partie 2 : Matériel et méthodes

Chapitre 1 : Population

Nous nous sommes appuyés sur la cohorte EPIPAGE 2 (Etude éPIDémiologique sur les Petits Ages GEStationnels 2) qui est une cohorte nationale, prospective et observationnelle (cf infra). Les données ont été collectées de façon prospective pendant l'hospitalisation par les membres de l'équipe obstétricale et pédiatrique. Les données à 2 ans ont été collectées auprès du médecin référent et des parents par l'intermédiaire de 2 questionnaires standardisés.

Nos critères d'inclusion étaient les suivants :

- Enfants nés avant 32 SA
- Nés vivants et admis en réanimation néonatale
- Intubés en salle de naissance ou avant une heure de vie
- Non extubés à 24 heures de vie.

Nous avons exclu :

- Les enfants porteurs de malformation(s) majeure(s) certaine(s)
- Les enfants ayant fait l'objet d'une décision de soins palliatifs prise avant une semaine de vie
- Les enfants pour qui le statut ventilatoire était inconnu ou pour qui l'âge au début du traitement était manquant.

Nous avons choisi ces critères car la question de débiter une analgésie continue chez un enfant ventilé au-delà de 24 heures est une situation clinique fréquente, à laquelle les essais interventionnels, comme nous l'avons expliqué ci-dessus, n'ont pas permis de répondre clairement. Par ces critères de sélection, nous avons tenté de recréer ce cadre clinique.

Chapitre 2 : EPIPAGE 2

EPIPAGE 2 est une cohorte prospective, nationale ayant pour but le suivi des enfants prématurés jusqu'à l'âge de 12 ans. Elle a recruté tous les enfants nés entre 22 et 34 SA dans 25 régions de France en 2011. La seule région ayant refusé de participer représente 2% des

naissances en France en 2011. Le recrutement a eu lieu à la naissance après information et consentement des familles. L'étude a débuté le 28 mars 2011 (27). Les enfants ont été recrutés sur différentes périodes selon leur terme de naissance (cf infra).

Chapitre 3 : Exposition

Les enfants considérés comme exposés (groupe traité) ont reçu en administration continue de la morphine, du sufentanil, fentanyl et/ou midazolam. Les molécules pouvaient avoir été utilisées seules ou en association, mais elles devaient avoir été débutées avant la fin de la première semaine de vie et avant la première extubation.

Les enfants non exposés (groupe non traité) n'ont reçu aucune analgésie/sédation lors l'épisode initial de ventilation mécanique, mais ont pu en recevoir après la première semaine de vie, ou après la première extubation, ou n'en ont jamais reçu.

Les enfants exposés et non exposés ont donc pu recevoir une analgésie/sédation continue après J7 ou après leur première extubation.

Chapitre 4 : Critères de jugement principaux

Nos critères de jugement principaux sont la survie jusqu'à 2 ans et un critère composite : survie à 2 ans et absence de troubles du développement modérés ou sévères.

Comme Pierrat *et al.*(27) nous avons utilisé les données du questionnaire médical pour établir la présence de paralysie cérébrale définie selon les critères diagnostics du réseau de surveillance de la paralysie cérébrale en Europe (SCPE) (50). Le questionnaire médical comprenait des données sur les étapes majeures du développement (tenue de tête, tenue assise, tenue debout, marche et tonus) et sur les signes neurologiques anormaux. Le développement moteur était évalué par l'échelle à 5 niveaux du Gross Motor Function Classification System (GMFCS)(27). En cas de cécité, le déficit était classé en sévère (bilatéral) ou modéré (unilatéral). En cas de surdité, le déficit était classé de la même façon. Les troubles de développement sévères correspondaient à un GMFCS de niveau 3 à 5, ou déficit visuel ou auditif sévère. Les troubles du développement modérés correspondaient à un GMFCS de niveau 2 avec ou sans déficit auditif ou visuel modéré.

Chapitre 5 : Critères de jugement secondaires

Les critères de jugement secondaires se répartissent entre ceux à la sortie de l'hôpital et ceux à 2 ans.

Parmi ceux à la sortie nous avons choisi :

- Bronchodysplasie sévère définie par un apport en O₂ au-delà de 28 jours avec une FiO₂ supérieur à 30% ou un support ventilatoire (ventilation invasive ou non-invasive) au-delà de 36 semaines post menstruelles.
- Entérocolite ulcéro nécrosante (ECUN) stade de Bell clinique et radiologique 2 ou 3 (28)
- Rétinopathie du prématuré (ROP) sévère : stade 2 ou plus et/ou nécessité d'un traitement (cf annexe).
- Complication(s) sévère(s) à l'échographie transfontanellaire (ETF) : hémorragie intra ventriculaire (HIV) avec dilatation ventriculaire (stade 3 ou 4), hémorragie intraparenchymateuse (définie comme une hyperdensité parenchymateuse large et unilatéral ou une large cavité ponencéphalique) ou leucomalacie périventriculaire (définie comme des images échogènes dans la substance blanche péri ventriculaire). Les anomalies à l'ETF étaient basées sur la lésion la plus sévère observée tout au long de l'hospitalisation jusqu'à la sortie ou le décès.
- La survie sans morbidité néonatale sévère parmi : lésion sévère à l'ETF, bronchodysplasie sévère, ROP de stade 3 et/ou nécessitant un traitement, ECUN stade 2 ou 3.
- Durées moyennes cumulées d'hospitalisation et de ventilation mécanique

Parmi les critères à 2 ans, nous avons sélectionné :

- Paralysie cérébrale selon le GMFCS.
- Score Ages and Stades Questionnaires (ASQ) en alerte. Le score ASQ était complété conformément aux recommandations (27)(29) par les parents et pour les enfants exempts de déficit moteur ou sensoriel sévère. Les scores ASQ étaient analysés et analysables s'ils étaient complétés entre 22 et 26 mois d'âge corrigé (AC). Chaque questionnaire inclut 30 questions et couvre 5 domaines de développement : communication, capacités motrices fines et globales, habilités sociales, résolution de problèmes. Chaque question est cotée par une échelle en 3

possibilités selon les capacités de l'enfant : oui (10 points), parfois (5 points) ou pas encore (0 point). L'addition des scores donne un total entre 0 et 60 points pour chaque domaine et 300 points au total. Les analyses ont été faites par domaine et la limite pour parler d'alerte était fixée à moins 2 déviations standards du score ASQ moyen dans au moins un domaine (27).

Chapitre 6 : Score de propension

Afin de se rapprocher des conditions d'un essai interventionnel, nous avons utilisé une analyse principale fondée sur un score de propension. Ce score a été établi à partir des covariables disponibles pour établir la probabilité de chaque individu de recevoir un sédatif/analgésique en fonction desdites variables (score de 0 à 1 reflétant la propension d'un enfant à recevoir ou non le traitement). (30)(31)(32). Ce score a été obtenu par un modèle de régression logistique avec pour variable expliquée le traitement par analgésie/sédation, en fonction de variables descriptives antérieures à l'exposition. Les variables incluses dans le modèle étaient les suivantes :

- L'âge gestationnel
- Le sexe de l'enfant
- La présence d'un retard de croissance intra utérin défini comme un poids de naissance inférieur au 10^{ème} percentile des courbes EPOPE. (33)
- La cause de la prématurité divisée en 4 classes : rupture prématurée des membranes (RPM), menace d'accouchement prématuré (MAP), maladies vasculaires ou autres causes (grossesse triple, quadruple, maladie maternelle particulière...)
- Corticothérapie maternelle anténatale
- Sulfate de magnésium anténatal pour neuroprotection foetale
- Clampage retardé du cordon
- Statut inborn : enfant né dans le lieu de prise en charge réanimatoire
- Mode de naissance : voie basse *versus* césarienne
- Asphyxie néonatale définie comme dans les essais (15), par score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie, base déficit < 7 en valeur absolue dans les 12 premières heures.
- Reflet de la gravité respiratoire immédiate : nombre de doses de surfactant reçues dans les 3 premiers jours : 0, 1 ou plus de 2.
- Initiation d'un traitement par caféine dans les 48 premières heures de vie.

- Anesthésie maternelle : aucune, péridurale ou rachianesthésie *versus* anesthésie générale.
- Parité : primipare *versus* multipare
- Nombre d'enfants : singleton *versus* naissance multiple
- Age de la mère : moins de 25 ans, entre 25 et 35 ans, plus de 35 ans
- Pays de naissance de la mère : France *versus* étranger
- Statut socio-économique de la famille, défini comme la profession déclarée par le père et la mère ou par la mère en cas de mère seule. Cette variable a été divisée en 4 catégories : cadres/professions supérieures, professions administratives, ouvriers et sans profession.
- Un reflet de l'activité de l'unité où l'enfant a été pris en charge en incluant le nombre d'enfants EPIPAGE 2 pris en charge pendant l'étude, dans l'unité en question. Nous avons divisé ce nombre en tercile dans le score de propension (PS).

Les capacités équilibrantes d'un score de propension peuvent être explorées par des différences standardisées qui correspondent à la différence de pourcentages entre traités et non traités, divisée par l'erreur standard. Une différence standardisée inférieure à 10% correspond à un équilibre satisfaisant entre groupe. Le score de propension permet donc de donner un poids à chaque enfant selon sa probabilité de recevoir le traitement.

Chapitre 7 : analyse principale

L'analyse principale est basée sur deux types de pondération. Dans un premier temps, nous avons pondéré sur une variable reflétant des différences de durée de recrutement : les enfants nés entre 24 et 26 SA ont été recrutés sur une période de 8 mois, ceux entre 27 et 31 sur une période de 6 mois. C'est cette pondération qui donne les résultats « overall cohort » ou pondération simple.

Ensuite nous avons utilisé une pondération par l'inverse du score de propension pour les enfants traités et l'inverse de $1 - PS$ pour les non traités. Par cette pondération, on peut dégager l'effet traitement seul (34). Cette pondération s'appelle Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) (34)(35).

De plus, nous avons pris en compte l'effet centre, ce qui nous a paru important dans une évaluation des thérapeutiques, grâce à un modèle « Generalized Estimating Equations » (GEE).

Nous avons utilisé un chi 2 de Rao Scott, ce qui correspond à un test de Fischer avec pondération pour les variables catégorielles ; et un test de Wilcoxon pondéré pour les variables continues pour mettre en évidence les différences initiales entre le groupe traité et groupe non traité. La significativité statistique était retenue pour un p inférieur à 0.05.

Nous avons aussi choisi de présenter les résultats sous forme de différence absolue de risque (DAR) qui correspond à une différence de pourcentages entre le groupe traité moins le groupe non traité. La significativité s'interprète selon l'intervalle de confiance : si 0 est contenu dans cet intervalle alors, la différence est potentiellement nulle donc la significativité ne peut pas être retenue.

Nous avons aussi procédé à une analyse de survie en cas complets sur les 150 premiers jours, en utilisant la même méthodologie que pour l'analyse de sensibilité (cf infra). Nous avons pratiqué un test du log rank sur ces données.

Chapitre 8 : analyses de sensibilité et en sous-groupe

Nous avons choisi comme analyse de sensibilité un contrôle négatif sur la croissance pondérale à la visite des 2 ans. L'objectif de cette analyse est de tester la robustesse des résultats en éliminant un éventuel biais dans la sélection de la population en étudiant un critère qui ne doit pas être impacté par l'exposition choisie : les enfants traités *versus* les non traités n'ont pas de raison d'avoir un poids à 2 ans différent. Nous nous sommes appuyés sur les courbes OMS disponibles sur internet (36) en prenant l'âge réel des enfants à la visite des 2 ans. Nous avons fait cette analyse de sensibilité avec pondération sur le score de propension et sur données complètes, donc avant imputation.

