



**HAL**  
open science

# Évolution de la mortalité et de la morbidité néonatales des enfants nés avec un âge gestationnel inférieur à 29 SA entre 1997 et 2019

Juliette Deschamps

► **To cite this version:**

Juliette Deschamps. Évolution de la mortalité et de la morbidité néonatales des enfants nés avec un âge gestationnel inférieur à 29 SA entre 1997 et 2019. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03480263

**HAL Id: dumas-03480263**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03480263v1>**

Submitted on 14 Dec 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.

**Évolution de la mortalité et de la morbidité néonatales des enfants nés avec  
un âge gestationnel inférieur à 29 SA entre 1997 et 2019**

**T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 4 Novembre 2021**

**Par Madame Juliette DESCHAMPS**

**Née le 6 septembre 1992 à Aix-En-Provence (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PÉDIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur REYNAUD Rachel**

**Président**

**Monsieur le Professeur MILH Mathieu**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur FABRE Alexandre**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BOUBRED Farid**

**Directeur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales  
Aix-Marseille Université

**Évolution de la mortalité et de la morbidité néonatales des enfants nés avec  
un âge gestationnel inférieur à 29 SA entre 1997 et 2019**

# **T H E S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES  
DE MARSEILLE**

**Le 4 Novembre 2021**

**Par Madame Juliette DESCHAMPS**

**Née le 6 septembre 1992 à Aix-En-Provence (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de PÉDIATRIE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur REYNAUD Rachel**

**Président**

**Monsieur le Professeur MILH Mathieu**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur FABRE Alexandre**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BOUBRED Farid**

**Directeur**

## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

### **Asseseurs :**

➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

## ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

## ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

## ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUVE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

MM MICHOTÉY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETTES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

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

### 2009

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

### 2010

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

### 2011

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

### 2012

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

### 2013

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

### 2014

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

**2015**

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

**2016**

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

**2017**

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

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

## 2019

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric
ALIMI Yves	COSTELLO Régis
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine
AMBROSI Pierre	COWEN Didier
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle
BARTHET Marc	DISDIER Patrick
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand
BERBIS Julie	EBBO Mikael
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane
BOYER Laurent	GABERT Jean
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad
BRUE Thierry	GAUDART Jean
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric

# PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard
PAROLA Philippe	ROLL Patrice
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique
PELLISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle
PHAM Thao	SCAVARDA Didier
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor
POINSO François	SIMON Nicolas
RACCAH Denis	STEIN Andréas
RANQUE Stéphane	TAIEB David
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal
REGIS Jean	THUNY Franck
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES

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

## PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI

REVIS Joana

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GEN

GENTILE Gaëtan

## PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

GUIEU Régis  
GUIS Sandrine  
GUYE Maxime  
GUYOT Laurent  
*GUYS Jean-Michel Surnombre*  
HABIB Gilbert  
HARDWIGSEN Jean  
HARLE Jean-Robert  
HOUVENAEGHEL Gilles  
JACQUIER Alexis  
JOURDE-CHICHE Noémie  
JOUVE Jean-Luc  
KAPLANSKI Gilles  
KARSENTY Gilles  
*KERBAUL François détachement*  
KRAHN Martin  
LAFFORGUE Pierre  
LAGIER Jean-Christophe  
LAMBAUDIE Eric  
LANCON Christophe  
LA SCOLA Bernard  
LAUNAY Franck  
LAVIEILLE Jean-Pierre  
LE CORROLLER Thomas  
LECHEVALLIER Eric  
LEGRE Régis  
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale  
LEONE Marc  
LEONETTI Georges  
LEPIDI Hubert  
LEVY Nicolas  
MACE Loïc  
MAGNAN Pierre-Edouard  
MANCINI Julien  
MEGE Jean-Louis  
MERROT Thierry  
METZLER/GUILLEMAIN Catherine  
MEYER/DUTOUR Anne  
MICCALEF/ROLL Joëlle  
MICHEL Fabrice  
MICHEL Gérard  
MICHEL Justin  
MICHELET Pierre  
MILH Mathieu  
MILLION Matthieu  
MOAL Valérie  
MORANGE Pierre-Emmanuel  
MOULIN Guy  
MOUTARDIER Vincent  
NAUDIN Jean  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier  
NICOLLAS Richard  
NGUYEN Karine  
OLIVE Daniel  
OLLIVIER Matthieu  
OUAFIK L'Houcine  
OVAERT-REGGIO Caroline  
PADOVANI Laetitia

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

TURRINI Olivier

VALERO René

VAROQUAUX Arthur Damien

VELLY Lionel

VEY Norbert

VIDAL Vincent

VIENS Patrice

VILLANI Patrick

VITON Jean-Michel

VITTON Véronique

*VIEHWEGER Heide Elke détachement*

VIVIER Eric

XERRI Luc

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle

THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

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

**ANATOMIE 4201**

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

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

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

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

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

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

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)

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

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)

LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

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

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

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

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)

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

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)  
TAIEB David (PU-PH)

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

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

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

**BIostatistiques, Informatique Médicale  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
GIORGI Roch (PU-PH)  
MANCINI Julien (PU-PH)

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

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

**CHIRURGIE ORTHOPÉDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
FLECHER Xavier (PU-PH)  
OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
TROPANO Patrick (PU-PH)

**ROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702 CANCÉROLOGIE ; RADIOTHERAPIE**

BERTUCCI François (PU-PH)  
CHINOT Olivier (PU-PH)  
COWEN Didier (PU-PH)  
DUFFAUD Florence (PU-PH)  
GONCALVES Anthony (PU-PH)  
HOUVENAEAGHEL Gilles (PU-PH)  
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
SALAS Sébastien (PU-PH)  
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
TABOURET Emeline (MCU-PH)

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

**CHIRURGIE VISCÉRALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
SEBAG Frédéric (PU-PH)  
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
BIRNBAUM David (MCU-PH)  
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
GUERIN Carole (MCU-PH)  
MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402 CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
LAUNAY Franck (PU-PH)  
MERRROT Thierry (PU-PH)  
*VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) détachement*  
DARIEL Anne (MCU-PH)  
FAURE Alice (MCU-PH)  
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503 CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
GUYOT Laurent (PU-PH)  
  
FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

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

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

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

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

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

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

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

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

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

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

FERON François (PR) (69ème section)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

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

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

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

*KERBAUL François (PU-PH) détachement*

MICHELET Pierre (PU-PH)

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

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

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2012 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2012) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

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

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

MOAL Valérie (PU-PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

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

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PHYSIOLOGIE 4402**

**PEDIATRIE 5401**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903**

BAILLY Daniel (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

**PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

ASTOUL Philippe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16**

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302**

**RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre*

PETIT Philippe (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

**HERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4801**

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

GAINNIER Marc (PU-PH)  
GERBEAUX Patrick (PU-PH)  
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)  
ROCH Antoine (PU-PH)  
  
HRAIECH Sami (MCU-PH)

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

# REMERCIEMENTS

## **A mon Président du jury,**

**Madame le Professeur Rachel Reynaud,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour l'enseignement que vous m'avez transmis tout au long de mon externat et de mon internat. Veuillez recevoir l'assurance de mon profond respect.

## **A mon jury de thèse,**

**Monsieur le Professeur Mathieu Milh,**

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans mon jury de thèse. Je suis honorée de bénéficier de votre regard sur ce travail et je vous prie d'accepter ma sincère reconnaissance.

**Monsieur le Professeur Alexandre Fabre,**

Merci d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse. Merci pour ta bienveillance et ton enseignement dévoué, toujours disponible et plein de bons conseils. Sois assuré de ma profonde gratitude.

**Monsieur le Docteur Farid Boubred,**

Merci de me faire l'honneur d'être mon directeur de thèse. Merci de m'avoir si bien accompagnée et encadrée pour ce travail ainsi que pour mon travail de mémoire. C'était un grand plaisir de travailler avec toi. Je te suis très reconnaissante pour ta patience et ton soutien.

**Aux équipes médicales que j'ai rencontré tout au long de mon internat,**

*A l'équipe de Pédiatrie générale de l'Hôpital du pays Salonais : pour mon tout premier stage, merci de m'avoir aidé à faire mes premiers pas d'interne.*

*A l'équipe de Médecine néonatale de l'Hôpital la Conception : Farid, Laurence, Isa G, Isa L, Camille, Clotilde, Valérie, Patricia, Ludivine, Laura. Merci de m'avoir fait découvrir et aimer la néonatalogie, et de m'accueillir bientôt chez vous, j'ai hâte de commencer cette nouvelle aventure à vos côtés !*

*A l'équipe de Pédiatrie multidisciplinaire de l'Hôpital la Timone : merci aux séniors et aux assistants de m'avoir transmis avec passion leur connaissances, ce fut un stage très enrichissant.*

*A l'équipe de Médecine néonatale de l'Hôpital Nord : merci pour ce stage qui m'a confirmé mon envie de faire de la néonatalogie.*

*A l'équipe de Génétique de l'Hôpital la Timone : merci aux médecins et aux conseillers en génétique pour ce stage passionnant qui m'a appris énormément, merci à Tiffany, Flo et Mélanie pour la bonne ambiance quotidienne !*

*A l'équipe de Réanimation pédiatrique de l'Hôpital la Timone : merci pour ce stage difficile mais très instructif.*

*A l'équipe de Médecine et réanimation néonatales de l'Hôpital Port-Royal à Paris : un grand merci pour votre chaleureux accueil et votre enseignement rigoureux. J'ai pu approfondir mes connaissances à vos côtés et j'en ressort plus confiante.*

*A l'équipe de Cardiologie pédiatrique de l'Hôpital la Timone : ce stage fut très enrichissant, je pense en retirer un grand bénéfice dans ma pratique, un merci particulier pour votre bienveillance à tous pour ce dernier mois plus compliqué !*

Un grand merci à l'ensemble des équipes paramédicales avec qui j'ai pris plaisir à travailler, et qui m'ont aussi beaucoup appris (et souvent sauvé la mise !).

**A l'ensemble du CERIMED et particulièrement l'équipe de recherche pré-clinique :** merci de m'avoir accueilli au sein de votre labo pour la réalisation de mon stage de master 2. Merci à Benjamin et Laure qui m'ont encadré dans mon projet.

## **A mes amis,**

A Camille, ma plus vieille amie, depuis la crèche ! Notre amitié est restée intacte depuis toutes ces années, enrichies par tous nos souvenirs. Merci pour ces bons moments passés à tes côtés. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec Sevan. Merci aussi à tes parents pour leur accueil et leur générosité.

A Lolita, mon alliée et mon double depuis le lycée. Merci d'être mon amie et de me soutenir même quand l'internat nous a éloigné géographiquement. Je suis heureuse de te retrouver dans la région ! A Cédric, mon ami depuis le lycée aussi, qui a force de nous entendre parler médecine et de nous aider dans nos révisions et devenu presque médecin ! Je vous souhaite tout le meilleur.