Nous avons aussi procédé à une analyse de sensibilité par appariement (matching) sur le score de propension, le principe est d'apparier un enfant traité et un enfant non traité ayant un score de propension proche c'est-à-dire ayant la même probabilité d'être traité.

Nous avons ensuite procédé à des analyses en sous-groupes :

- Enfants nés avant 29 SA
- Enfants traités uniquement par opiacés (morphine, sufentanil, fentanyl) parmi les enfants traités.
- Enfants n'ayant reçu aucune analgésie/sédation parmi les enfants non traités.

Il faut noter que pour chaque analyse en sous-groupe, un nouveau score de propension a été calculé.

Chapitre 9 : imputation multiple

Pour traiter les données manquantes nous avons choisi de faire de l'imputation multiple grâce au package mice de R. nous avons utilisé 50 jeux de données imputés obtenus après 30 itérations. Nous avons utilisé la population cible de 922 enfants comme base d'imputation pour « rattraper » les perdus de vue. Nous avons utilisé R dans sa version 3.5.1 et SAS dans sa version 9.4.

Chapitre 10 : Ethique et financement

Le recueil de données de la cohorte EPIPAGE 2 a été accepté par la CNIL (CNIL n° 911009), le Comité Consultatif sur le Traitement de l'Information en matière de Recherche (18 novembre 2010, n° 10 626) et le CPP (18 mars 2011 CPP SC-2873). Ce projet spécifique ne nécessite pas d'autorisation supplémentaire.

Le projet a été soutenu par l'Institut Français de Recherche en Santé Publique/l'Institut Français de Santé Publique et ses partenaires, le Ministère français de la Santé, l'Institut National de Santé et de Recherche Médicale (INSERM), l'Institut National contre le Cancer, le Fond de Solidarité pour l'Autonomie, L'agence Nationale de Recherche, le Programme Français d'investissement sur le futur, la fondation PremUp.

Ce projet spécifique a reçu l'aide financière de la fondation APICIL et de la Fondation de France via son appel à projet sur la prise en charge de la douleur de l'enfant. Les financeurs n'ont eu aucun rôle dans l'étude, le recueil, la mise en forme, l'analyse ni l'interprétation des données, ni dans la rédaction, la préparation et la relecture du manuscrit, ni dans le choix des revues lors de la soumission de l'article.

Enfin, nous remercions les praticiens, les infirmiers et tous les autres acteurs de santé qui ont aidé et participé, ainsi que les enfants et leurs parents, de nous avoir permis d'avoir accès à toutes ces données.

Partie 3 : Résultats

Chapitre 1 : Population

Le diagramme de population est illustré dans la figure 1. Sur 1141 enfants nés avant 32 SA, intubés avant H1 ou en salle de naissance et toujours intubés après 24 heures de vie, 981 ont été considérés comme éligibles après exclusion de 115 enfants porteurs de malformations graves, et de 45 enfants pour qui une décision de soins palliatifs avait été prise avant 7 jours de vie.

Parmi ces 981 enfants, nous avons exclu 33 enfants qui avaient bénéficié d'un traitement par morphine de façon ponctuelle et non continue (bolus). 26 enfants ont été exclus pour absence de données sur leur âge à l'initiation du traitement sédatif/analgésique ou leur statut ventilatoire à H24. 922 enfants ont donc été inclus.

450 enfants ont été considérés comme traités : 125 ont été exposés à la morphine avant la fin de la première semaine et avant la première extubation, 69 au fentanyl, 241 au sufentanil et 161 au midazolam dans les mêmes délais.

Le tableau 1 présente les durées cumulées de traitement chez les enfants traités et non traités. La différence de nombre d'enfants traités exposés aux différentes molécules correspond aux enfants dans le groupe traité pour qui le traitement a été commencé en dehors des délais définis pour l'exposition. Par exemple, 125 enfants exposés ont reçu de la morphine précocement (avant J7 et avant la première extubation) et 171 enfants traités ont été exposés à la morphine au total, 46 enfants traités ont donc été exposés après J7 et/ou après la première extubation en ce qui concerne la morphine.

472 enfants ont été considérés comme non traités : ils n'ont pas reçu d'analgésie/sédation (n=290) et les autres ont été exposés à l'une ou plusieurs des molécules après J7 ou après la première extubation : n=77 pour la morphine, n=97 pour le sufentanil, n=24 pour le fentanyl, n=113 pour le midazolam.

Les fréquences de traitement sont significativement plus élevées dans le groupe traité (test de Rao Scott, tableau 1).

Les différences initiales entre les groupes traité et non traité sont répertoriées dans le tableau 2. Dans ce tableau, sont présentés les pourcentages pondérés de chaque classe en overall cohort avant imputation (cas complets) c'est-à-dire pondérés sur la durée de recrutement. Ensuite on peut voir ces pourcentages en IPTW c'est-à-dire après pondération par le PS, et en overall cohort après imputation. On constate que les différences statistiquement significatives avant la pondération par le PS sont effacées après cette pondération : les enfants traités et non traités sont comparables après pondération par l'inverse du PS.

Dans le groupe traité, 413/450 soit 92% des enfants ont survécu jusqu'à l'âge de 2 ans, parmi eux, 342 soit 76% ont été examinés et avaient une évaluation de leur état neurologique et sensoriel.

Dans le groupe non traité, 419/472 soit 89% des enfants, ont atteint l'âge de 2 ans, dont 340 soit 81% ont une évaluation de leur état neurologique et sensoriel à 2 ans. L'état neuromoteur et/ou sensoriel a été imputé pour 94 enfants dans le groupe traité et 107 dans le groupe non traité. La figure 2 montre les différences standardisées entre groupe traité et non traité après pondération par score de propension. On voit qu'elles sont toutes inférieures à 10%. Le score de propension a donc des qualités équilibrantes correctes (figure 2).

Chapitre 2 : critère de jugement principal (tableau 3)

Nous avons étudié la survie à 2 ans et la survie à 2 ans sans déficit neuromoteur modéré ou sévère sous différents angles.

Dans notre modèle de pondération dite simple (sur les durées de recrutement), appelée avant IPTW dans le tableau, nous ne retrouvons pas de différence significative : OR [IC95%] : 1,39 [0,86 ;2,23] et DAR 2.6 [-1.2; 6.5] pour la survie à 2 ans et OR [IC95%] : 1,27 [0,85 ;1,89] et DAR 2.6 [-2.3; 7.4] pour le critère composite (survie à 2 ans sans déficit neuromoteur).

Dans notre modèle prenant en compte l'effet centre, et après pondération sur le score de propension (IPTW) il y a une amélioration significative de la survie à 2 ans pour les enfants traités (92,5 % des enfants traités survivent jusqu'à 2 ans contre 87,9% chez les non traités DAR [IC95%] de 4.7 [0.3; 9.1], $p = 0,037$, OR [IC95%] : 1,05 [1,00 ;1,09] sans différence significative sur la survie avec déficit neuromoteur modéré ou sévère : DAR [IC95%] de 5,3 [-0,3 ; 11,0], $p=0,063$, OR [IC95%] : 1,49 [0,98 ; 2,28] après imputation multiple.

Enfin nous avons présenté les résultats sous forme d'étude de survie pendant les 150 premiers jours de vie, la survie s'améliore significativement au cours du temps $p = 0,037$ (test du log rank), (figure 3).

Chapitre 3 : critères de jugement secondaires (tableau 4)

Pour les critères de jugement secondaires, les résultats sont présentés dans leur ensemble dans le tableau 4. Voici la liste exhaustive des critères de jugement que nous avons pris en compte et pour lesquels aucun résultat significatif n'a été retrouvé dans nos modèles que ce soit en pondération simple ou en IPTW, et après imputation multiple (cf tableau 4)

- Parmi les survivants à la sortie de l'hôpital :
 - Survie sans morbidité néonatale grave
 - Lésion sévère à l'ETF
 - ECUN grave
 - ROP sévère
 - Dysplasie broncho-pulmonaire (BDP) grave à 36 SA
 - Durée moyenne de ventilation mécanique cumulée
 - Durée d'hospitalisation moyenne
- Parmi les vivants à 2 ans :
 - Paralysie cérébrale selon le GMFCS
 - Score ASQ en alerte

Nous présentons dans le tableau 5, une analyse de la répartition des causes de décès en réanimation, cette analyse est menée en cas complet et après pondération simple. On ne retrouve pas de différence significative dans la répartition.

Chapitre 4 : analyses en sous-groupe

- *Moins de 29 SA* (tableau 6)

Nous nous sommes ensuite penchés exclusivement sur les enfants nés très grand prématurés c'est-à-dire strictement avant 29 semaines d'aménorrhée. Les enfants nés avant 29 SA sont particulièrement fragiles et sujets aux complications, c'est pourquoi une étude sur ce sous-

groupe nous a paru opportune. Dans notre population : 318 enfants nés avant 29 SA dans le groupe traité : 286 sortis vivants et 285 survivants à 2 ans. Dans le groupe non traité : 342 enfants avec 294 sortis vivants et 291 vivants à 2 ans.

Il faut noter que ce sont des résultats exploratoires et donc à considérer avec précaution. On retrouve dans cette sous population l'amélioration de la survie à 2 ans avant et après pondération par le score de propension OR [IC95%] en IPTW 1,80 [1,04 ;3,12] et DAR [IC95%] 6,5 [0,4 ;12,6]. On ne retrouve pas d'autre différence significative.

- *Enfants traités uniquement par opiacés dans le groupe traité (tableau 7).*

Nous nous sommes ensuite intéressés à un effet possible par famille de médicaments. Nous avons donc fait une analyse en n'incluant dans le groupe traité que des enfants qui avaient reçu uniquement des opiacés : morphine, fentanyl, et/ou sufentanil. Nous avons donc retenu 289 enfants dans le groupe traité : 271 sortis vivants et 270 vivants à 2 ans. Parmi les enfants non traités : idem que l'analyse principale. Dans cette analyse en sous-groupe, dont les résultats sont là encore exploratoires, on retrouve l'amélioration de la survie à 2 ans (OR [IC95%] en IPTW 2,18 [1,21 ;3,92] et DAR [IC95%] 6,0 [1,8 ;10,2] et une amélioration du critère composite survie sans déficit sensorimoteur modéré ou sévère OR [IC95%] en IPTW 1,77 [1,08 ;2,89] et DAR [IC95%] 7,1 [1,3 ; 12,8] (tableau 7).