A Adèle et Victoria, mes rencontres anglaises, merci pour toutes ces folies faites ensemble, ces voyages, ces souvenirs. Même aux quatre coins de la France on a toujours trouvé le temps de se voir. J'espère vous avoir pour toujours à mes côtés. A Clémentine, ma Berthon, une merveilleuse rencontre à la Réunion grâce à Victoria, merci pour cette joie de vivre communicative !

A Marine, l'AEM2 nous aura permis de nous rencontrer et de faire débiter une belle amitié. On en aura partagé des soirées et des événements, mais aussi des confs et des révisions, merci pour ton soutien sans faille ! Et merci de nous garder Iléon !

A Queja, jamais sérieux mais toujours drôle, merci pour toutes ces années d'amitiés, les confs de l'externat n'auraient vraiment pas été les mêmes sans toi !

A Tich, qui même s'il aime bien me voir râler, reste un précieux ami sur qui je peux compter. Merci pour tout ce que l'on a partagé depuis la P2 !

A Lucie, qui m'a aidé et inspiré tout au long de mes études. Merci pour ton soutien, je te souhaite beaucoup de bonheur avec Charles.

A toute mon équipe de l'AEM2 2012-2013 !

A Pauline, on se connaît depuis l'externat mais on s'est vraiment découvertes pendant l'internat. Merci pour tes nombreux conseils et ton soutien !

A Camille, ancienne co-interne et co-membre de l'AMIP, mais surtout une super amie ! C'est toujours un plaisir de te voir !

A Mario, une formidable rencontre en génétique ! Toujours prêt à faire la fête ! Merci pour ta bonne humeur et ta gentillesse.

A Virginie, une chef devenue une amie. C'est en partie grâce à toi si j'ai pris la direction de la néonatalogie, merci !

A Maidou et Rémi, devenus nos voisins marseillais ! Encore félicitations pour votre magnifique fille, on est très heureux de vous avoir à nos côtés.

A tous les Khabas, pour m'avoir accueilli dans leur grande famille.

A Solène et Alexis, pour tous ces bons moments passés avec vous, entourés de votre jolie famille.

A mes co-internes de Port-Royal merci pour l'entente et la cohésion durant ce stage, en plein confinement et loin de chez moi c'était un plaisir de vous retrouver tous les jours ! Et plus particulièrement l'équipe des filles, Mariyam, Aude, Victoire et Alexandra, j'espère vous revoir très bientôt !

A mes co-internes de cardiopédiatrie, Marion, Gougou, Qiao, merci pour cette entraide et cette bonne humeur pendant ce stage difficile (et merci pour l'épicerie !), et aussi les copains de chir Bachir et Shérif.

A tous mes co-internes de pédiatrie avec qui j'ai partagé ou non des stages.  
Et aux internes d'anesthésie-réanimation avec qui j'ai partagé un semestre.

## **A ma famille,**

A mes parents qui m'ont encouragé, soutenu et qui ont toujours cru en moi.

Merci de me supporter depuis toutes ces années !

Maman, merci pour ton écoute, ta douceur et ta gentillesse qui m'aident à m'apaiser.

Papa, merci pour ton optimisme et ta force qui m'ont permis de toujours me dépasser.

A mon frère Lucas, mon loulou, merci d'être à mes côtés et de me soutenir même à plusieurs kilomètres de là, j'espère que tu es fier de moi comme je le suis de toi, ton courage et ta détermination m'inspirent.

A mes grands-mères bien aimées, je suis si heureuse de vous avoir près de moi.

Babé, merci pour tous les bons petits plats qui m'ont apporté du réconfort pendant mes années de révision.

Nana, merci pour toutes ces apprentissages, les jeux de cartes, la couture et j'espère bientôt la recette de ton délicieux foie gras !

A mon grand-père, papi, qui me manque tant, je sais que tu aurais été très fier.

A ma marraine, Béa, le premier docteur de la famille ! Merci pour ton soutien et tes conseils depuis la première année.

A mon parrain Francis et toute sa famille, c'est toujours un plaisir de vous voir. Je souhaite à Alexandre de belles études de médecine !

A mes oncles et tantes, tata Mireille, tonton Toine, tata Françoise, tonton Fred. Merci pour tous ces beaux souvenirs ! Tous les moments passés en famille me sont très précieux.

A mes cousines d'amour, vous êtes un peu les sœurs que je n'ai pas eues ! Je rêvais d'un confinement tous ensemble à la Ganne quand on était enfants (ce n'est pas exactement comme ça que ça s'est passé...) !!

Chloé, ma confidente, avec qui je partage tout ce qu'il me passe par la tête ! Merci pour ces longues discussions et réflexions passionnantes et enrichissantes.

Bienvenu à Brice dans la famille !

Julia, la gentillesse incarnée, ne change jamais parce qu'on a tous besoin d'une Julia dans notre vie mais on n'a pas tous la chance de t'avoir !

Agathe, la petite dernière, pétillante avec des projets plein la tête ! Profite de ces années au Portugal, on viendra te voir avec plaisir !

Claire et Alice, mes grandes cousines, j'ai hâte de venir vous voir vous et vos petites familles dans vos nouvelles maisons !

A Philippe, merci pour ta joie de vivre, ton enthousiasme et tes encouragements.

A Julia, ma belle-sœur, je suis très heureuse que tu fasses partie de notre famille.

A ma famille éloignée, oncles, tantes, cousins, cousines, ... Merci pour tous ces bons moments passés en famille.

A toute ma belle-famille, un grand merci pour votre accueil, votre gentillesse et votre soutien. Et merci pour les délicieuses paëllas dégustées !

**A Fabien,**

Mon doudou,

Merci pour ton amour et ton soutien sans limites. Tu es toujours positif et me permet d'envisager l'avenir sereinement à tes côtés. Je suis si fière de tout ce que tu as entrepris jusqu'ici, et de tous tes beaux projets pour notre future famille. Cette thèse et très bientôt la tienne marquent la fin d'une grande étape, mais une nouvelle aventure nous attend... ! Je t'aime.

A mon chat/fils Iléon, mon Pipou, merci pour tes câlins réconfortants et tes ronrons à volonté.

## TABLE DES MATIERES

I.	RESUME .....	2
II.	INTRODUCTION .....	3
III.	METHODE.....	5
	1) Population étudiée.....	5
	2) Définition des variables.....	5
	3) Analyses statistiques.....	7
IV.	RESULTATS .....	8
	1) Caractéristiques périnatales .....	8
	2) Évolution de la mortalité néonatale.....	8
	3) Évolution de la pathologie respiratoire.....	9
	4) Évolution de la pathologie cérébrale et neurosensorielle .....	9
	5) Évolution de la pathologie digestive .....	10
	6) Évolution de la morbidité combinée .....	10
V.	DISCUSSION .....	11
	1) Amélioration de la survie sans complications.....	11
	2) Augmentation de la dysplasie broncho-pulmonaire.....	13
	3) Stabilité des lésions cérébrales .....	15
	4) Évolution des autres morbidités .....	16
	5) Forces et limites .....	17
VI.	CONCLUSION.....	19
VII.	TABLEAUX ET FIGURES .....	20
VIII.	BIBLIOGRAPHIE.....	31
IX.	ANNEXES .....	37
X.	ABREVIATIONS.....	39

## I. RESUME

**INTRODUCTION :** Les naissances extrêmes prématurées sont à haut risque de décès et de complications à court et à long terme. La prise en charge de ces enfants est un sujet de préoccupation et de questionnement pour les équipes soignantes et les parents, avec une certaine réticence dans de nombreux centres. La variabilité inter-centres dans la prise en charge explique en partie de grandes différences concernant la morbidité/mortalité néonatale. En France, la survie de ces enfants a ainsi peu évolué en comparaison à d'autres pays ayant adopté une prise en charge « proactive ».

**OBJECTIF :** L'objectif de ce travail était d'évaluer la mortalité et la morbidité chez les nouveau-nés extrêmes prématurés durant les vingt dernières années.

**METHODE :** Tous les enfants nés dans le service de Médecine néonatale de l'Hôpital La Conception avec un terme inférieur à 29 SA entre le 1<sup>er</sup> janvier 1997 et le 31 décembre 1999 (Période I), entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2009 (Période II) et entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2019 (Période III) ont été inclus. Des analyses descriptives et des analyses multivariées ont été réalisées pour déterminer l'effet de la période sur le décès ou la morbidité.

**RESULTATS :** Période I (n = 146), Période II (n = 286), Période III (n = 255). Les naissances « *outborn* » ont baissé (41,8% à 11% de la Période I à la Période III,  $p < 0,0001$ ) et la CAN s'est généralisée atteignant 93,7% durant la Période III. La proportion d'enfants d'AG  $\leq$  26 SA a doublé atteignant 58,4% entre les périodes I et III ( $p < 0,0001$ ). Au cours du temps, la mortalité a baissé de 50% ( $p < 0,01$ ) quand certaines morbidités comme la rétinopathie de l'enfant prématuré et la dysplasie broncho-pulmonaire à 36 SA d'AC ont respectivement augmenté d'un facteur 6 et 5 ( $p < 0,0001$ ). Après ajustement aux principaux facteurs de risque périnataux, la survenue d'un décès ou d'au moins une morbidité sévère n'était pas plus élevée à la Période III en comparaison à la Période I avec un OR ajusté (IC 95%) de 0,74 (0,4-1,37).

**CONCLUSION :** Chez les nouveau-nés extrêmes prématurés pris en charge dans notre centre, l'évolution sur vingt ans a montré une amélioration de la survie sans augmentation de la survie avec morbidité sévère.

**MOTS-CLES :** nouveau-né extrême prématuré, dysplasie broncho-pulmonaire, hémorragies cérébrales, rétinopathie de l'enfant prématuré, mortalité

## II. INTRODUCTION

Les naissances prématurées représentent 11% des naissances vivantes dans le monde et parmi elles 5% sont des naissances extrêmes prématurées. En France les naissances prématurées représentent 7,4% des naissances vivantes et les naissances avant 28 semaines d'aménorrhée (SA) représentent 0,4% des naissances (1–4). La moitié de ces naissances sont dues à un accouchement prématuré spontané et l'autre moitié à un accouchement prématuré provoqué pour cause maternelle ou fœtale (5). Les facteurs de risque associés aux naissances prématurées sont principalement maternels comme l'âge, le poids ou la situation socio-économique. Des facteurs obstétricaux comme les grossesses multiples ou obtenues par assistance médicale à la procréation, les vaginoses bactériennes ou les malformations utérines sont aussi impliqués (5).