- *Enfants n'ayant reçu aucune sédation/analgésie au cours de leur hospitalisation dans le groupe non traités (tableau 8).*

Nous nous sommes intéressés aux variations possibles si nous changions de groupe comparateur. Nous avons donc étudié nos critères de jugement en n'incluant parmi le groupe non traité que des enfants qui n'avaient jamais reçu de sédation/analgésie continue. En termes d'effectif, nous avons retenu dans cette analyse l'ensemble du groupe traité. Pour le groupe non traité : 290 enfants exempts de toute sédation/analgésie avec 278 sortis vivants de l'hôpital et 277 vivants à 2 ans. Dans cette étude en sous-groupe, on peut noter une augmentation du taux de lésion grave à l'ETF uniquement avant la pondération par score de propension OR [IC95%] 2,00 [1,20 ; 3,34] et DAR [IC95%] 6,5 [2,2 ; 10,7] non retrouvée en IPTW : OR [IC95%] 1,61 [0,85 ;3,08] et DAR [IC95%] 4,5 [-0,9 ;9,9]. On peut aussi citer l'augmentation de la durée moyenne de ventilation avant la pondération par IPTW DAR [IC95%] 6,5 [2,6 ;10,4] non retrouvée après IPTW DAR [IC95%] 3,0 [-3,2 ;9,2]. De même, on a observé une augmentation de la durée d'hospitalisation (DAR [IC95%] 11,5 [5,3 ;17,6])

que l'on ne retrouve pas après l'utilisation du score de propension (DAR 5,1 [IC95%] [-2,7 ;12,8]) (tableau 8)

Chapitre 5 : analyse de sensibilité

Nous avons choisi d'effectuer en analyse de sensibilité, un contrôle négatif à travers l'étude de la croissance pondérale à 2 ans (37). Nous avons évalué la proportion d'enfants dont le poids se situait au-dessous du 10^{ème} percentile de l'OMS à 2 ans d'âge réel. Nous avons corrigé les poids pour les adapter à l'âge réel de l'enfant à la consultation des 2 ans. Par exemple s'il consultait à 27 mois d'âge réel nous avons reporté dans notre modèle le poids OMS de 27 mois.

Nous n'avons pas trouvé de différence significative en cas complets, après pondération par le score de propension : 32,5% dans le groupe traité contre 30% dans le groupe non traité, $p=0,49$.

Partie 4 : Discussion

Cette étude se rapproche de conditions réelles : elle se fonde sur une cohorte prospective reflétant la pratique clinique quotidienne. Elle retrouve une association entre amélioration de la survie à 2 ans et administration d'une sédation/analgésie continue chez des enfants nés prématurément avant 32SA, dans un contexte de premier épisode de ventilation mécanique persistant au-delà du premier jour de vie. Par ailleurs, on ne retrouve pas d'augmentation de la survie à 2 ans avec déficit modéré ou sévère chez les enfants traités. L'amélioration de la survie ne semble donc pas survenir aux dépens d'une augmentation des troubles neurodéveloppementaux.

Nos résultats sont concordants avec les résultats de l'étude EPIPAGE 1, qui a eu lieu en 1997, qui ne montre pas de conséquence sur les scores de développement à 5 ans d'une sédation/analgésie prolongée (d'une durée supérieure à 7 jours) (18). Les études de suivi des essais contrôlés randomisés comparant morphine et placebo, chez des enfants ventilés dans la première semaine de vie, sont, comme on l'a vu en introduction, contradictoires. Dans un essai multicentrique de 2000-2002, les enfants prématurés qui étaient alloués au groupe morphine avaient des scores significativement plus bas dans la partie « score visuel » des tests de QI à 5 ans (38). A l'inverse, l'étude de suivi ultérieur, ne trouvait pas d'effet négatif voire même un effet positif de la morphine sur les fonctions exécutives ou la sensibilité à la douleur aux âges de 8-9 ans (39). Le dernier essai randomisé en date, à notre connaissance, comparant morphine et placebo, a inclus 898 nouveau-nés, dont seulement 19 ont été suivis jusqu'à 5 ans, ne permettant pas de conclure formellement sur l'effet du médicament à 5 ans (25).

Dans une cohorte prospective de 188 enfants nés avant 32 SA, Zwicker *et al.* décrivaient une association significative entre exposition à la morphine et altération de la croissance du cervelet (19), et dans cette même étude, les conséquences néfastes sur le développement moteur à 18 mois étaient justement médiées par cette mauvaise croissance cérébelleuse. Dans le même esprit, une étude australienne incluant des enfants nés avant 30 SA ou pesant moins de 1250 grammes trouvait une association entre morphine et diminution régionale du volume cortical et altérations précoces du comportement (20). Cette différence ne persistait pas à l'âge de 7 ans et aucune de ces études n'a ajusté les résultats sur les potentiels facteurs de confusion que sont le contexte obstétrical ou l'environnement parental.

Enfin, on peut discuter des médicaments utilisés dans notre étude. En effet, le sufentanil est le plus utilisé ici et les données publiées sur ce médicament précis sont limitées (40-43). A notre connaissance, la similarité des effets sur le neurodéveloppement humain des divers opiacés reste à éclaircir, mais une étude animale (44) suggère un effet protecteur du sufentanil sur le cerveau en développement. Là encore, il faut rester prudent sur l'extrapolation des résultats animaux à l'homme.

Chapitre 1 : Forces

La première force de cette étude est le recours à une cohorte prospective, en population incluant des enfants nés prématurément en France en 2011. Les données collectées reflètent les pratiques quotidiennes au lit du patient, et les critères de jugement peuvent être retrouvés de façon équivalente dans les deux groupes. A notre connaissance, cette étude fait partie de celles avec le plus grand effectif sur le sujet. Les définitions standardisées suivant les recommandations internationales et le recueil systématique et prospectif des données de plus de 8000 enfants prématurés dans la cohorte initiale augmentent la validité externe et la comparabilité avec les études antérieures. Les pratiques en France ne diffèrent, a priori, pas beaucoup des pratiques de la plupart des autres pays européens et nos résultats peuvent donc être applicables à l'international.

L'imputation des données manquantes augmente le nombre d'enfants atteints de paralysie cérébrale ou d'altération du développement neuro-moteur, ce qui est compatible avec l'association usuelle entre le biais d'attrition et les données de neurodéveloppement. En effet, dans une revue de la littérature (45), il est montré que plus le taux de perdus de vue est haut, plus le taux de déficience neuro-motrice est haut. Par l'imputation, on « rattrape » les perdus de vue donc on se rapproche de la réalité donc on augmente le nombre d'enfants avec déficit sensorimoteur.

Cependant, il est peu probable que l'imputation induise un biais différentiel entre les 2 groupes.

Chapitre 2 : Limites

L'un des critères de sélection des enfants se fondait sur le statut ventilatoire : ils devaient avoir été intubés en salle de naissance ou avant H1 et non extubés avant H24. La sélection du

délai de la première intubation est due au fait que la date et l'heure de la première intubation n'étaient pas disponibles dans le catalogue des données EPIPAGE 2. Au-delà des manœuvres en salle de naissance, les horaires précis ne permettaient pas d'être certains de l'âge de l'enfant, en heures, lors de sa première intubation. Nous avons peut-être introduit un biais par cette sélection.

La sélection d'enfants jamais extubés dans les 24 premières heures de vie permettait de ne sélectionner que des enfants pour qui la question d'une sédation/analgésie se posait dans un contexte de ventilation prolongée (26). Aussi, cette étude ne permet en aucun cas de conclure sur les conséquences d'une sédation/analgésie chez les enfants ayant bénéficié d'une ventilation de courte durée (inférieure à 24 heures).

Enfin, nous n'avons aucune donnée sur les doses, ni sur les protocoles précis des médicaments utilisés. Les variations entre les services sont bien connues et les doses d'opiacés utilisées peuvent varier d'un facteur 100 selon une étude américaine (25). C'est un point majeur de discussion, d'autant plus qu'un effet toxique cumulatif a été décrit pour la morphine chez les enfants très grands prématurés. On peut cependant noter que l'étude en sous-groupe avec des enfants n'ayant jamais reçu de sédation/analgésie, bien qu'elle ne donne que des résultats exploratoires, ne retrouve pas de différence significative, ce qui ne va pas dans le sens d'une neurotoxicité cumulative majeure.

Nous avons conscience que l'évaluation psychomotrice à 2 ans, n'est pas un facteur prédictif très fiable des troubles potentiels à l'âge scolaire, cependant, ces évaluations sont souvent considérées comme indicatives (46)(27). L'évaluation du suivi à 5 ans dans la cohorte EPIPAGE 2 est en cours.

On peut aussi souligner que l'effet sur la survie à 2 ans, n'est pas décrit dans la littérature, c'est donc un résultat à prendre avec beaucoup de précautions.

En dernier lieu, on peut mentionner l'évaluation de l'efficacité analgésique de ces médicaments sur ces enfants si immatures. En effet, cet effet est décrit, là aussi, de façon contradictoire entre les essais randomisés (15)(17)(47). Il faut cependant savoir que ces essais incluaient des bolus à la demande dans le groupe contrôle, ce qui peut avoir masqué l'effet analgésique des médicaments étudiés car il pouvait être présent dans les deux bras. L'évaluation de la douleur chez ces enfants se fait sur des échelles d'hétéro évaluation standardisée, ces données n'étaient pas disponibles.

Conclusion

Dans cette étude menée chez les enfants nés avant 32 SA, intubés et ventilés plus de 24 heures, nous avons observé une amélioration de la survie à 2 ans, sans augmentation significative de la survie avec trouble du neurodéveloppement à 2 ans chez les enfants ayant reçu un traitement continu par morphine, sufentanil, fentanyl et/ou midazolam débuté dans la première semaine de vie et avant la première extubation. Cette étude, peut participer à réduire les réticences à l'utilisation de ces médicaments chez ces enfants vulnérables, et contribuer ainsi à la prise en charge de la douleur en période néonatale. Ces résultats constituent un argument pour ne pas laisser un enfant prématuré de moins de 32 SA intubé ventilé plus de 24 heures sans sédation/analgésie.

La cohorte EPIPAGE 2, comme dit en introduction a été créée pour suivre les enfants nés prématurément jusqu'à environ 12 ans. Le suivi sur l'examen des 5 ans est en cours et la parution de ces données est proche. Ces données sur le plus long terme, pourront continuer à aider les équipes à améliorer leurs pratiques.

Bibliographie

1. Salle BL, Vert P. Néonatalogie : passé et présent. Bull Académie Natl Médecine. juin 2013;197(6):1231-42.
2. Les grandes avancées - Néonatalogie : 50 ans pour passer de rien à... presque tout / Histoire de l'Inserm [Internet]. [cité 29 août 2019]. Disponible sur: <https://histoire.inserm.fr/de-l-inh-a-l-inserm/50-ans-de-l-inserm/les-grandes-avancees/neonatalogie-50-ans-pour-passer-de-rien-a-presque-tout>
3. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr. mars 2015;169(3):230-8.
4. Carbajal R, Rousset A, Danan C, Coquery S, Nolent P, Ducrocq S, et al. Epidemiology and treatment of painful procedures in neonates in intensive care units. JAMA. 2 juill 2008;300(1):60-70.
5. Carbajal R, Eriksson M, Courtois E, Boyle E, Avila-Alvarez A, Andersen RD, et al. Sedation and analgesia practices in neonatal intensive care units (EUROPAIN): results from a prospective cohort study. Lancet Respir Med. oct 2015;3(10):796-812.
6. van den Bosch GE, Dijk M van, Tibboel D, de Graaff JC. Long-term Effects of Early Exposure to Stress, Pain, Opioids and Anaesthetics on Pain Sensitivity and Neurocognition. Curr Pharm Des. 2017;23(38):5879-86.
7. Vinall J, Grunau RE. Impact of repeated procedural pain-related stress in infants born very preterm. Pediatr Res. mai 2014;75(5):584-7.
8. Durrmeyer X, Vutskits L, Anand KJS, Rimensberger PC. Use of analgesic and sedative drugs in the NICU: integrating clinical trials and laboratory data. Pediatr Res. févr 2010;67(2):117-27.
9. Clancy B, Finlay BL, Darlington RB, Anand KJS. Extrapolating brain development from experimental species to humans. Neurotoxicology. sept 2007;28(5):931-7.
10. Grunau RE, Whitfield MF, Petrie-Thomas J, Synnes AR, Cepeda IL, Keidar A, et al. Neonatal pain, parenting stress and interaction, in relation to cognitive and motor development at 8 and 18 months in preterm infants. Pain. mai 2009;143(1-2):138-46.
11. Ranger M, Synnes AR, Vinall J, Grunau RE. Internalizing behaviours in school-age children born very preterm are predicted by neonatal pain and morphine exposure. Eur J Pain Lond Engl. juill 2014;18(6):844-52.
12. Quinn MW, Otoo F, Rushforth JA, Dean HG, Puntis JW, Wild J, et al. Effect of morphine and pancuronium on the stress response in ventilated preterm infants. Early Hum Dev. oct 1992;30(3):241-8.

13. Quinn MW, Wild J, Dean HG, Hartley R, Rushforth JA, Puntis JW, et al. Randomised double-blind controlled trial of effect of morphine on catecholamine concentrations in ventilated pre-term babies. *Lancet Lond Engl.* 7 août 1993;342(8867):324- 7.
14. MacGregor R, Evans D, Sugden D, Gaussen T, Levene M. Outcome at 5-6 years of prematurely born children who received morphine as neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* juill 1998;79(1):F40-43.
15. Simons SHP, van Dijk M, van Lingen RA, Roofthoof D, Duivenvoorden HJ, Jongeneel N, et al. Routine morphine infusion in preterm newborns who received ventilatory support: a randomized controlled trial. *JAMA.* 12 nov 2003;290(18):2419- 27.
16. de Graaf J, van Lingen RA, Valkenburg AJ, Weisglas-Kuperus N, Groot Jebbink L, Wijnberg-Williams B, et al. Does neonatal morphine use affect neuropsychological outcomes at 8 to 9 years of age? *Pain.* mars 2013;154(3):449- 58.
17. Anand KJS, Hall RW, Desai N, Shephard B, Bergqvist LL, Young TE, et al. Effects of morphine analgesia in ventilated preterm neonates: primary outcomes from the NEOPAIN randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 22 mai 2004;363(9422):1673- 82.
18. Rozé J-C, Denizot S, Carbajal R, Ancel P-Y, Kaminski M, Arnaud C, et al. Prolonged Sedation and/or Analgesia and 5-Year Neurodevelopment Outcome in Very Preterm Infants: Results From the EPIPAGE Cohort. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1 août 2008;162(8):728- 33.
19. Zwicker JG, Miller SP, Grunau RE, Chau V, Brant R, Studholme C, et al. Smaller Cerebellar Growth and Poorer Neurodevelopmental Outcomes in Very Preterm Infants Exposed to Neonatal Morphine. *J Pediatr.* mai 2016;172:81-87.e2.
20. Steinhorn R, McPherson C, Anderson PJ, Neil J, Doyle LW, Inder T. Neonatal morphine exposure in very preterm infants-cerebral development and outcomes. *J Pediatr.* mai 2015;166(5):1200-1207.e4.
21. van den Anker JN. Treating pain in newborn infants: navigating between Scylla and Charybdis. *J Pediatr.* sept 2013;163(3):618- 9.
22. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Pierantoni L, et al. Follow-up at the corrected age of 24 months of preterm newborns receiving continuous infusion of fentanyl for pain control during mechanical ventilation: PAIN. *mai 2017;158(5):840- 5.*
23. Harris J, Ramelet A-S, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med.* juin 2016;42(6):972- 86.
24. Lim Y, Godambe S. Prevention and management of procedural pain in the neonate: an update, American Academy of Pediatrics, 2016. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* oct 2017;102(5):254- 6.
25. Anand KJS, Clark AE, Willson DF, Berger J, Meert KL, Zimmerman JJ, et al. Opioid Analgesia in Mechanically Ventilated Children: Results from the multicenter MOTIF study.

Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc. janv 2013;14(1):27- 36.

26. Ancora G, Lago P, Garetti E, Merazzi D, Savant Levet P, Bellieni CV, et al. Evidence-based clinical guidelines on analgesia and sedation in newborn infants undergoing assisted ventilation and endotracheal intubation. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. févr 2019;108(2):208- 17.
27. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 16 août 2017;358:j3448.
28. Entérocolite nécrosante. In: Wikipédia [Internet]. 2019 [cité 28 août 2019]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ent%C3%A9rocolite_n%C3%A9crosante&oldid=158772026
29. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de la Rochebrochard E, Savagner C, Berlie I, et al. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PloS One*. 2011;6(5):e20004.
30. Lunceford JK. Stratification and weighting via the propensity score in estimation of causal treatment effects: a comparative study. *Stat Med*. 30 juin 2017;36(14):2320.
31. Agoritsas T, Merglen A, Shah ND, O'Donnell M, Guyatt GH. Adjusted Analyses in Studies Addressing Therapy and Harm: Users' Guides to the Medical Literature. *JAMA*. 21 2017;317(7):748- 59.
32. Austin PC. An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivar Behav Res*. mai 2011;46(3):399- 424.
33. Ego A, Prunet C, Blondel B, Kaminski M, Goffinet F, Zeitlin J. [Customized and non-customized French intrauterine growth curves. II - Comparison with existing curves and benefits of customization]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. févr 2016;45(2):165- 76.
34. Austin PC, Stuart EA. The performance of inverse probability of treatment weighting and full matching on the propensity score in the presence of model misspecification when estimating the effect of treatment on survival outcomes. *Stat Methods Med Res*. août 2017;26(4):1654- 70.
35. Thomas L, Li F, Pencina M. Using Propensity Score Methods to Create Target Populations in Observational Clinical Research. *JAMA*. 10 janv 2020;
36. OMS | Poids-pour-l'âge [Internet]. WHO. [cité 9 août 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age/fr/
37. Lipsitch M, Tchetgen Tchetgen E, Cohen T. Negative controls: a tool for detecting confounding and bias in observational studies. *Epidemiol Camb Mass*. mai 2010;21(3):383- 8.
38. de Graaf J, van Lingen RA, Simons SHP, Anand KJS, Duivenvoorden HJ, Weisglas-

Kuperus N, et al. Long-term effects of routine morphine infusion in mechanically ventilated neonates on children's functioning: five-year follow-up of a randomized controlled trial. *Pain*. juin 2011;152(6):1391-7.

39. Valkenburg AJ, van den Bosch GE, de Graaf J, van Lingen RA, Weisglas-Kuperus N, van Rosmalen J, et al. Long-Term Effects of Neonatal Morphine Infusion on Pain Sensitivity: Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. *J Pain Off J Am Pain Soc*. sept 2015;16(9):926-33.

40. Nguyen The Tich S, Vecchierini M-F, Debillon T, Péréon Y. Effects of sufentanil on electroencephalogram in very and extremely preterm neonates. *Pediatrics*. janv 2003;111(1):123-8.

41. Schmidt B, Adelman C, Stützer H, Welzing L, Hünseler C, Kribs A, et al. Comparison of sufentanil versus fentanyl in ventilated term neonates. *Klin Padiatr*. mars 2010;222(2):62-6.

42. Seguin JH, Erenberg A, Leff RD. Safety and efficacy of sufentanil therapy in the ventilated infant. *Neonatal Netw NN*. juin 1994;13(4):37-40.

43. Soreze Y, Audureau E, Decobert F, Jaby O, Blary S, Danan C, et al. Reduced Sufentanil Doses are Effective for Postoperative Analgesia After Ductal Closure in Extremely Premature Infants: A 10 Years Retrospective Cohort Study. *Clin J Pain*. 2017;33(12):1109-16.

44. Laudénbach V, Calo G, Guerrini R, Lamboley G, Benoist JF, Evrard P, et al. Nociceptin/orphanin FQ exacerbates excitotoxic white-matter lesions in the murine neonatal brain. *J Clin Invest*. févr 2001;107(4):457-66.

45. Guillén U, DeMauro S, Ma L, Zupancic J, Roberts R, Schmidt B, et al. Relationship between attrition and neurodevelopmental impairment rates in extremely preterm infants at 18 to 24 months: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. févr 2012;166(2):178-84.

46. Marlow N. Is survival and neurodevelopmental impairment at 2 years of age the gold standard outcome for neonatal studies? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. janv 2015;100(1):F82-84.

47. Ancora G, Lago P, Garetti E, Pirelli A, Merazzi D, Mastrocola M, et al. Efficacy and safety of continuous infusion of fentanyl for pain control in preterm newborns on mechanical ventilation. *J Pediatr*. sept 2013;163(3):645-651.e1.

48. Jefferies A. La rétinopathie des prématurés : Les recommandations de dépistage. *Paediatr Child Health*. déc 2010;15(10):671-4.

49. Rocchisani M-A. Hémorragies intra ventriculaires fœtales de grade III et devenir neurologique. :80.

50. Surveillance of Cerebral Palsy in E. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)*. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42(12):816-24.