Les naissances prématurées, en particulier les naissances extrêmes prématurées, sont une cause majeure de mortalité et de morbidités néonatales, notamment neurodéveloppementales, respiratoires et digestives (6,7). Les principales complications de la prématurité sont la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP), l'hémorragie intra-ventriculaire (HIV), la leucomalacie périventriculaire, l'entérococolite ulcéro-nécrosante (ECUN) et la rétinopathie de l'enfant prématuré (ROP). Les changements considérables dans les prises en charge obstétricales et néonatales au cours des vingt dernières années ont permis une amélioration de la survie des nouveau-nés extrêmes prématurés, toutefois les séquelles à court et à long terme restent importantes dans cette population (8–11).

La politique de prise en charge active des nouveau-nés extrêmes prématurés varie d'un pays à l'autre, du fait d'une différence d'accès aux soins, d'offre de soins ou de culture. La prise en charge de ces enfants extrêmes prématurés est un sujet de questionnement d'actualité dans la littérature. Il existe une prise en charge plus « proactive » dans certains pays comme la Suède où le taux de survie est élevé. Cette prise en charge est proposée dans certains centres, en Europe du Nord, aux États-Unis ou au Japon par exemple, dès l'âge gestationnel (AG) de 22 SA. En France cette prise en charge est aussi variable d'un centre à un autre ; nombre de centres ont limité cette prise en charge pour les enfants d'AG compris entre 24 et 26 SA (12,13). En comparaison aux données de 1997 (EPIPAGE 1), la dernière étude épidémiologique française EPIPAGE 2, réalisée en 2011, a montré une stagnation de la survie des

enfants nés extrêmes prématurés (14,15). Cette situation est le reflet d'une réticence de nombreux centres à prendre en charge ces enfants. Ainsi, en comparaison à la cohorte suédoise EXPRESS, le taux de survie des enfants d'AG de 24 SA était 2,5 fois plus faible, 31% vs 70% en Suède ; ce pays ayant adopté depuis plusieurs années une attitude « proactive ». Des recommandations des sociétés savantes ont été publiées pour aider les équipes obstétrico-pédiatriques à prendre en charge ces enfants, avec une volonté d'harmoniser les pratiques (12,13,16). En France, l'évolution est ainsi vers une prise en charge possible de ces enfants, individualisée, en tenant compte de plusieurs facteurs et pas uniquement l'AG, et en intégrant l'avis des parents. Dans les principaux pays industrialisés, si la prise en charge des enfants nés à 24 SA est systématiquement proposée, elle est individualisée pour les enfants d'AG de 22 SA et 23 SA. La prise en charge individualisée repose en partie sur l'expérience des équipes obstétrico-néonatales, nécessitant ainsi la connaissance de l'épidémiologie locale afin de mieux informer les parents.

Le service de Médecine néonatale de l'Hôpital La Conception, avec la maternité attenante est un centre périnatal de type III et fait partie en France de ceux prenant en charge les enfants les plus extrêmes prématurés. Les pratiques au sein de notre centre ont évolué progressivement vers une prise en charge « proactive », surtout depuis les années 2010. Cette spécificité peut entraîner une différence sur les taux de mortalité et de morbidité selon l'AG par rapport à la littérature d'où l'importance d'avoir des résultats précis au niveau local pour pouvoir communiquer une information éclairée aux familles ainsi que pour la prise de décision du médecin et de la famille sur une prise en charge active ou non à la naissance.

L'objectif de ce travail est de comparer l'évolution de la mortalité et de la morbidité chez les nouveau-nés extrêmes prématurés pris en charge dans notre centre sur une période de vingt ans.

### III. METHODE

Il s'agit d'une étude observationnelle réalisée en population à partir des données de santé des nouveau-nés hospitalisés dans le service de Médecine néonatale de l'Hôpital La Conception, Hôpitaux Universitaires de Marseille. Les données ont été recueillies de manière rétrospective et leur utilisation est conforme aux règles vis-à-vis du Règlement Général sur la Protection des Données, et l'étude est inscrite au registre RGPD (avis favorable).

#### 1) Population étudiée

Nous avons inclus dans cette étude tous les enfants admis dans le service dans les 12 premières heures de vie et nés avec un terme de naissance inférieur à 29 SA (AG compris entre 23 et 28 SA<sup>+6</sup>) durant 3 périodes : entre le 1<sup>er</sup> janvier 1997 et le 31 décembre 1999 (Période I), entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2009 (Période II) et entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2019 (Période III). Les nouveau-nés qui présentaient des anomalies congénitales majeures ont été exclus.

Le centre périnatal de l'Hôpital La Conception de type III offre, avec celui de l'Hôpital Nord, une activité de référence pour toute la région Provence-Alpes-Côte d'Azur (PACA) Ouest, qui correspond à un bassin de naissance d'environ 40 à 45 000 par an. Le service de Médecine néonatale comprend 54 lits dont 30 lits de soins critiques (réanimation et unité de soins intensifs néonataux). Cette structure actuelle date de 2005, lorsque le service de néonatalogie a déménagé de l'Hôpital d'Enfants La Timone pour se rapprocher de la maternité (en lien avec les recommandations du plan périnatalité et la création de niveau III « structurel »). Avant cette date, il existait un fonctionnement commun entre la maternité de l'Hôpital La Conception et le service de néonatalogie de l'Hôpital d'Enfants La Timone (niveau III « fonctionnel »). Ainsi durant la Période I, ce service comportait entre autres 18 lits de soins critiques (dont 6 de réanimation).

#### 2) Définition des variables

Les données utilisées pour notre étude regroupaient les données obstétricales et néonatales de la prise en charge en salle de naissance, du séjour en unité d'hospitalisation néonatale (réanimation, soins intensifs, néonatalogie) jusqu'à la sortie à domicile. Ces données étaient issues du dossier médical de l'enfant.

Les principales complications obstétricales comprenaient les naissances survenues dans un contexte de : chorioamniotite, rupture prématurée des membranes (RPM), de pré-éclampsie (PEE), de décollement placentaire ou d'hématome rétro-placentaire (DP/HRP) ; les modalités de naissance ont également été notées. La corticothérapie anténatale (CAN) totale était définie par une administration d'au moins une dose de bétaméthasone (12 mg, intra-musculaire) au minimum 12 heures avant la naissance et celle complète par au moins 2 injections à 24 heures d'intervalle (cure complète). Le sulfate de magnésium ( $Mg^{2+}$ ) est caractérisé comme toute administration anténatale, en péri-partum, quelle que soit la dose ou le délai par rapport à la naissance. La transfusion placentaire à la naissance est définie par le clampage retardé du cordon ou la traite (« *milking* ») du cordon (technique consistant à pousser le sang dans le cordon vers le nouveau-né).

Nous avons défini la naissance « *outborn* » (OB) comme une naissance en-dehors de la maternité de l'Hôpital La Conception quelle que soit la période de naissance. Le petit poids pour l'AG (PAG) a été défini selon les courbes de croissance néonatales nationales (AUDIPOG) comme un poids de naissance (PN) inférieur au 10<sup>ème</sup> percentile selon l'AG et le sexe de l'enfant (17).

Les principales morbidités à court terme suivantes ont été analysées : la DBP définie comme une dépendance à l'oxygène ou à un support ventilatoire à 36 SA d'âge corrigé (AC), l'ECUN de stade supérieur ou égal à 2, selon les critères de Bell modifiés (Annexe 1) (18), les lésions cérébrales sévères (LCS) définies par une HIV de stade supérieur ou égal à 3 (classification de Papile et al., Annexe 2) (19), une atteinte de la substance blanche (leucomalacie kystique périventriculaire, hyperéchogénicité périventriculaire persistante) ou la présence d'une dilatation ventriculaire isolée, et la ROP de stade supérieur ou égal à 2 (selon la classification internationale, Annexe 3) (20). Les infections secondaires, le traitement pour persistance du canal artériel (PCA) (médical ou chirurgical), le traitement pour troubles hémodynamiques les 72 premières heures de vie, et la prise en charge respiratoire initiale (administration de surfactant et délai, recours à la ventilation mécanique au 7<sup>ème</sup> jour de vie et au-delà ( $VM \geq J7$ )) ont également été colligés.

A la sortie du service de néonatalogie, la mortalité et la morbidité combinée sévère ont été comparées entre les 3 périodes. La survie sans morbidité sévère était définie par le nombre d'enfants sortis du service sans LCS, sans oxygénothérapie continue ou soutien ventilatoire, sans ROP traitée, sans ECUN sévère (stade 3 ou avec chirurgie

précoce et stomie digestive) sur le nombre total d'enfants admis durant chaque période.

### 3) Analyses statistiques

Les variables qualitatives ont été présentées sous la forme de pourcentages, les variables quantitatives sous la forme de moyenne  $\pm$  écart-type. Nous avons évalué les différences entre les périodes par le test du Chi<sup>2</sup> ou de Fisher pour les pourcentages et le test ANOVA pour la comparaison des moyennes. Des comparaisons des taux de survie cumulés avec l'âge postnatal selon la période ont été effectuées en utilisant l'analyse de survie de Kaplan-Meier. Des analyses multivariées de régression logistique linéaire ont été réalisées pour évaluer l'effet de la période sur le décès, le décès ou la DBP, le décès ou une oxygénothérapie continue à la sortie et le décès ou la morbidité combinée sévère. Ces analyses ont été ajustées à l'AG, le PAG, le sexe, la CAN, la naissance OB, le recours au surfactant, la VM  $\geq$  J7, le traitement pour PCA, les infections secondaires ; principaux facteurs reconnus associés au décès et aux principales complications de la prématurité. Les résultats étaient exprimés sous forme de rapports des cotes (OR) avec un intervalle de confiance de 95% (IC 95%). Tous les tests utilisés étaient bilatéraux. Les valeurs de  $p < 0,05$  ont été considérées comme significatives. Les analyses statistiques utilisaient le logiciel SPSS version 20.0 (IBM).

## IV. RESULTATS

### 1) Caractéristiques périnatales

Nous avons inclus au total 687 nouveau-nés sur les trois périodes, répartis de la manière suivante : 146 enfants pour la Période I, 286 enfants pour la Période II et 255 enfants pour la Période III. Les caractéristiques périnatales de ces trois populations sont résumées dans le Tableau 1.

L'AG a diminué entre les trois périodes passant d'un AG moyen de 27 ( $\pm 1,1$ ) SA pour la Période I, à 26 ( $\pm 1,5$ ) SA pour la Période III ( $p < 0,0001$ ). Cette baisse peut s'expliquer par une différence dans la répartition des termes de naissance avec une augmentation du nombre d'enfants les plus prématurés ( $AG \leq 26$  SA) (Figure 1). La proportion de ces naissances est ainsi passée de 25,3% à la Période I à 58,4% à la Période III ( $p < 0,0001$ ). Cette différence persistait également entre les Période II et III (+ 41% ;  $p < 0,01$ ). Le PN a lui aussi diminué entre les trois périodes avec un taux d'enfants nés avec un poids  $\leq 750$  g qui a augmenté d'un facteur 2 entre les Périodes I et III atteignant 41,2% à la Période III ( $p < 0,0001$ ). Il n'y avait pas de différence sur le sexe ratio et le taux de PAG.