Annexe 1 : Figures et tableaux

Figure 1

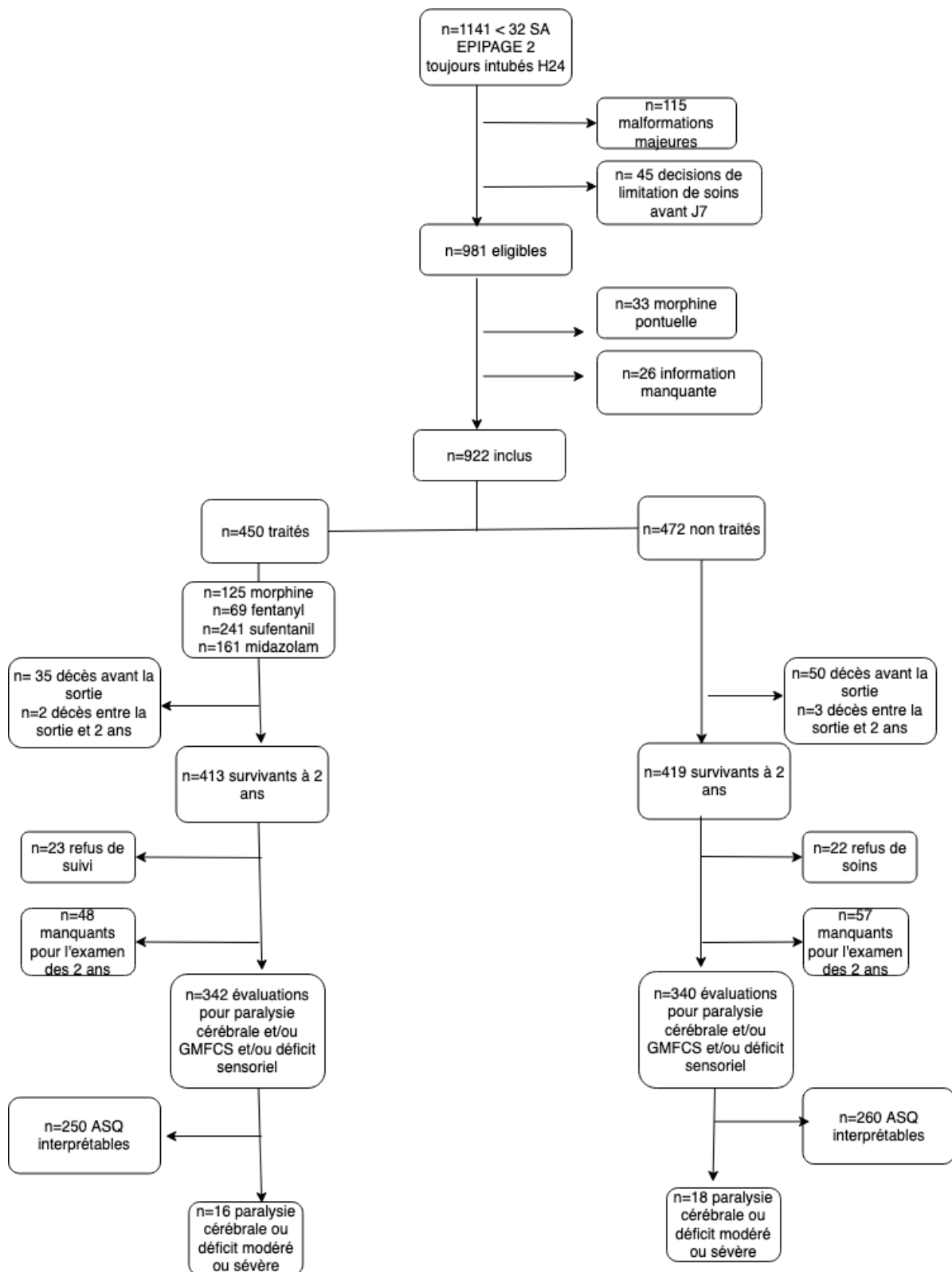


Figure 2

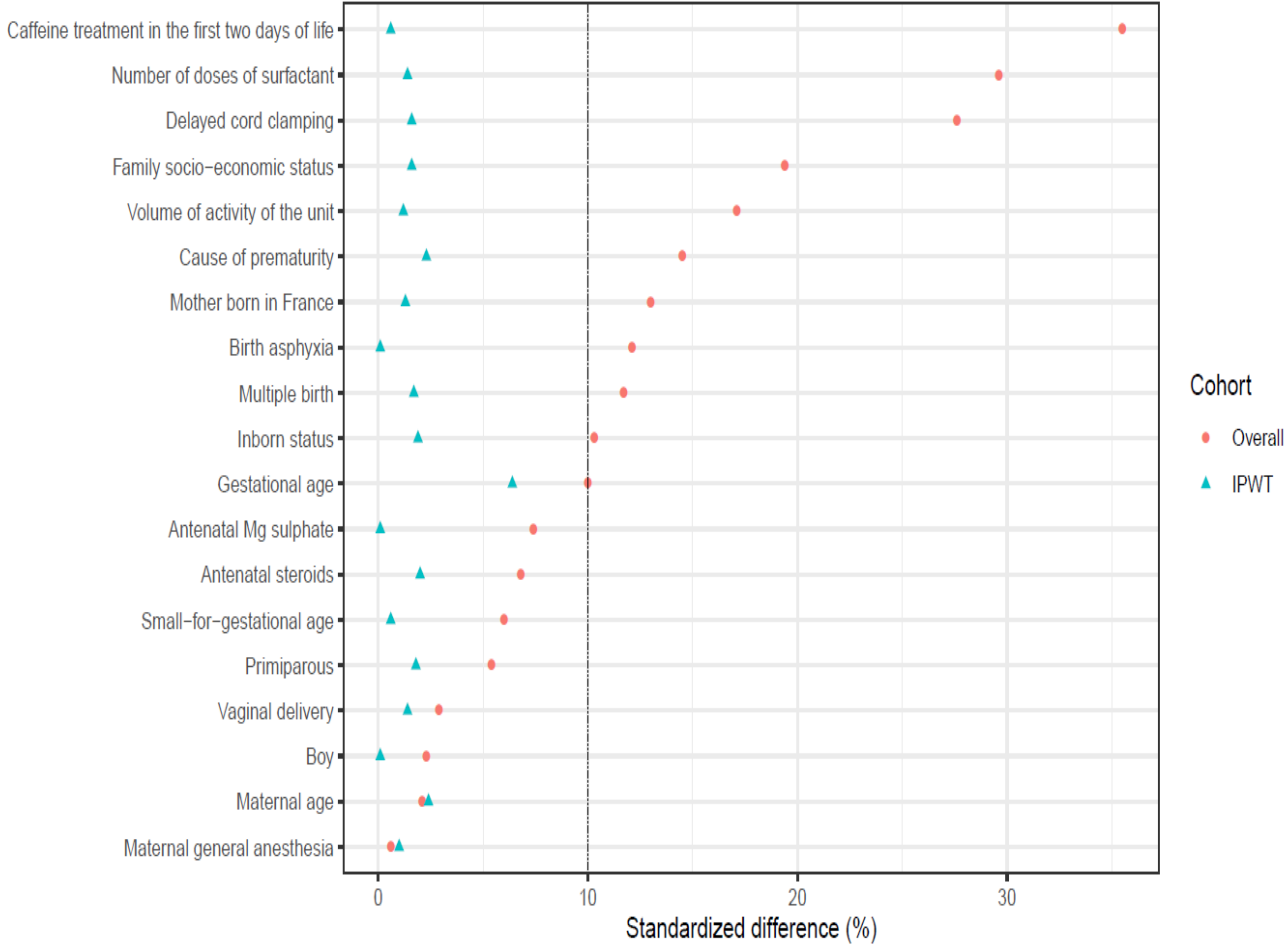
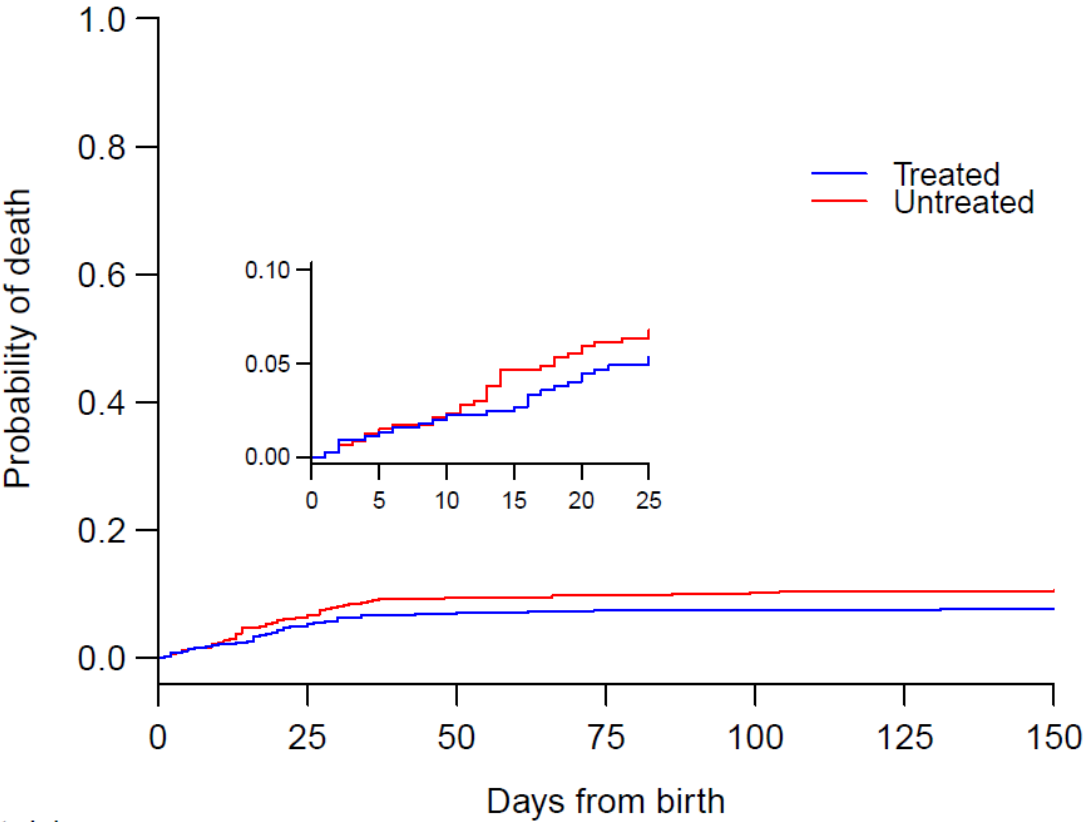


Figure 3 : Mortalité des enfants traités et non traités durant les 150 premiers jours de vie

Log-rank P=0.035



No. at risk		Days from birth						
		0	25	50	75	100	125	150
Treated	450	428	419	416	416	416	416	415
Untreated	472	442	427	426	424	423	423	423

Tableau 1 : durées de traitement moyenne par opioïdes et/sédatifs pendant tout le séjour

	No./Total (%) ^a		P value ^b
	Groupe traité	Groupe non traité	
Molécules	n=450	n=472	
Aucune	0 (0)	290 (63.7)	
Sufentanil	269 (59.4)	97 (19.0)	< .001
Age median au début du traitement (EIQ, jours)	0 [0; 1]	14 [9; 24]	-
Durée cumulée de traitement			
Nombre avec données utilisables	264 (98.1)	96 (99.0)	-
Médiane [EIQ], jours	4 [2; 10]	6 [2; 13]	-
Morphine	171 (37.3)	77 (14.9)	< .001
Age median au début du traitement (EIQ, jours)	0 [0; 5]	19 [13; 30]	-
Durée cumulée de traitement			
Nombre avec données utilisables	169 (98.8)	75 (97.4)	-
Médiane [EIQ], jours	8 [3; 25]	9 [5; 17]	-
Fentanyl	74 (16.1)	24 (4.7)	< .001
Durée cumulée de traitement	1 [0; 2]	16 [8; 28]	-
Cumulative duration of treatment			
Nombre avec données utilisables	73 (98.6)	24 (100)	-
Médiane [EIQ], jours	3 [1; 10]	3 [2; 9]	-
Midazolam	239 (51.9)	113 (22.4)	< .001
Age median au début du traitement (EIQ, jours)	1 [0; 11]	15 [12; 25]	-
Durée cumulée de traitement			
Nombre avec données utilisables	234 (97.9)	113 (100)	-
Médiane [EIQ], jours	4 [2; 10]	4 [2; 11]	-

Abréviations: EIQ : écart inter quartiles

a Pourcentages pondérés sur les durées de recrutement selon l'âge gestationnel

b chi2 ajusté de Rao-Scott F-

Tableau 2: Caractéristiques de base de la population

	Pondération simple cas complets		Pondération simple, après imputation			Pondération IPTW, après imputation		
	Traités N=450	Non traités N=472	Traités N=450	Non traités N=472	SD, %	Traités N=450	Non traités N=472	SD, %
Age gestationnel, SA, % (n)								
23	0•2 (1)	0•3 (2)	0.2	0.3	10.0	0.7	0.4	6.7
24	4•4 (24)	4•5 (26)	4.4	4.5		5.9	5.6	
25	12•5 (68)	12•1 (69)	12.5	12.1		14.2	15.1	
26	16•6 (90)	15 (86)	16.6	15		18.3	18.3	
27	16•9 (68)	19•8 (84)	16.9	19.8		16.5	16.4	
28	16•6 (67)	17•6 (75)	16.6	17.6		15.8	15.5	
29	14•6 (59)	13•9 (59)	14.6	13.9		12.1	12.8	
30	10•4 (42)	9•2 (39)	10.4	9.2		8.9	9.2	
31	7•7 (31)	7•5 (32)	7.7	7.5		7.6	6.6	
moyenne, (SD)	27•5 (1•9)	27•5 (1•7)	NA	NA		NA	NA	
Poids de naissance								
< 10 th centile, % (n)	28•3 (124)	31•0 (144)	28•3	31•0	6•0	28•7	29•0	0•7
> 10 th centile, % (n)	71•7 (326)	69•0 (328)	71•7	69•0		71•3	71•0	
moyenne, (Standard deviation), g	1068 (339)	1028 (282)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Sexe % (n)								
Masculin	52•7 (236)	51•6 (241)	52•7	51•6	2•3	51•8	51•8	0•1
Féminin	47•3 (214)	48•4 (231)	47•3	48•4		48•2	48•2	
Asphyxie néonatale, % (n)								
oui	53•2 (207)	47•1 (199)	53•3	47•5	11•7	51•1	51•0	0•2
Non	46•8 (180)	52•9 (273)	47•7	52•5		48•9	49	
Manquant	(63)	(61)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Mode d'accouchement, % (n)								
Voie basse	34•7 (163)	33•1 (161)	35•0	33•5	3•0	35•5	36•2	1•5
Césarienne	65•3 (283)	66•9 (303)	65•0	66•5		64•5	63•8	
Manquants	(4)	(8)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Statut Inborn/outborn, % (n)								
Outborn	20•0 (361)	16•0 (73)	20•0	16•0	10•3	18•8	18•0	2•2
Inborn	80•0 (89)	84•0 (399)	80•0	84•0		81•2	82•0	