Il n'existait pas de différence significative sur les principales complications obstétricales, le nombre de grossesses multiples, ou le taux de césariennes entre les trois périodes. Nous avons observé une augmentation significative de la CAN ainsi que de la CAN complète (minimum 2 doses), passant progressivement de 40,4% pour la Période I à 74,5% pour la Période III ( $p < 0,0001$ ). Il n'y avait pas de différence entre les Périodes II et III. Le taux de naissance OB a significativement baissé au cours du temps ( $p < 0,0001$ ) mais surtout entre les périodes I et II de 70%.

De plus nous avons noté une amélioration du score d'Apgar à la naissance ( $p < 0,001$ ), et des troubles hémodynamiques au cours des 72 premières heures de vie ( $p < 0,0001$ ).

### 2) Évolution de la mortalité néonatale

Durant la Période I, 37 (25,3%) enfants sont décédés entre l'admission et la sortie d'hospitalisation, 49 (17,1%) sur la Période II et 33 (12,9%) sur la Période III. Cette diminution de la mortalité était significative ( $p < 0,01$ ) (Tableau 2).

L'analyse de survie de Kaplan Meier a montré une différence significative entre la Période I et les deux autres périodes. La baisse entre les Périodes II et III n'était pas

significative (Figure 2). Nous avons pu noter une tendance vers un recul de l'âge au décès avec moins d'enfants décédant durant la première semaine de vie (57% des décès en Période I vs 27% des décès en Période III,  $p < 0,05$ ). Pour les enfants d'AG  $\leq 26$  SA, le taux de décès a baissé de près de 60% passant de 48,6% à 19,5% de la Période I à III ( $p = 0,001$ ). La Figure 3 nous montre le taux de survie en fonction de l'AG et par période ; celle-ci évolue en fonction de l'AG et atteint 75% chez les enfants nés avec un AG de 24 SA durant la 3<sup>ème</sup> période.

A propos des causes de décès, les causes neurologiques concernaient presque la moitié des décès pour les trois périodes. Le décès survenait après une décision collégiale de suspendre les soins de réanimation et de les orienter vers des soins palliatifs pour 24% des enfants durant la Période I, 52% durant la Période II et 52% des enfants durant la Période III.

### 3) Évolution de la pathologie respiratoire

Il y avait une différence significative sur l'utilisation du surfactant entre les trois groupes ( $p < 0,0001$ ) de même que sur le délai d'administration avec une administration beaucoup plus précoce dans les Périodes II et III par rapport à la Période I ( $p < 0,0001$ ) (Tableau 3).

Bien que l'AG moyen ait diminué au cours du temps, le recours à une ventilation mécanique à la fin de la première semaine de vie ( $VM \geq J7$ ) restait assez stable.

Le taux d'enfants prématurés atteint de DBP a augmenté au cours du temps par un facteur 5 environ ( $p < 0,0001$ ). En revanche le recours à la corticothérapie postnatale (CPN) systémique a diminué ( $p < 0,001$ ). L'incidence combinée de survenue d'un décès et DBP suivait la même évolution ( $p < 0,001$ ). Cependant la proportion d'enfants décédés ou présentant une oxygénothérapie continue ou un support ventilatoire à domicile (marqueur des formes de DBP les plus sévères) était comparable entre les périodes (26% vs 28,6% pour les Périodes I et III).

Après analyse multivariée, le risque de décès ou de DBP augmentait avec le temps atteignant un OR ajusté (IC 95%) de 6,29 (3,38-11,72 ;  $p < 0,0001$ ) par rapport à la Période I (Tableau 5).

### 4) Évolution de la pathologie cérébrale et neurosensorielle

Le taux de lésions cérébrales sévères est resté assez stable au cours du temps malgré une prise en charge croissante d'enfants plus immatures (Tableau 4). Le taux d'HIV

sévère a progressivement baissé de 40% entre les Périodes I et III sans atteindre la significativité ( $p=0,06$ ). Les anomalies de la substance blanche et autres lésions cérébrales sont restées assez stables. Certains enfants pouvaient être atteints des deux types de lésions.

Nous avons observé une augmentation globale du nombre d'enfants avec une ROP de stade  $\geq 2$  par un facteur 12 et des ROP sévères (stade  $\geq 3$ ) par un facteur 7 entre les Périodes I et III ( $p<0,001$ ).

## 5) Évolution de la pathologie digestive et infectieuse

Il y avait 3 fois plus de pathologie digestive (ECUN de stade  $\geq 2$  ou perforation digestive isolée) durant la Période III comparée à la Période I (4,8%, 10,5% et 12,5% pour les Périodes I, II et III respectivement ;  $p<0,05$ ). Le taux était stable entre les périodes II et III.

Sur la Période III, parmi les 32 enfants avec une pathologie digestive, 11 avaient une perforation digestive, 20 ont dû être opérés et pour 15 enfants une stomie digestive a été réalisée.

Enfin, le pourcentage d'infections secondaires a significativement augmenté sur les trois périodes passant de 17,8% à la période I à 51,8% à la Période III ( $p<0,0001$ ).

## 6) Évolution de la morbidité combinée

La Figure 4 présente l'évolution du taux de décès et de différentes morbidités sévères en fonction de la période de naissance. L'amélioration de la survie ne s'est pas associée à une augmentation des morbidités sévères (LCS, ECUN sévère, ROP traitée, oxygénothérapie continue post-hospitalisation). Ajustée aux principaux facteurs de risque de mortalité néonatale, l'incidence combinée du risque de décès ou de morbidité sévère n'était pas plus élevée à la Période III en comparaison à la Période I avec un OR ajusté (aOR) (IC 95%) de 0,74 (0,4-1,37) alors que la survie s'est nettement améliorée (Tableau 5).

La Figure 5 nous montre l'évolution de la survie sans morbidité sévère calculée sur l'ensemble des admissions pour chacune des périodes, en fonction de l'AG et de la période de naissance. Concernant le taux de survie sans morbidité sévère parmi les enfants sortis vivants du service d'AG  $\leq 26$  SA, il était respectivement de 68%, 56% et 53% durant les Périodes I, II et III tenant compte d'une prise en charge croissante d'enfants plus immatures.

## V. DISCUSSION

Dans notre étude, sur les vingt dernières années, nous avons observé une diminution de la mortalité des enfants nés avec un AG < 29 SA admis dans le service de Médecine néonatale de l'Hôpital La Conception alors que la prise en charge d'enfants les plus immatures à la naissance avec un AG  $\leq$  26 SA s'est accrue au cours du temps. Cette diminution de la mortalité néonatale ne s'est pas associée à une augmentation de la survie avec morbidité sévère à la sortie d'hospitalisation. Néanmoins, notre étude a montré une augmentation de certaines morbidités en particulier la DBP et la ROP.

### 1) Amélioration de la survie sans complications

La meilleure survie observée chez les enfants nés extrêmes prématurés au cours des vingt dernières années dans notre étude est corrélée aux résultats de nombreuses études en France et à l'étranger. La survie avec au moins une morbidité sévère est restée assez stable alors que la prise en charge d'enfants très immatures s'est accrue comme le montre l'analyse multivariée. A la différence de la Période I, près de la moitié des enfants décédaient dans un contexte de soins palliatifs dans les Périodes II et III. En France, l'étude EPIPAGE 2 a montré une amélioration de la survie entre 1997 et 2011, de 44,1% à 51% chez les enfants nés entre 22 et 26 SA ( $p < 0,05$ ) et de 87,7% à 94,3% chez ceux nés entre 27 et 31 SA ( $p < 0,001$ ) avec une stagnation pour les enfants les plus immatures d'AG  $\leq$  24 SA (14,15). En Angleterre, l'étude EPICure a aussi conclu à une amélioration de la survie entre 1995 et 2006 chez les enfants d'AG inférieur à 27 SA (8). Ces résultats sont similaires avec des études conduites aux États-Unis, au Japon et en Autriche (21–23). La cohorte suédoise EXPRESS d'enfants nés avec un AG inférieur à 27 SA a également montré une amélioration de la survie à 1 an entre les périodes 2004 à 2007 et 2014 à 2016 de 49% à 59% ( $p < 0,001$ ) et de la survie à 1 an sans aucune morbidité néonatale majeure de 32% à 38% ( $p = 0,008$ ) (24,25). Le taux de survie atteignait 73% à 24 SA durant la période la plus récente. Ce taux est supérieur aux résultats de l'étude EPIPAGE de 2011 qui était de 31% et assez voisin de la cohorte suédoise avec un taux d'environ 80% (15,25).

Cette évolution peut s'expliquer par plusieurs raisons et en premier lieu par une meilleure organisation régionale des soins. Le décret périnatalité de 1998 a instauré une politique de régionalisation des soins périnataux qui a eu pour objectif l'orientation des femmes enceintes en fonction de leur « niveau de risque » vers des maternités

disposant de l'environnement médical maternel et pédiatrique nécessaire à leur prise en charge et à celle de leurs nouveau-nés ainsi que la restructuration des maternités selon le niveau de soins maternels et pédiatriques disponibles dans l'établissement. Ce décret a conduit au déménagement du service proche de la maternité. Effectivement on note près de 4 fois moins de naissances « *outborn* » entre la Période I et les 2 autres périodes.

De manière concomitante, la prescription d'une CAN dans les situations à risque de naissance prématurée s'est généralisée surtout durant le début des années 2000, après les recommandations internationales de 1994, comme le montre nos données. Cette corticothérapie a pour but d'accélérer la maturation pulmonaire et de prévenir l'incidence et la gravité du syndrome de détresse respiratoire (aOR (IC 95%) = 0,66 (0,56-0,77)) (26). Elle diminue également le risque de décès néonatal d'environ 30% avec un aOR (IC 95%) de 0,72 (0,58-0,89) selon la dernière méta-analyse de la Cochrane datant de 2017 (26). Cette méta-analyse montre des effets préventifs sur d'autres complications de la prématurités comme les hémorragies cérébrales, la leucomalacie périventriculaire ou l'ECUN qui peuvent conduire au décès (26,27).

Enfin, avec la régionalisation des soins et l'expérience faisant, les équipes obstétrico-néonatales se sont de plus en plus orientées vers une prise en charge « proactive » des enfants les plus immatures d'AG ≤ 26 SA. En témoigne le taux de césarienne et de CAN qui ont augmenté avec le temps (Période I vs Période III) passant de 35% à 60% pour la césarienne et de 32% à 70% pour la CAN. Par comparaison ces chiffres étaient bien inférieurs dans l'étude EPIPAGE 2 (taux de césarienne 28% et de CAN 56%) et se rapprochent des données de centres adoptant une approche « proactive » comme en Suède. Cette attitude est associée à une réduction de la mortalité néonatale (12,13,28).

La mortalité a peu évolué entre les Périodes II et III, elle a diminué modérément de 18% (non significatif). Entre ces deux périodes certaines pratiques de soins ont évoluées en particulier le changement des limites de saturation transcutanée en oxygène (SpO<sub>2</sub>), vers la hausse, et la pratique de la transfusion placentaire qui ne concernait qu'environ la moitié des enfants. De nombreuses études ont en effet montré qu'une augmentation des objectifs de SpO<sub>2</sub> diminuait les décès chez les nouveau-nés extrêmes prématurés de l'ordre de 30% (29–31). Une méta-analyse de 2014 a ainsi montré une diminution de la mortalité néonatale associée à des alarmes de SpO<sub>2</sub> entre 91% et 95% en comparaison à des valeurs plus basses entre 85% et 89%,

communément utilisées dans les années 2000 (OR (IC 95%) de 0,71 (0,57 – 0,88)) (30). Entre ces deux périodes, les naissances « *outborn* » étaient stables et la CAN augmentait légèrement sans atteindre la significativité. Mais surtout, la plus grande prise en charge d'enfants les plus à risque de décès, d'AG  $\leq$  26 SA et/ou de PN  $\leq$  750 g, durant la 3<sup>ème</sup> période, a pu limiter l'amélioration significative de la survie.

## 2) Augmentation de la dysplasie broncho-pulmonaire

La DBP est le résultat d'une réponse réparatrice aberrante à la fois aux lésions prénatales et aux lésions postnatales répétitives des poumons en développement. Elle survient sur des poumons immatures ayant un déficit en surfactant. Des facteurs extérieurs d'agression comme l'oxygénothérapie, la ventilation mécanique ou l'infection lui sont associés. En conséquence, le développement pulmonaire est considérablement altéré, avec l'apparition d'une fibrose pulmonaire et des troubles de l'alvéolisation ce qui conduit à une maladie persistante des voies respiratoires et vasculaires pulmonaires (32,33).

Certaines thérapies ont montré leur efficacité dans la prévention et le traitement de la DBP. La CAN et le surfactant, dont l'utilisation a augmenté au cours des vingt dernières années, ont des effets protecteurs sur la survenue de DBP (26,27,34–36). La CAN accélère la maturation pulmonaire fœtale et diminue l'incidence et la sévérité de la maladie des membranes hyalines (MMH), syndrome de détresse respiratoire précoce qui précède l'état de DBP (26,37). L'apport de surfactant exogène permet de compenser le déficit naturel en surfactant du poumon prématuré et réduit la sévérité de la MMH (32). Ces thérapeutiques ont permis de limiter le recours et la durée de la ventilation mécanique, un des facteurs de risque de DBP, et de généraliser par là même l'utilisation de la pression positive continue nasale (PPCN) (34,38). D'ailleurs le recours à une VM au 7<sup>ème</sup> jour de vie et au-delà était associé à un risque accru de DBP dans notre étude. Enfin la CPN généralement administrée par voie systémique en prévention dans la première semaine de vie a montré son efficacité mais son utilisation systématique est controversée dans la littérature du fait de risques adverses à court (hypertension artérielle, perforation digestive, infection secondaire) et long terme (altération des fonctions neuro-cognitives) (39,40). Seule la corticothérapie administrée dans l'évolution de la DBP pour favoriser le sevrage d'une VM agressive et prolongée ou pour éviter une nouvelle intubation lors d'épisodes d'exacerbation est recommandée.

La DBP est la complication la plus fréquente des naissances extrêmes prématurés, son incidence varie considérablement d'un centre à l'autre (environ 20 à 75%) et augmente à mesure que l'AG et le PN diminuent (32). Cette variabilité inter-centres s'explique en partie par la proportion d'enfants nés extrêmes prématurés pris en charge, les pratiques de soins respiratoires, la fréquence du recours à la corticothérapie systémique postnatale, le management du sevrage de l'oxygénothérapie à l'âge proche du terme. Nombre d'études épidémiologiques utilisent le test de Walsh pour définir la DBP (41). Ce test est une épreuve de sevrage de l'oxygénothérapie, chronométrée avec un test en air ambiant chez les enfants prématurés à 36 SA d'AC ; il permet d'harmoniser le critère de DBP et éviter les variations entre les centres. Ce test, qui donne une définition plus physiologique de la DBP, est peu utilisé en pratique clinique, comme dans notre centre, mais son application a montré une diminution de cette pathologie (41).

Dans notre étude le taux de DBP a fortement augmenté entre les trois périodes de même que le risque cumulé de décès ou de DBP malgré des complications obstétricales comparables en particulier le nombre de naissances dans un contexte inflammatoire, un taux élevé de corticothérapie anténatale, une plus grande utilisation de surfactant et un recours stable et limité de la VM précoce ( $VM \geq J7$ ). Des résultats similaires sur l'augmentation du taux de DBP au cours des vingt dernières années ont été retrouvés dans d'autres études notamment une étude internationale rétrospective comparant la mortalité et la morbidité chez des nouveau-nés de moins de 32 SA entre 2007 et 2015 dans 11 pays à revenus élevés ( $p < 0,01$ ) (42). Une étude américaine réalisée entre 1993 et 2012 a montré une augmentation de la DBP (de 32% à 47% chez les nouveau-nés entre 22 et 28 SA) (21). Au Japon, une étude menée entre 2003 et 2016 a aussi observé une augmentation de la DBP (de 41% à 52% pour les moins de 28 SA,  $p < 0,001$ ) (22). Cependant la cohorte suédoise EXPRESS montrait une diminution des formes sévères de DBP (25).

Cette augmentation de la DBP peut s'expliquer en partie par une plus grande prise en charge et une réanimation active des nouveau-nés les plus immatures ( $AG \leq 26$  SA et/ou  $PN \leq 750$  g) avec une amélioration de leur survie. Le changement de limite de  $SpO_2$  (85%-92% vs 88%-95% pour les période II et III respectivement) a pu également contribuer à une plus grande incidence entre les deux dernières périodes. Les limites basses de  $SpO_2$  sont en effet associées à une plus faible incidence de la DBP (38,43). Néanmoins il n'est pas exclu que des changements de pratiques de soins autour du

sevrage et de la gestion de l'oxygénothérapie favorisant une oxygénothérapie prolongée soit incriminés (utilisation croissante de l'oxygénothérapie haut débit, de la mesure de la saturation continue nocturne durant les années 2010, limitation de la CPN, ...). Ces changements ont pu participer à un plus grand nombre de formes mineures de DBP. La sévérité de la DBP à 36 SA d'AC peut être définie selon les critères de support ventilatoire : oxygénothérapie nasale simple (forme minimale), oxygénothérapie haut débit (débit > 2 L/min) ou PPCN (forme modérée), ventilation non invasive ou ventilation mécanique (forme sévère) (44). Ainsi sur la Période III, parmi les 144 enfants atteints de DBP, 47 (33%) enfants avaient une forme minimale, 88 (61%) une forme modérée et 9 (6%) une forme sévère. De plus, près 45% des enfants sortis avec une oxygénothérapie à domicile avaient une oxygénothérapie simplement intermittente, cette proportion était inférieure à 10% pour les périodes précédentes. L'incidence combinée de décès et d'oxygénothérapie continue à la sortie n'a pas augmentée au cours des trois périodes. Cette augmentation de la DBP ne s'est donc pas accompagnée d'une augmentation des formes les plus sévères. Enfin le recours assez faible de la CPN a pu avoir un impact sur l'augmentation de la prévalence de la DBP.

### 3) Stabilité des lésions cérébrales

Nous avons pu observer une diminution non significative des LCS, en particulier des HIV. Les pathologies de la substance blanche sont difficiles à apprécier par l'échographie trans-fontanelle seule. Les formes cavitaires des leucomalacies périventriculaires sont en effet peu fréquentes à ces âges et les formes plus diffuses et modérées sont ainsi mieux évaluées par l'IRM cérébrale. Mais cet examen n'a pas pu être réalisé chez l'ensemble des enfants inclus dans notre étude. Les anomalies de la substance blanche ont donc probablement été sous estimées.

Toutefois cette légère évolution des LCS peut s'expliquer par plusieurs facteurs, comme l'amélioration de l'accueil des nouveau-nés avec plus de naissances « *inborn* », dans un centre avec un plateau technique adapté et une équipe expérimentée. L'utilisation devenue presque systématique de certains traitements comme la CAN et l'administration maternelle de sulfate de  $Mg^{2+}$  qui ont fait leur preuve à court et à long terme dans l'amélioration du neurodéveloppement chez les nouveau-nés prématurés (27,45). La CAN accélère la maturation des tissus fœtaux, en particulier la barrière hémato-encéphalique, favorise une meilleure autorégulation

hémodynamique cérébrale fœtale et contribue à une meilleure adaptation cardio-respiratoire à la naissance ce qui permet de réduire le risque d'HIV (26,46). La CAN prévient aussi les risques de leucomalacie périventriculaire. Une étude a montré une diminution du risque d'HIV  $\geq 3$  ou de leucomalacie périventriculaire avec un OR (IC 95%) de 0,67 (0,57-0,79) (45). Le sulfate de  $Mg^{2+}$  protège le développement neurocognitif des enfants avec une réduction du risque de paralysie cérébrale, comme le montre une méta-analyse de la Cochrane datant de 2017 avec un OR (IC 95%) de 0,64 (0,44-0,92) (46,47). Dans notre centre ce traitement a été institué courant des années 2010 lors d'une naissance prématurée  $< 33$  SA. Ainsi près des trois-quarts des enfants ont été exposés à ce traitement. Enfin, à la fin des années 2010, les manœuvres de transfusion placentaire (clampage retardé ou traite du cordon) ont été progressivement introduites. Cette pratique de soins concernait près de la moitié des enfants durant la Période III. Cette stratégie diminue la mortalité et la survenue d'hémorragie cérébrale de 25 à 35% (OR (IC 95%) de 0,64 (0,39-0,99) et OR (IC 95%) de 0,73 (0,54-0,97) respectivement) (48).

#### 4) Évolution des autres morbidités

Nous avons remarqué une nette augmentation des ROP de stade  $\geq 2$  entre les périodes II et III. Cette augmentation ne s'est pas retrouvée dans l'étude française EPIPAGE 2 qui n'a pas montré de différence sur le nombre de ROP de stade  $\geq 3$  entre 1997 et 2011 chez les enfants nés avant 34 SA. En revanche l'étude anglaise EPICure a trouvé une augmentation des ROP traitées entre 1995 et 2006 chez les enfants nés entre 22 et 26 SA (8). En Corée, une étude a montré que le taux de ROP traitées était plus élevé chez les enfants avec un PN  $< 1500$  g atteint de DBP que ceux sans DBP (49). Dans les pays avec une prise en charge « proactive » des nouveau-nés les plus immatures comme en Suède, le taux de ROP de stade  $\geq 3$  est resté stable entre la période 2004-2007 et la période 2014-2016 chez les enfants nés entre 22 et 26 SA avec un taux plutôt élevé à 35% (25).