Tableau 2 suite								
	Pondération simple cas complets		Pondération simple, après imputation			Pondération IPTW, après imputation		
	Traités N=450	Non traités N=472	Traités N=450	Non traités N=472	SD, %	Traités N=450	Non traités N=472	SD, %
Grossesse multiple, % (n)								
Singleton	70•8 (315)	65•4 (309)	70•8	65•4	11•7	67•7	68•5	1•8
Multiple	29•2 (135)	34•6 (163)	29•2	34•6		32•3	31•5	
Corticothérapie anténatale, % (n)								
Non	39•1 (173)	36•3 (164)	39•6	36•4	6•6	39•1	40•0	1•7
Oui	63•9 (264)	63•7 (291)	60•4	63•6		60•9	60•0	
Manquants	(13)	(17)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Sulfate de Mg antenatal, % (n)								
Non	94•2 (418)	92•2 (430)	94•2	92•3	7•5	93•2	93•2	0•1
Oui	5•8 (26)	7•8 (35)	5•8	7•7		6•8	6•8	
Manquants	(6)	(7)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Clampage retardé du cordon, % (n)								
Non	98•8 (429)	93•6 (415)	98•6	93•0	27•6	95•6	95•7	1•6
Oui	1•2 (5)	6•4 (28)	1•5	7•1		4•6	4•3	
Manquants	(16)	(29)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Nombre de doses de surfactant								
0	3•1 (12)	5•6 (24)	3•1	5•6	29•6	4•2	4•0	1•3
1	53•9 (234)	65•0 (297)	54•0	65•1		57•8	57•4	
>=2	43•0 (189)	29•3 (138)	42•9	29•3		38•1	38•6	
Manquants	(15)	(13)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Caféine dans les deux premiers jours, % (n)								
Oui	46•6 (202)	53•4 (293)	46•7	64•1	35•7	53•4	53•7	0•7
No	64•1 (244)	35•9 (174)	53•3	35•9		46•6	46•3	
Manquants	(1)	(2)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Cause de prématurité, % (n)								
MAP	43•7 (201)	40•6 (192)	43•7	40•6	14•5	42•5	42•8	2•6
RPM	23•5 (108)	22•4 (111)	23•5	22•4		23•5	22•9	
Maladie vasculaire	17•7 (111)	13•5 (117)	26•1	26•2		24•4	25•2	
Autre	15•2 (30)	23•4 (52)	6•7	10•7		9•6	9•1	

Tableau 2 suite								
	Pondération simple cas complets		Pondération simple, après imputation			Pondération IPTW, après imputation		
	Traités N=450	Non traités N=472	Traités N=450	Non traités N=472	SD, %	Traités N=450	Non traités N=472	SD, %
Age maternel, % (n)								
< 25 ans	24•9 (111)	24•1 (116)	24•9	24•1	2•1	25•3	24•3	2•3
25 à 35 ans	58•6 (266)	59•0 (277)	58•6	59•0		59•2	60•1	
> 35 ans	16•5 (73)	16•9 (79)	16•5	16•9		15•5	15•6	
Moyenne (Standard deviation),ans	29•7 (0•27)	29•7 (0•28)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Parité, % (n)								
Primipare	48•8 (220)	51•5 (240)	48•8	51•6	5•5	50•7	51•7	2•0
Multipare	51•2 (223)	48•5 (226)	51•2	48•5		49•3	48•3	
Manquants	(7)	(6)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Anesthésie maternelle, % (n)								
Peri -ou epidural ou aucune	82•0 (348)	81•5 (365)	81•9	81•6	0•7	82•2	81•8	0•9
Anesthésie générale	18•0 (74)	18•5 (83)	18•1	18•4		17•8	18•2	
Manquants	(28)	(24)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Statut socio-economique, % (n)								
Cadre/professions supérieures	22•8 (98)	15•5 (67)	22•5	15•9	19•3	19•4	20	1•5
Professions administratives	42•6 (177)	51•1 (222)	42•8	50•7		46•6	46•3	
Ouvriers	31•1 (130)	30•1 (132)	31•1	29•8		30•0	29•7	
Sans profession	3•5 (16)	3•4 (15)	3•7	3•6		4•0	3•9	
Manquants	(29)	(36)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Pays de naissance de la mère, % (n)								
France	73•4 (326)	79•0 (362)	73•5	79•0	13•0	75•1	75•7	1•3
Etranger	26•6 (116)	21•0 (98)	26•5	21•0		24•9	24•3	
Manquants	(8)	(12)	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Volume d'activité de l'unité, % (n)								
Premier tercile	28•6 (126)	36•0 (170)	28•6	36•0	17•1	31•3	30•9	1•0
Second tercile	32•0 (146)	31•2 (146)	32•0	31•2		31•5	31•5	
Troisième tercile	39•5 (178)	32•9 (155)	39•5	32•9		37•1	37•6	

Les caractéristiques sont présentées sous forme de pourcentage pour montrer l'effet des différentes pondérations. En overall cohort, la pondération est dite simple (sur la durée de recrutement) et IPTW (sur le PS). Pour chaque variable, la somme des pourcentages peut être différente de 100% à cause de l'arrondi. Abréviation : NA = Non Applicable

Tableau 3. Résultats sur les critères de jugement principaux : survie à 2 ans et Survie à 2 ans sans déficit modéré ou sévère

		n (%)		OR [IC 95%]	Différence de risque: groupe traité – groupe non traité (95% IC)
		Enfants traités (n=450)	Non traités (n=472)		
	Méthode				
Survie à 2 ans	avant IPTW	413 (92.3)	419 (89.7)	1.39 [0.86; 2.23]	2.6 [-1.2; 6.5]
	après IPTW	(92.5)	(87.9)	1.05 [1.00; 1.09]	4.7 [0.3; 9.1]
Survie sans déficience modéré ou sévère à 2 ans^a	avant IPTW	385 (86.2)	390 (83.7)	1.22 [0.83; 1.79]	2.6 [-2.3; 7.4]
	après IPTW	(86.6)	(81.3)	1.49 [0.98; 2.28]	5.3 [-0.3; 11.0]

Abréviations : IPTW, Inverse probability of treatment weighting.

Résultats après imputation multiple. Les odds ratio et différences de risque sont calculés avec un modèle GEE (generalized estimating equation regression) pour prendre en compte le potentiel effet centre.

a : la déficience sévère étant définie comme un trouble correspondant à un stade 3 à 5 de la classification de la GMFCS, une paralysie cérébrale ou un déficit auditif ou visuel sévère (bilatéral). La déficience modérée étant définie comme un trouble correspondant à un stade 2 de la GMFCS ou paralysie avec ou sans déficit auditif ou visuel modéré (unilatéral)

Tableau 4. Résultats sur les critères de jugement secondaires

		n (%)		OR [IC 95%]	Différence de risque: groupe traité – groupe non traité (95% IC)
		Enfants traités (n=450)	Non traités (n=472)		
	Méthode				
Survie sans morbidité néonatale grave ^a	avant IPTW	292 (66.7)	295 (64.8)	1.09 [0.78; 1.51]	1.9 [-5.5; 9.3]
	après IPTW	(66.2)	(59.9)	1.31 [0.92; 1.87]	6.4 [-1.9; 14.6]
Lésion sévère ETF	avant IPTW	64 (14.0)	55 (11.4)	1.26 [0.88; 1.81]	2.6 [-1.4; 6.5]
	après IPTW	(13.3)	(12.5)	1.07 [0.72; 1.59]	0.7 [-3.7; 5.2]
ECUN grave	avant IPTW	18 (3.8)	20 (4.2)	0.92 [0.42; 2.00]	-0.3 [-3.3; 2.7]
	après IPTW	(4.3)	(4.3)	0.99 [0.42; 2.32]	0.0 [-3.6; 3.5]
ROP sévère	avant IPTW	21 (4.2)	28 (5.4)	0.77 [0.35; 1.71]	-1.2 [-4.8; 2.4]
	après IPTW	(4.6)	(6.2)	0.74 [0.33; 1.65]	-1.6 [-5.7; 2.6]
Parmi les sortis vivants		(n=415)	(n=422)		
DBP sévère à 36 SA	avant IPTW	65 (14.8)	80 (17.6)	0.81 [0.45; 1.49]	-2.8 [-11.3; 5.7]
	après IPTW	(15.8)	(20.9)	0.71 [0.37; 1.35]	-5.2 [-15.3; 5.0]
Durée moyenne de ventilation mécanique, jours (SD)	avant IPTW	13.7 (13.9)	11.5 (14.3)	-	2.2 [-0.7 ; 5.1]
	après IPTW	14.4 (14.5)	13.0 (14.9)	-	1.3 [-2.1 ; 4.8]
Durée moyenne d'hospitalisation, jours (SD)	avant IPTW	83.0 (30.7)	81.4 (29.9)	-	1.6 [-3.4; 6.6]
	après IPTW	84.1 (31.0)	85.1 (31.4)	-	1.0 [-4.7; 6.8]
Parmi les survivant à 2 ans		(n=413)	(n=419)		
Paralysie cérébrale ^b	avant IPTW	26 (6.7)	35 (8.3)	0.79 [0.43; 1.44]	-1.6 [-5.7; 2.5]
	après IPTW	(6.6)	(8.8)	0.72 [0.36; 1.44]	-2.3 [-7.1 ; 2.5]
ASQ en alerte ^c	avant IPTW	207 (49.3)	214 (50.7)	0.94 [0.67; 1.32]	-1.4 [-9.8; 6.9]
	après IPTW	(51.1)	(51.4)	0.99 [0.70; 1.41]	-0.3 [-9.1; 8.6]

Abbreviations : IPTW, Inverse probability of treatment weighting . ASQ : Ages and Stages Questionnaires

Résultats après imputation multiple. Les odds ratios et différences de risque sont calculés avec un modèle GEE (generalized estimation equation regression) pour prendre en compte le potentiel effet centre.

a : morbidité néonatale grave : BDP sévère, ECUN sévère, ROP sévère, HIV 3 ou 4, hémorragie intraparenchymateuse, ou LMPV

b : selon les critères SCPE

c : ASQ en alerte si score inférieur à 2 DS en dessous du score moyen

Tableau 5 : répartition des causes de décès en réanimation, test du chi2, sur pondération simple