Cette évolution peut s'expliquer par plusieurs facteurs. La prise en charge croissante d'enfants plus immatures et de plus faible PN sont des facteurs de risque pour le développement de la ROP (50). Un changement des objectifs de  $SpO_2$  vers une hausse des limites de saturation a été introduit à partir des années 2010. Une augmentation de la  $SpO_2$  chez l'enfant prématuré est associée à une réduction de la mortalité mais une élévation de certaines morbidités en particulier la ROP (29,31,51).

L'oxygène est connu pour être pourvoyeur de ROP en provoquant un stress oxydatif et en endommageant les capillaires rétiniens fragiles et nouvellement formés, provoquant une vaso-oblitération (50,52). Enfin il n'est pas exclu que l'évolution des pratiques de dépistage et de diagnostic comme l'utilisation d'un système d'imagerie plus sensible de la rétine (Retcam\*) à la place de l'ophtalmoscopie classique, à partir du début des années 2010, ait probablement joué sur l'augmentation du taux de ROP (53).

Le taux d'ECUN a augmenté, principalement entre les Périodes I et II, avec un taux qui s'est maintenu entre les Périodes II et III malgré une prise en charge d'enfants plus immatures. Cette augmentation est retrouvée dans l'étude anglaise EPICure entre 1995 et 2006 (8). L'AG bas et le faible PN sont les facteurs de risque d'ECUN les plus fréquemment rapportés en raison de l'immaturation du développement de fonctions clés, en particulier la motilité gastro-intestinale, la capacité digestive, la régulation circulatoire, la fonction de barrière intestinale et la défense immunitaire (54–56). D'autres facteurs de risque d'ECUN ou de perforation digestive isolée sont l'utilisation de certains médicaments (les antibiotiques ou l'indométacine dans le traitement de la PCA) et de certains modes ventilatoires comme la ventilation invasive (57,58). La faible augmentation entre les Périodes II et III, malgré la prise en charge de nouveau-nés plus immatures, peut être expliquée par l'évolution de certaines pratiques de soins associées comme la promotion de l'allaitement maternel, l'introduction de soins de soutien et de développement (généralisation du peau-à-peau, réduction du stress, ...) ou la diminution de l'exposition initiale à une antibiothérapie à large spectre (Céfotaxime notamment) (59).

## 5) Forces et limites

Notre étude présente certaines limites. Certaines données importantes sont manquantes comme la croissance néonatale, les explorations IRM, la surdité ou le devenir des nouveau-nés à la sortie d'hospitalisation. Les limites sont essentiellement liées à la nature observationnelle et rétrospective de cette étude. Celle-ci décrit l'évolution de la mortalité et de la morbidité d'une population d'enfants dans un seul centre. En cela, les données sont difficilement généralisables mais peuvent être utiles au débat en cours en France sur la prise en charge des enfants nés extrêmes prématurés. Ces données reflètent l'impact de pratiques de soins et de l'évolution vers une attitude « proactive » sur la santé des enfants nés extrêmes prématurés. Ces

données épidémiologiques aident à la pratique des équipes de soins en montrant la réalité du terrain et contribuent aussi à communiquer des informations justes et précises aux familles. Pour les équipes soignantes, en mettant en évidence les complications en hausse, notre étude cible les mesures préventives à étudier.

## VI. CONCLUSION

En comparant l'évolution de la morbidité et de la mortalité chez les nouveau-nés extrêmes prématurés pris en charge dans notre centre entre les années 1997 à 1999, 2007 à 2009 et 2017 à 2019, notre étude a montré une amélioration de la survie sans augmentation de la survie avec morbidité sévère et ce malgré une prise en charge croissante d'enfants plus immatures et de plus faible poids de naissance. Elle a aussi mis en évidence une forte augmentation de la DBP et de la ROP. Ces résultats sont, dans l'ensemble, corrélés avec ceux de la littérature malgré l'observation d'une certaine hétérogénéité entre les pays d'où l'intérêt d'avoir des chiffres précis concernant notre centre. Ils apportent des informations importantes aux personnels médicaux et paramédicaux y travaillant pour l'amélioration de leur pratique et la communication d'informations aux familles quant au devenir de leur enfant prématuré.

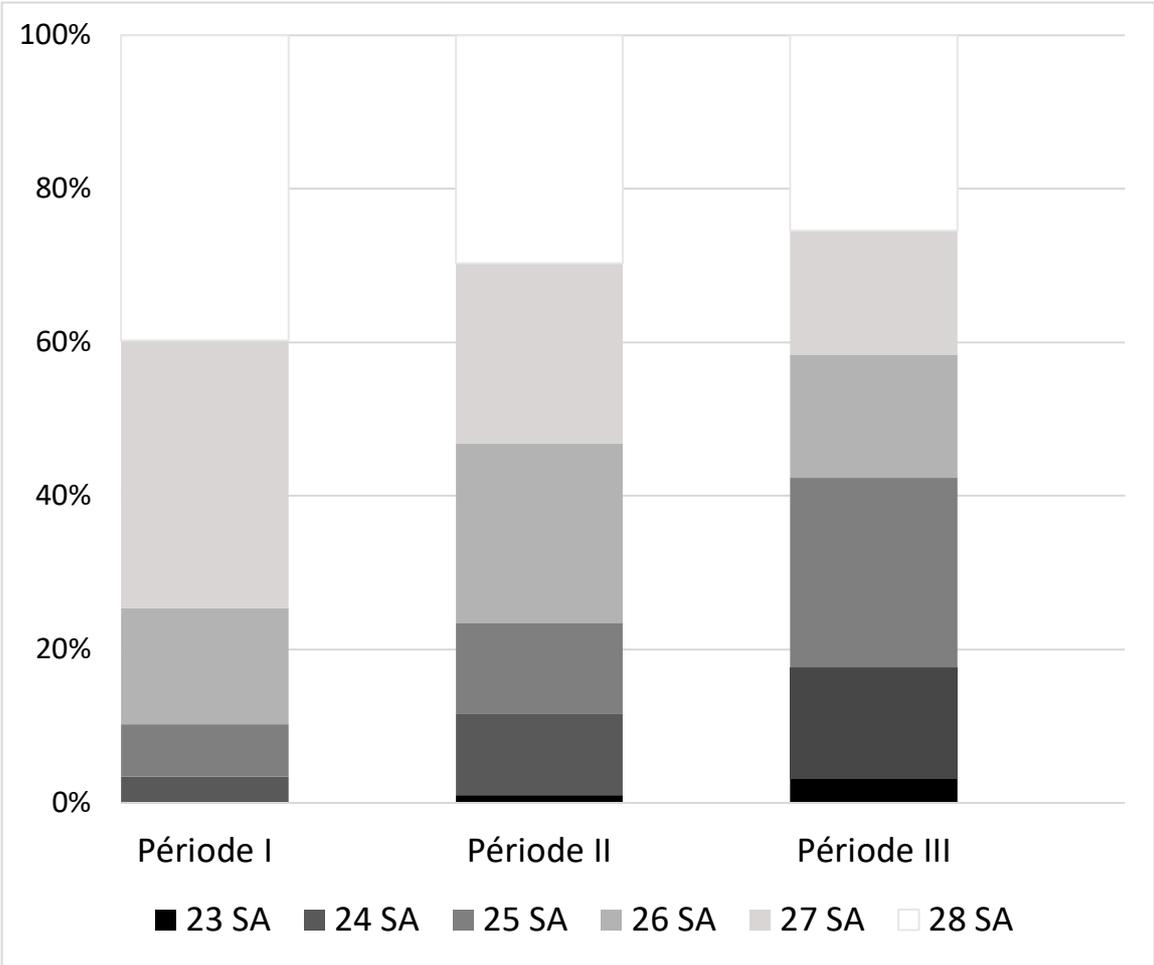
## VII. TABLEAUX ET FIGURES

**Tableau 1.** Caractéristiques périnatales

Variables, n (%)	Période I (n = 146)	Période II (n = 286)	Période III (n = 255)	<i>p</i>
<i>Données obstétricales</i>				
<b>GM</b>	39 (26.7)	69 (24.1)	70 (27.5)	0.66
<b>DP/HRP</b>	29 (19.9)	44 (15.4)	55 (21.6)	0.17
<b>PEE</b>	32 (21.9)	47 (16.4)	40 (15.7)	0.25
<b>RPM</b>	37 (25.3)	83 (29)	63 (24.7)	0.49
<b>Chorioamniotite</b>	48 (32.9)	99 (34.6)	77 (30.2)	0.56
<b>CAN</b>	78 (53.4)	231 (80.8)	239 (93.7)	<.0001
<b>CAN ≥ 2 doses</b>	59 (40.4)	192 (67.1)	190 (74.5)	<.0001
<b>Sulfate de Mg<sup>2+</sup></b>	0	0	179/240 (74)	---
<b>Césarienne</b>	86 (58.9)	182 (63.6)	171 (67.1)	0.26
<b>Transfusion placentaire</b>	0	0	112/233 (48)	---
<i>Données néonatales</i>				
<b>OB</b>	61 (41.8)	35 (12.2)	28 (11)	<.0001
<b>AG, SA, moy (ET)</b>	27 (1,1)	26.5 (1.4)	26 (1.5)	<.0001
<b>AG ≤ 26 SA</b>	37 (25.3)	134 (46.9)	149 (58.4)	<.0001
<b>PN, g, moy (ET)</b>	944.7 (219)	892.8 (221)	837.5 (218.8)	<.0001
<b>PN ≤ 750 g</b>	26 (17.8)	81 (28.3)	105 (41.2)	<.0001
<b>PAG</b>	18 (12.3)	35 (12.2)	40 (15.7)	0.45
<b>Sexe féminin</b>	72 (49.3)	153 (53.5)	123 (48.2)	0.44
<b>Apgar ≤ 7</b>	91 (62.3)	122 (42.7)	113 (45)	<.001

GM : grossesse multiple ; DP/HRP : décollement placentaire/hématome rétro-placentaire ; PEE : pré-éclampsie ; RPM : rupture prématurée des membranes ; CAN : corticothérapie anténatale ; sulfate de Mg<sup>2+</sup> : sulfate de magnésium ; OB : outborn ; AG, SA : âge gestationnel en semaines d'aménorrhée ; PN, g : poids de naissance en gramme ; PAG : petit poids pour l'âge gestationnel.