Causes de décès en reanimation néonatale	Enfants traités (N=35 décès)	Enfants non traités (N=50 décès)	P value
Détresse respiratoire	12/35 (34.3)	17/50 (34.0)	0,89
ECUN	4/35 (11.4)	3/50 (6.0)	
Infection	6/35 (17.1)	11/50 (22.0)	
Atteinte neurologique centrale	6/35 (17.1)	12/50 (24.0)	
Autre	6/35 (17.1)	6/50 (12.0)	
inconnue	1/35 (2.9)	1/50 (2.0)	

Tableau 6. Sous-groupe enfants nés avant 29 SA

	Méthode	n (%)		OR [IC 95%]	Différence de risque: groupe traité – groupe non traité (95% IC)
		Enfants traités (n=318)	Non traités (n=342)		
Survie à 2 ans	avant IPTW	285 (90.1)	291 (85.8)	1.50 [0.88; 2.55]	4.3 [-1.3; 9.8]
	après IPTW	(90.4)	(83.9)	1.80 [1.04; 3.12]	6.5 [0.4; 12.6]
Survie sans déficience modérée ou sévère à 2 ans^a	avant IPTW	263 (83.3)	273 (81.1)	1.17 [0.73; 1.86]	2.2 [-4.5; 9.0]
	après IPTW	(83.8)	(78.0)	1.47 [0.88; 2.44]	5.9 [-1.9; 13.6]
Survie sans morbidité néonatale grave ^b	avant IPTW	185 (59.7)	189 (57.2)	1.11 [0.75; 1.63]	2.5 [-6.9; 11.9]
	après IPTW	(60.3)	(51.6)	1.42 [0.95; 2.14]	8.7 [-1.3; 18.7]
Lésion sévère ETF	avant IPTW	50 (15.6)	43 (12.6)	1.28 [0.86; 1.92]	3.0 [-1.8; 7.7]
	après IPTW	(14.6)	(13.6)	1.09 [0.71; 1.67]	1.0 [-4.1; 6.2]
ECUN grave	avant IPTW	16 (5.0)	18 (5.3)	0.94 [0.41; 2.16]	-0.3 [-4.4; 3.8]
	après IPTW	(5.4)	(5.5)	0.99 [0.39; 2.47]	-0.1 [-4.8; 4.7]
ROP sévère	avant IPTW	20 (5.8)	27 (7.4)	0.77 [0.35; 1.72]	-1.6 [-6.4; 3.2]
	après IPTW	(6.1)	(8.3)	0.72 [0.31; 1.64]	-2.2 [-7.8; 3.3]
Parmi les sortis vivants		(n=286)	(n=294)		
DBP sévère à 36 SA	avant IPTW	56 (18.9)	72 (23.2)	0.77 [0.41; 1.43]	-4.3 [-15.0; 6.3]
	après IPTW	(19.3)	(27.4)	0.63 [0.33; 1.23]	-8.1 [-20.6; 4.4]
Durée moyenne de ventilation mécanique, jours (SD)	avant IPTW	17.7 (15.1)	15.3 (15.9)	-	2.4 (-1.3; 6.1)
	après IPTW	18.0 (15.6)	17.2 (16.4)	-	0.8 [-3.5; 5.1]
Durée moyenne d'hospitalisation, jours (SD)	avant IPTW	95.0 (27.1)	93.0 (27.8)	-	1.9 [-2.8; 6.7]
	après IPTW	95.9 (27.7)	96.1 (28.5)	-	-0.3 [-5.8; 5.3]
Parmi les survivant à 2 ans		(n=285)	(n=291)		
Paralysie cérébrale ^c	avant IPTW	20 (7.4)	24 (8.1)	0.91 [0.45; 1.86]	-0.6 [-5.7; 4.4]
	après IPTW	(7.3)	(9.2)	0.77 [0.34; 1.76]	-1.9 [-8.2; 4.3]
ASQ en alerte ^d	avant IPTW	155 (53.9)	151 (51.2)	1.12 [0.74; 1.68]	2.7 [-7.5; 12.9]
	après IPTW	(55.9)	(52.8)	1.13 [0.74; 1.74]	3.1 [-7.6; 13.7]

Abréviations : IPTW, Inverse probability of treatment weighting .

Resultats après imputation multiple. Les odds ratio et différences de risque sont calculés avec un modèle GEE (generalized estimation equation regression) pour prendre en compte le potentiel effet centre.

a : la déficience sévère étant définie comme un trouble correspondant à un stade 3 à 5 de la classification de la GMFCS, une paralysie cérébrale ou un déficit auditif ou visuel sévère (bilatéral). La déficience modérée étant définie comme un trouble correspondant à un stade 2 de la GMFCS ou paralysie avec ou sans déficit auditif ou visuel modéré (unilatéral)

b : morbidité néonatale grave : BDP sévère, ECUN sévère, ROP sévère, HIV 3 ou 4, hémorragie intraparenchymateuse, ou LMPV

c : selon les critères SCPE

c : ASQ en alerte si score inférieur à 2 DS en dessous du score moyen

d : ASQ : Ages and Stages Questionnaires

Tableau 7. Sous-groupe : enfants traités par opiacés dans le groupe traité

	Méthode	n (%)		OR [IC 95%]	Différence de risque: groupe traité – groupe non traité (95% IC)
		Enfants traités (n=289)	Non traités (n=472)		
Survie à 2 ans	avant IPTW	270 (94.1)	419 (89.7)	1.83 [1.05; 3.17]	4.4 [0.6; 8.1]
	après IPTW	(94.2)	(88.2)	2.18 [1.21; 3.92]	6.0 [1.8; 10.2]
Survie sans déficience modérée ou sévère à 2 ans^a	avant IPTW	253 (88.1)	390 (83.7)	1.45 [0.94; 2.24]	4.4 [-0.6; 9.5]
	après IPTW	(88.7)	(81.6)	1.77 [1.08; 2.89]	7.1 [1.3; 12.8]
Survie sans morbidité néonatale grave ^b	avant IPTW	193 (68.7)	295 (64.8)	1.19 [0.81; 1.75]	3.8 [-4.8; 12.5]
	après IPTW	(68.8)	(60.2)	1.46 [0.95; 2.23]	8.6 [-1.1; 18.2]
Lésion sévère ETF	avant IPTW	32 (10.6)	55 (11.4)	0.92 [0.59; 1.43]	-0.8 [-5.1; 3.5]
	après IPTW	(9.8)	(12.3)	0.78 [0.48; 1.26]	-2.5 [-7.2; 2.2]
ECUN grave	avant IPTW	13 (4.3)	20 (4.2)	1.03 [0.42; 2.51]	0.1 [-3.5; 3.7]
	après IPTW	(4.7)	(4.5)	1.06 [0.41; 2.73]	0.2 [-4.0; 4.4]
ROP sévère	avant IPTW	11 (3.5)	28 (5.4)	0.63 [0.24; 1.66]	-1.9 [-5.9; 2.1]
	après IPTW	(4.1)	(6.1)	0.66 [0.25; 1.69]	-2.1 [-6.6; 2.5]
Parmi les sortis vivants		(n=271)	(n=422)		
DBP sévère à 36 SA	avant IPTW	44 (15.7)	80 (17.6)	0.87 [0.45; 1.68]	-1.9 [-11.2; 7.3]
	après IPTW	(16.4)	(20.8)	0.74 [0.36; 1.52]	-4.5 [-15.4; 6.5]
Durée moyenne de ventilation mécanique, jours (SD)	avant IPTW	14.7 (14.7)	11.5 (14.3)	-	3.2 [0.0; 6.3]
	après IPTW	14.8 (14.9)	13.1 (15.0)	-	1.7 [-2.0; 5.4]
Durée moyenne d'hospitalisation, jours (SD)	avant IPTW	85.8 (32.3)	81.4 (29.9)	-	4.5 [-1.5; 10.4]
	après IPTW	86.8 (32.8)	84.4 (30.9)	-	2.3 [-4.5; 9.2]
Parmi les survivant à 2 ans		(n=270)	(n=419)		
Paralysie cérébrale ^c	avant IPTW	18/270 (7.4)	35/419 (8.3)	0.88 [0.46; 1.68]	-0.9 [-5.5; 3.7]
	après IPTW	(6.9)	(8.9)	0.75 [0.36; 1.55]	-2.1 [-7.2; 3.1]
ASQ en alerte ^d	avant IPTW	135/270 (48.9)	214/419 (50.7)	0.93 [0.64; 1.35]	-1.8 [-11.1; 7.4]
	après IPTW	(50.6)	(51.6)	0.96 [0.64; 1.44]	-1.0 [-11.1; 9.0]

Abréviations : IPTW, Inverse probability of treatment weighting .

Resultats après imputation multiple. Les odds ratio et différences de risque sont calculés avec un modèle GEE (generalized estimation equation regression) pour prendre en compte le potentiel effet centre.

a : la déficience sévère étant définie comme un trouble correspondant à un stade 3 à 5 de la classification de la GMFCS, une paralysie cérébrale ou un déficit auditif ou visuel sévère (bilatéral). La déficience modérée étant définie comme un trouble correspondant à un stade 2 de la GMFCS ou paralysie avec ou sans déficit auditif ou visuel modéré (unilatéral)

b : morbidité néonatale grave : BDP sévère, ECUN sévère, ROP sévère, HIV 3 ou 4, hémorragie intraparenchymateuse, ou LMPV

c : selon les critères SCPE

c : ASQ en alerte si score inférieur à 2 DS en dessous du score moyen

d : ASQ : Ages and Stages Questionnaires

Tableau 8. Sous-groupe : enfants n'ayant jamais reçu de sédation/analgésie dans le groupe non traité, résultats du modèle avec effet centre

	Méthode	n (%)		OR [IC 95%]	Différence de risque: groupe traité – groupe non traité (95% IC)
		Enfants traités (n=450)	Non traités (n=290)		
Survie à 2 ans	avant IPTW	413 (92.3)	277 (95.9)	0.52 [0.25; 1.10]	-3.5 [-7.2; 0.2]
	après IPTW	(93.0)	(92.8)	1.03 [0.36; 2.94]	0.2 [-6.8; 7.2]
Survie sans déficience modérée ou sévère à 2 ans^a	avant IPTW	385 (86.2)	259 (89.8)	0.71 [0.43; 1.18]	-3.5 [-8.6; 1.6]
	après IPTW	(87.3)	(87.2)	1.01 [0.52; 2.00]	0.1 [-7.5; 7.7]
Survie sans morbidité néonatale grave ^b	avant IPTW	292 (66.7)	222 (77.6)	0.58 [0.31; 1.08]	-10.9 [-22.2; 0.4]
	après IPTW	(68.5)	(70.3)	0.92 [0.44; 1.90]	-1.8 [-17.0; 13.4]
Lésion sévère ETF	avant IPTW	64 (14.0)	21 (7.5)	2.00 [1.20; 3.34]	6.5 [2.2; 110.7]
	après IPTW	(13.0)	(8.5)	1.61 [0.85; 3.08]	4.5 [-0.9; 9.9]
ECUN grave	avant IPTW	18 (3.8)	3 (1.2)	3.43 [1.04; 11.31]	2.7 [0.3; 5.1]
	après IPTW	(3.6)	(0.7)	5.08 [1.54; 16.71]	2.9 [0.7; 5.0]
ROP sévère	avant IPTW	21 (4.2)	6 (2.1)	2.24 [0.55; 9.19]	2.1 [-1.3; 5.6]
	après IPTW	(4.0)	(3.2)	1.38 [0.34; 5.58]	0.8 [-3.4; 5.1]
Parmi les sortis vivants		(n=415)	(n=278)		
DBP sévère à 36 SA	avant IPTW	65 (14.8)	34 (11.6)	1.33 [0.42; 4.18]	3.2 [-8.7; 15.2]
	après IPTW	(14.1)	(16.7)	0.82 [0.24; 2.83]	-2.5 [-19.5; 14.4]
Durée moyenne de ventilation mécanique, jours (SD)	avant IPTW	13.7 (13.9)	7.2 (10.2)	-	6.5 [2.6; 10.4]
	après IPTW	13.2 (13.7)	10.2 (12.9)	-	3.0 [-3.2; 9.2]
Durée moyenne d'hospitalisation, jours (SD)	avant IPTW	83.0 (30.7)	71.5 (22.1)	-	11.5 [5.3; 17.6]
	après IPTW	81.8 (30.5)	76.7 (23.6)	-	5.1 [-2.7; 12.8]
Parmi les survivant à 2 ans		(n=413)	(n=277)		
Paralysie cérébrale ^c	avant IPTW	26 (6.7)	22 (7.7)	0.86 [0.45; 1.65]	-1.0 [-5.4; 3.4]
	après IPTW	(6.4)	(6.7)	0.96 [0.44; 2.08]	-0.3 [-5.0; 4.5]
ASQ en alerte ^d	avant IPTW	207 (49.3)	129 (46.6)	1.11 [0.78; 1.59]	2.6 [-6.3; 11.6]
	après IPTW	(49.7)	(49.1)	1.02 [0.68; 1.54]	0.5 [-9.6; 10.7]

Abréviations : IPTW, Inverse probability of treatment weighting .