**Figure 1.** Répartition des AG en fonction des périodes



**Tableau 2.** Évolution de la mortalité

<b>Variabes, n (%)</b>	<b>Période I (n = 146)</b>	<b>Période II (n = 286)</b>	<b>Période III (n = 255)</b>	<b>p</b>
<b>Décès</b>	37 (25.3)	49 (17.1)	33 (12.9)	<.01
<b>Décès, j, méd (IQR)</b>	5 (2-12)	18 (6-34)	13 (5-31)	0.15
<b>Décès &lt; J7 *</b>	21 (56.8)	16 (32.7)	9 (27.3)	<.05
<b>Décès ≤ 26 SA †</b>	18 (48.9)	38 (28.4)	29 (19.5)	0.001
<b>Décès, causes</b>				
<b>Neurologique</b>	17 (45.9)	22 (44.9)	17 (51.5)	0.83
<b>Infectieuse</b>	3 (8.1)	8 (16.3)	7 (21.2)	0.29
<b>Digestive</b>	4 (10.8)	6 (12.2)	2 (6.1)	0.65
<b>Respiratoire</b>	4 (10.8)	6 (12.2)	2 (6.1)	0.65
<b>Défaillance multiviscérale</b>	6 (16.2)	4 (8.2)	3 (9.1)	0.46
<b>Autre</b>	3 (8.1)	3 (6.1)	2 (6.1)	0.92

Décès < J7 \* : décès avant 7 jours de vie, calcul sur le nombre total d'enfants décédés durant la Période I (n = 37), la Période II (n = 49) et la Période III (n = 33) ; décès ≤ 26 SA † : nombre de décès parmi les enfants nés ≤ 26 SA, calcul sur le nombre d'enfants nés ≤ 26 SA durant la Période I (n = 37), la Période II (134) et la Période III (149).

**Figure 2.** Courbe de survie de Kaplan Meier

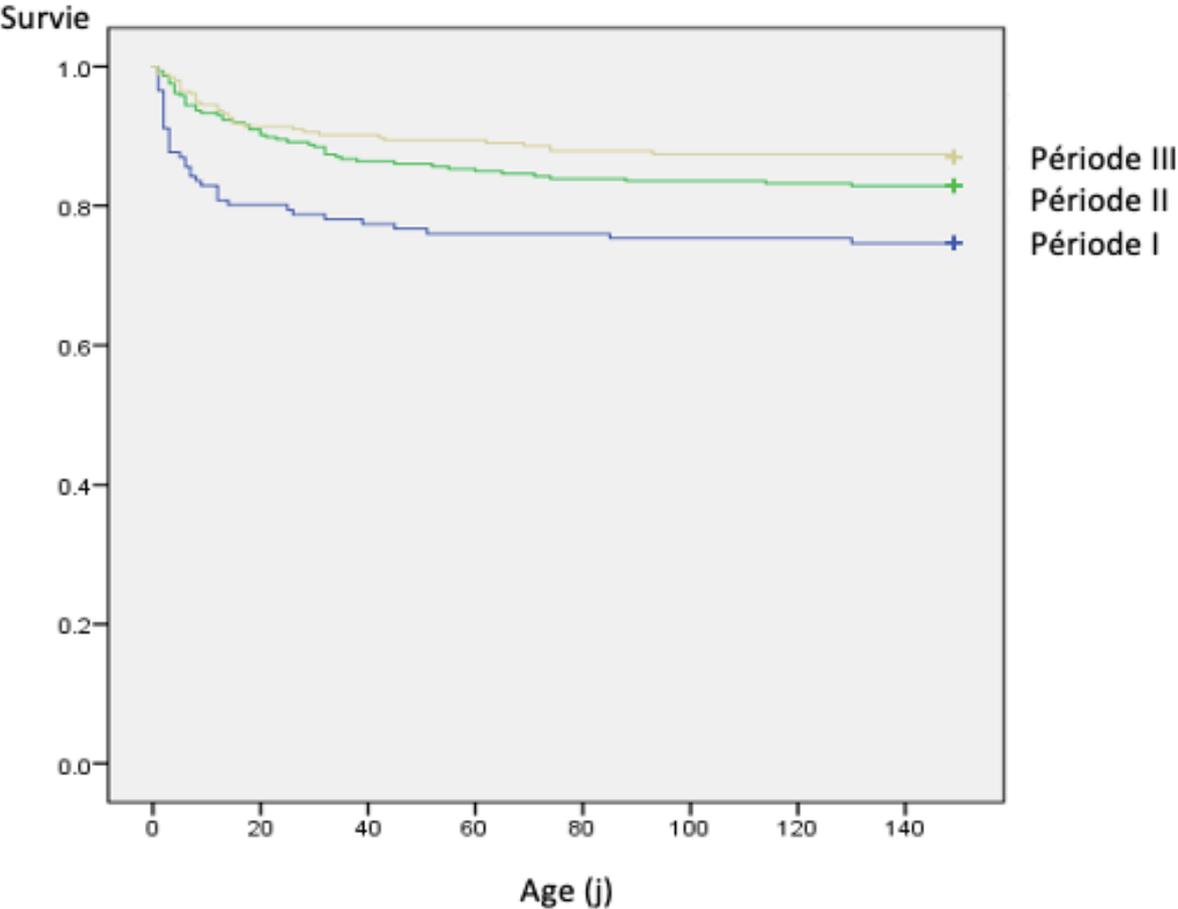
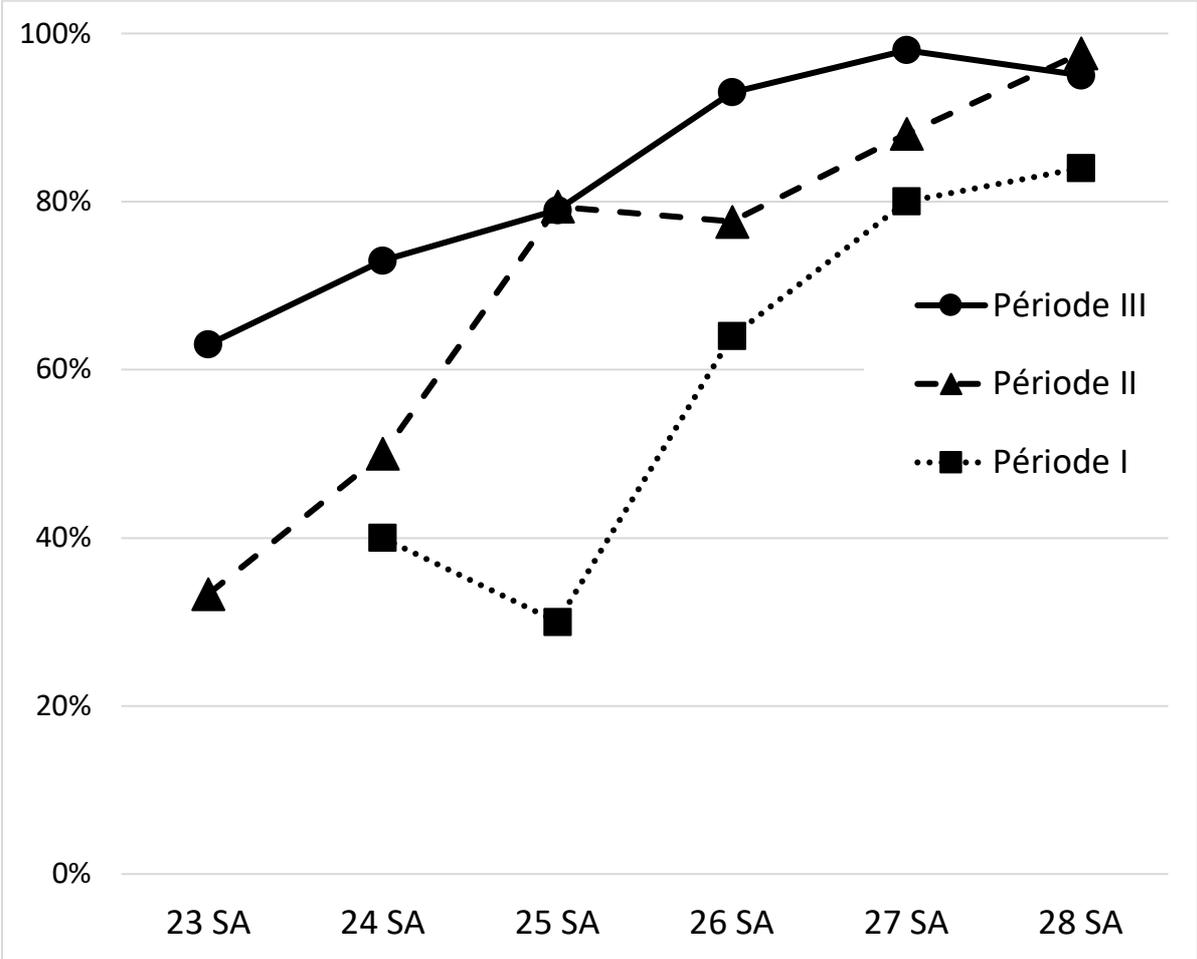


Figure 3. Survie en fonction de l'AG



**Tableau 3. Évolution de la pathologie respiratoire**

<b>Variabiles, n (%)</b>	<b>Période I (n = 146)</b>	<b>Période II (n = 286)</b>	<b>Période III (n = 255)</b>	<b>p</b>
<b>Surfactant</b>	101 (69.2)	257 (89.9)	203 (79.6)	<.0001
<b>Surfactant &lt; 2h</b>	23 (15.8)	234 (81.8)	164 (64.3)	<.0001
<b>VM ≥ J7 ‡</b>	23 (18.3)	73 (27)	70 (28.5)	0.09
<b>Troubles HD ≤ 72h</b>	54 (37)	48 (16.8)	44 (17.3)	<.0001
<b>Traitement PCA</b>	54 (37)	62 (21.7)	86 (33.7)	<.001
<b>CPN</b>	33 (22.6)	26 (9.1)	31 (12.2)	<.001
<b>DBP †</b>	15 (13.5)	83 (34.2)	144 (63.4)	<.0001
<b>O<sub>2</sub> sortie *</b>	2 (1.8)	26 (10.7)	76 (34.4)	<.0001
<b>O<sub>2</sub> continue sortie *</b>	1 (0.9)	24 (9.9)	40 (18.1)	<.0001
<b>Décès ou DBP</b>	50 (34.5)	126 (44.1)	173 (67.8)	<.0001
<b>Décès ou O<sub>2</sub> continue sortie</b>	38 (26)	73 (25.5)	73 (28.6)	0.69