Resultats après imputation multiple. Les odds ratio et différences de risque sont calculés avec un modèle GEE (generalized estimation equation regression) pour prendre en compte le potentiel effet centre.

a : la déficience sévère étant définie comme un trouble correspondant à un stade 3 à 5 de la classification de la GMFCS, une paralysie cérébrale ou un déficit auditif ou visuel sévère (bilatéral). La déficience modérée étant définie comme un trouble correspondant à un stade 2 de la GMFCS ou paralysie avec ou sans déficit auditif ou visuel modéré (unilatéral)

b : morbidité néonatale grave : BDP sévère, ECUN sévère, ROP sévère, HIV 3 ou 4, hémorragie intraparenchymateuse, ou LMPV selon les critères SCPE

c : ASQ en alerte si score inférieur à 2 DS en dessous du score moyen

d : ASQ : Ages and Stages Questionnaires

Annexe 2 : classifications

1. Stadification de Bell (43)

Critères de définition de l'entérococolite ulcéro-nécrosante du nouveau-né (ENN) selon Bell (1978)^{5,9,11}

	Stade	Signes généraux	Signes intestinaux	Signes radiologiques
ENN douteuse	IA : suspectée	* apathie ou agitation ; * apnées-bradycardies (en) ; * dysrégulation thermique ; ± CRP	* volumes des résidus gastriques ; * vomissements ; * météorisme abdominal indolore et non silencieux ; ± modification des selles, pas de sang macroscopique	Aspect normal ou dilatation des anses intestinales, iléus modéré (anse fixée)
"	IB : probable	<i>idem</i> ci-dessus	<i>idem</i> ci-dessus + sang rouge dans les selles	<i>idem</i> ci-dessus
ENN prouvée	II : de gravité faible à moyenne	<i>idem</i> ci-dessus ; ± acidose métabolique ; ± thrombopénie	<i>idem</i> ci-dessus ; + météorisme silencieux ; ± résidus verts ; ± défense ; ± plastron FID ; ± paroi inflammatoire	* Dilatation intestinale ; + pneumatose intestinale et, ou portale ; ± épanchement péritonéal
"	III : grave	<i>idem</i> ci-dessus ; ± hypotension, oligurie, troubles hydro-électrolytiques ; ± acidose mixte ; ± neutropénie ; ± CIVD ; ± SDRA	<i>idem</i> ci-dessus ; + météorisme volumineux, douloureux avec contracture	<i>idem</i> ci-dessus ; ± pneumopéritoine de la grande cavité ou localisée ; ± épanchement péritonéal franc

https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ent%C3%A9rococolite_n%C3%A9crosante&oldid=158772026

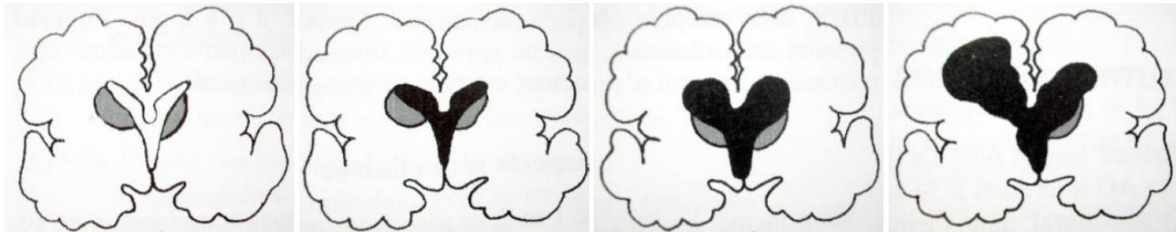
2. Stadification de la rétinopathie du prématuré (44)

Classification de la rétinopathie des prématurés

Stade 1	Ligne de démarcation signalant la limite entre la rétine avascularisée et la rétine vascularisée
Stade 2	Bourrelet se formant dans la région de la ligne de démarcation
Stade 3	Prolifération ou néovascularisation fibrovasculaire extrarétinienne
Stade 4	Décollement partiel de la rétine
Stade 5	Décollement total de la rétine
Maladie pré-plus	Plus de tortuosité vasculaire que la normale, mais insuffisante pour poser un diagnostic de maladie plus
Maladie plus	Dilatation et tortuosité vasculaires d'au moins deux quadrants de l'œil

Jefferies A. La rétinopathie des prématurés : Les recommandations de dépistage. *Paediatr Child Health*. déc 2010;15(10):671-4.

3. Classification des hémorragies intra ventriculaires selon Papile (49)



HIV 1

HIV 2

HIV 3

HIV 4

Rocchisani M-A. Hémorragies intra ventriculaires fœtales de grade III et devenir neurologique. :80.

Annexe 3 : abréviations et glossaire

AC : Age corrigé, âge calculé à partir du terme théorique de l'enfant donc date correspondant à 40 SA. On utilise l'âge corrigé jusqu'à environ 2 ans.

AR : Age réel, correspondant à l'âge de l'enfant à partir de sa date de naissance.

ASQ : Age and Stages Questionnaire

BDP : Dysplasie Broncho Pulmonaire

DAR : Différence absolue de Risque

ECUN: Entérocolite Ulcéro Nécrosante

ETF: Echographie Trans Fontanelle

HIV: Hémorragie Intra Ventriculaire

IPTW, inverse propensity score weighting, pondération par l'inverse du score de propension

LMPV : LeucoMalacie Péri Ventriculaire

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

Pondération simple: pondération par la durée de la période de recrutement

PS : Propensity Score, score de propension

ROP : Rétinopathie du Prématuro

RPM : Rupture Prématuroe des Membranes

SA : Semaine d'Aménorrhée

SD, standardised difference, différence standardisée

Titre de la thèse en anglais

Consequences of Analgesia and/or Sedation in Intubated Infants on Neurodevelopmental Outcomes (CASIINO): results from the prospective Epipage 2 cohort study at age 2

Importance: Routine analgesia and/or sedation are currently not recommended for mechanically ventilated neonates, although mechanical ventilation causes pain and discomfort. **Objective:** To evaluate the association between exposure to analgesia and/or sedation and survival and sensorimotor outcomes at age 2 in ventilated premature infants. **Design:** Comparison of treated versus untreated infants from the French national Epipage 2 cohort using inverse propensity score weighting after multiple imputation. **Setting:** Sixty six neonatal intensive care units in France between March and December 2011. **Participants:** Premature infants born before 32 weeks of gestation intubated within 1 hour after birth, not extubated at 24 hours of life. **Exposure:** Continuous opioids and/or midazolam infusion started before seven days of life and before the first extubation. Untreated infants did not receive these treatments before first extubation or the first week of life, whichever came first. **Main outcomes and measures:** The primary outcomes were survival and survival without moderate or severe neuromotor or sensory impairment at age 2. Secondary outcomes included survival without major morbidity at discharge, cumulated duration of mechanical ventilation, duration of hospital stay and Ages and Stages Questionnaire scores at age 2. **Results:** Among 981 eligible infants, 922 were included (450 treated, 472 untreated; mean (SD) gestational age: 27.28 (1.95) weeks, mean birthweight: 1021 (315) g; 445 girls). At age 2, survival was significantly increased in the treated group (RD 4.7%; 95% CI, 0.3 to 9.1; P= .037) without any difference between treated and untreated infants for survival without moderate or severe neuromotor or sensory impairment (RD 5.3%; 95% CI -0.3 to 11.0; P= .063). **Conclusion and relevance:** Continuous analgesia and/or sedation in very premature infants during an initial episode of mechanical ventilation continued after 24 hours of age was associated with improved survival without any difference in survival without moderate or severe neuromotor or sensory impairment at two years, supporting the long-term safety of the studied treatments. These results advocate for wider use of analgesics and/or sedatives in this context.

Résumé en anglais

Mots clés en anglais | Il est recommandé d'indiquer vos mots-clés en MESH. Pour toute aide à ce sujet prenez contact auprès de vos bibliothèques universitaires de médecine.

Analgesia, sedation, prematurity, infant, pain, neurodevelopment, inverse probability of treatment weighting

Titre de la thèse en français

Association entre sédation/analgésie continue lors de la ventilation mécanique précoce et devenir neurodéveloppemental à 2 ans d'âge corrigé chez les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA : résultats de l'étude Epipage 2

Résumé en français

Introduction : La ventilation mécanique est source de douleur mais la sédation/analgésie n'est pas systématique chez le nouveau-né par crainte d'une neurotoxicité à long terme (données animales) et par manque de données cliniques. **Objectif** : Evaluer l'association entre exposition postnatale précoce à une sédation/analgésie et neurodéveloppement à 2 ans chez les nouveau-nés prématurés, ventilés plus de 24 h, dans la cohorte Epipage 2. **Méthodes** : Nouveau-nés nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA), intubés avant H1, non extubés à H24. Exposition : traitement continu par morphine, sufentanil, fentanyl et/ou midazolam, initié dans la première semaine de vie et avant la première extubation. **Critères de jugement principaux** : survie à 2 ans et survie sans trouble moteur ou sensoriel modéré ou sévère à 2 ans. **Analyse** : score de propension (pondération inverse) et prise en compte de l'effet centre avec imputation multiple. **Résultats** : Parmi 981 enfants éligibles, 922 inclus : 450 traités et 472 non traités. La survie à 2 ans était significativement améliorée : 92,5% des traités et 87,9% des non traités, différence de risque 4.7 [95%CI 0.3; 9.1]. Pas de modification significative de la survie à 2 ans sans troubles moteurs ou sensoriels modérés ou sévères : 81% chez les traités, versus 76% chez les non-traités, différence de risque : 5,7% [95%CI -0,2; 11,6]). **Conclusion** : Une sédation/analgésie continue lors du premier épisode de ventilation mécanique de plus de 24h dans la première semaine de vie était associée à une amélioration de la survie à 2 ans sans modification de la survie sans troubles moteurs ou sensoriels modérés ou sévères chez les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA.

Mots clés en français

Analgésie, sédation, nouveau-né, prématurité, douleur, neurodéveloppement, pondération par l'inverse du score de propension