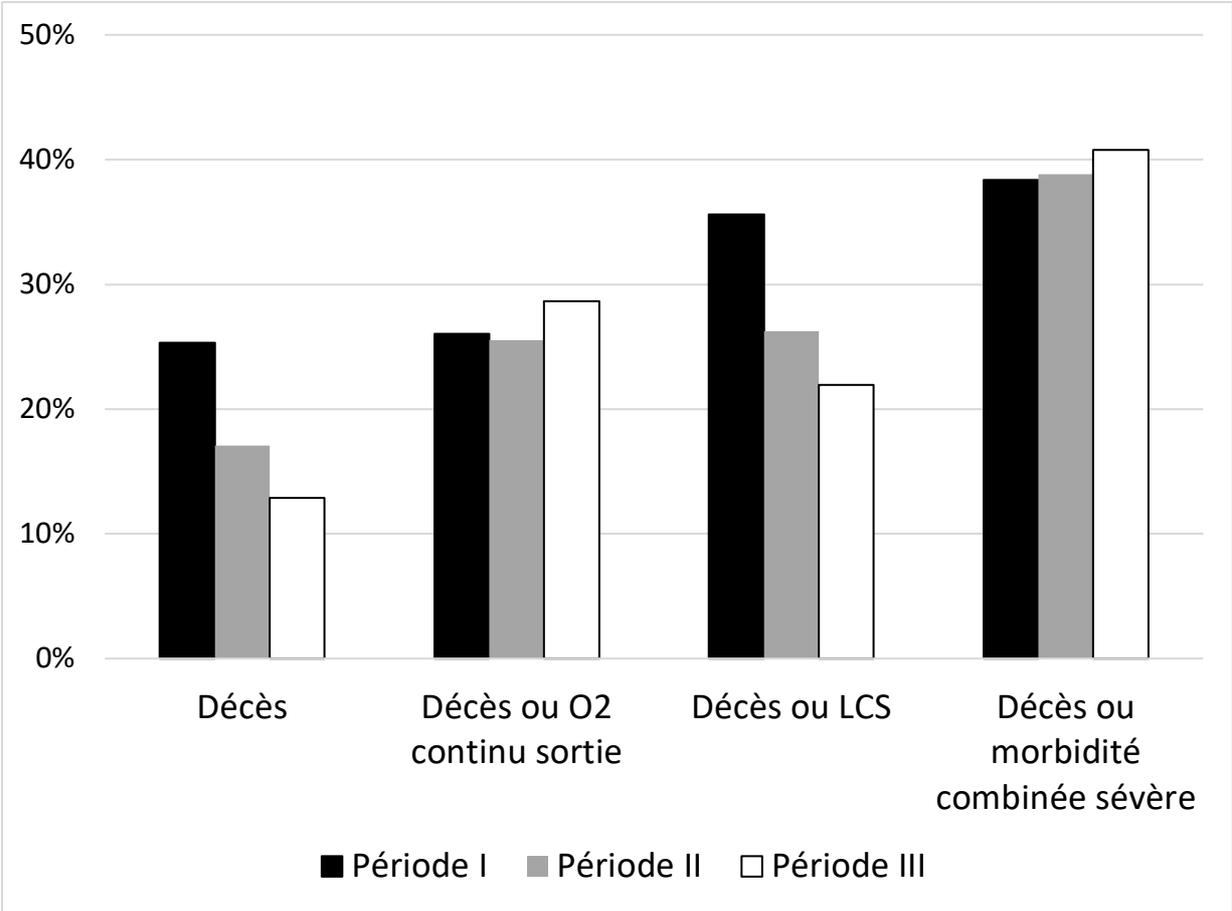
VM ≥ J7 ‡ : ventilation mécanique au 7<sup>ème</sup> jour de vie et au-delà, calcul sur le nombre d'enfants vivants à 7 jours durant la Période I (n = 126), la Période II (n = 270) et la Période III (n = 246) ; Troubles HD ≤ 72h : traitement pour troubles hémodynamiques durant les 72 premières heures de vie ; PCA : persistance du canal artériel ; CPN : corticothérapie postnatale ; DBP † : dysplasie broncho-pulmonaire à 36 SA d'AC, calcul sur le nombre d'enfants vivants à 36 SA d'AC durant la Période I (n = 111), la Période II (n = 243) et la Période III (n = 227) ; O<sub>2</sub> sortie \* : oxygénothérapie nasale ou support ventilatoire à la sortie du service de néonatalogie, O<sub>2</sub> continue sortie \* : oxygénothérapie nasale continue ou support ventilatoire à la sortie du service de néonatalogie, calcul sur le nombre d'enfants vivants à la sortie durant la Période I (n = 111), la Période II (n = 242) et la Période III (n = 221).

**Tableau 4.** Évolution de la pathologie cérébrale et neurosensorielle

<b>Variabes, n (%)</b>	<b>Période I (n = 146)</b>	<b>Période II (n = 286)</b>	<b>Période III (n = 255)</b>	<b>p</b>
<b>LCS</b>	36 (24.7)	51 (17.8)	44 (17.3)	0.15
<b>HIV ≥ 3</b>	23 (15.7)	30 (10.5)	24 (9.4)	0.13
<b>Ano SB</b>	15 (10.3)	22 (7.7)	27 (10.6)	0.46
<b>ROP ≥ 2 *</b>	3 (2.6)	14 (5.5)	71 (30.9)	<.0001
<b>ROP ≥ 3 *</b>	2 (1.7)	6 (2.4)	27 (11.7)	<.0001
<b>ROP traitée *</b>	1 (0.9)	6 (2.4)	9 (3.9)	0.23
<b>Décès ou LCS</b>	52 (35.6)	75 (26.2)	56 (21.9)	0.01
<b>Décès ou ROP traitée</b>	38 (26)	54 (18.9)	42 (16.5)	0.06

LCS : lésions cérébrales sévères ; HIV : hémorragie intraventriculaire ; Ano SB : anomalies de la substance blanche ; ROP : rétinopathie de l'enfant prématuré ; \* calcul sur le nombre d'enfants vivants à 30 jours (âge du 1<sup>er</sup> fond œil) durant la Période I (n = 117), la Période II (n = 253) et la Période III (n = 230).

**Figure 4.** Taux de mortalité et morbidité sévère par période



**Tableau 5. Analyse multivariée**

	<b>Décès</b>		<b>Décès ou DBP</b>	
	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>
<b>AG (+ 1 SA)</b>	0.69 (0.58-0.82)	<.0001	0.69 (0.58-0.82)	<.0001
<b>PAG</b>	1.98 (1.15-3.41)	<.05	2.71 (1.44-5.11)	<.002
<b>Sexe féminin</b>	--		0.44 (0.29-0.67)	<.0001
<b>CAN</b>	0.79 (0.42-1.49)	0.47	--	
<b>OB</b>	1.22 (0.63-2.37)	0.55	--	
<b>Surfactant</b>	1.06 (0.42-2.69)	0.89	1.76 (1.0-3.07)	<.05
<b>VM ≥ J7</b>	5.63 (2.92-10.83)	<.0001	6.39 (3.61-11.31)	<.0001
<b>Traitement PCA</b>	0.37 (0.22-0.64)	<.0001	1.9 (1.19-3.05)	<.01
<b>Infection secondaire</b>	--		2.14 (1.4-3.26)	<.0001
<b>Période I</b>	1 [Référence]		1 [Référence]	
<b>Période II</b>	0.47 (0.23-0.96)	<.05	2.06 (1.12-3.82)	<.05
<b>Période III</b>	0.29 (0.13-0.63)	<.01	6.29 (3.38-11.72)	<.0001

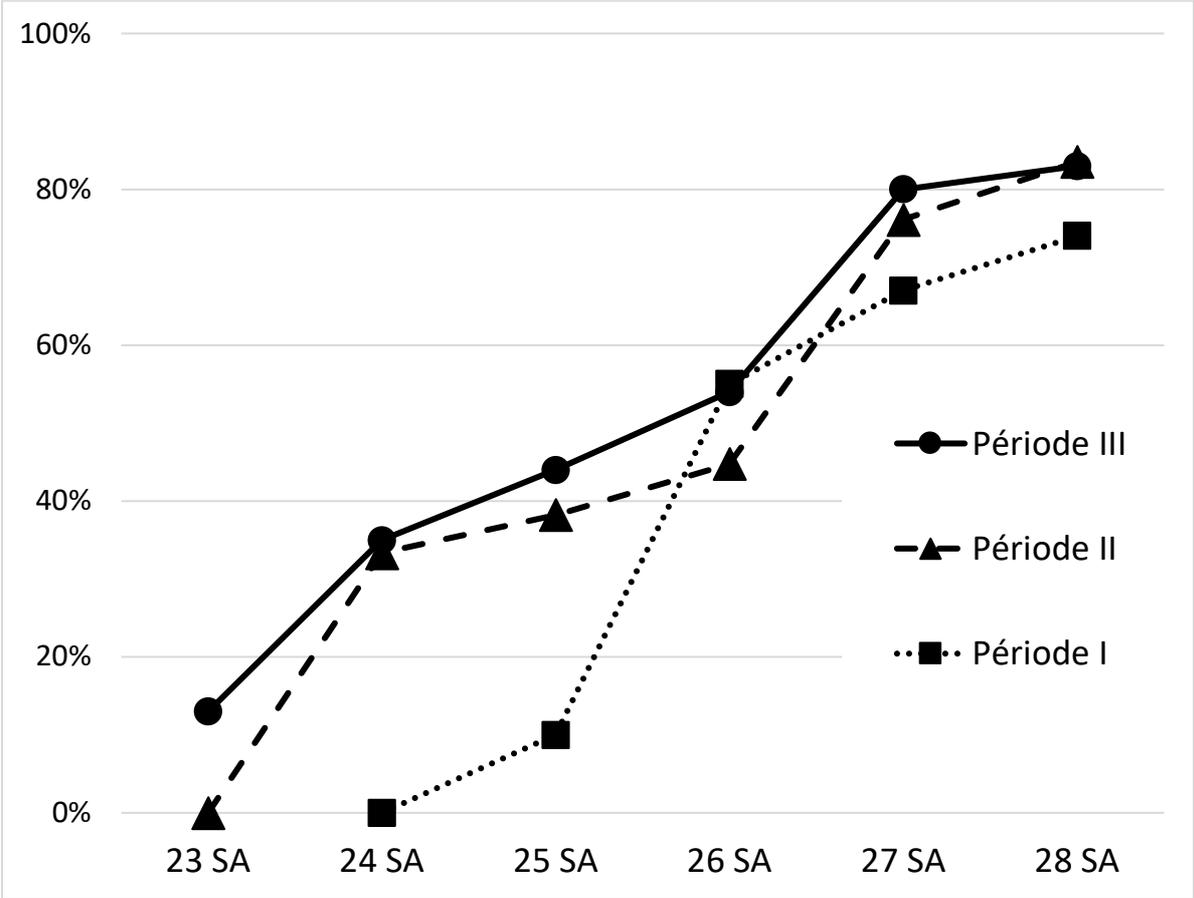
AG : âge gestationnel ; PAG : petit pour l'âge gestationnel ; CAN : corticothérapie anténatale ; OB : naissances « outborn » ; VM ≥ J7 : ventilation mécanique au 7<sup>ème</sup> jour de vie et au-delà ; PCA : persistance du canal artériel.

**Tableau 5. Analyse multivariée (suite)**

	Décès ou O <sub>2</sub> continu à la sortie		Décès ou morbidité combinée sévère	
	OR (IC 95%)	<i>p</i>	OR (IC 95%)	<i>p</i>
<b>AG (+ 1 SA)</b>	0.65 (0.57-0.79)	<.0001	0.65 (0.55-0.77)	<.0001
<b>PAG</b>	3.52 (1.91-6.49)	<.0001	1.96 (1.1-3.45)	<.05
<b>Sexe féminin</b>	--		0.52 (0.35-0.77)	0.01
<b>CAN</b>	0.95 (0.49-1.82)	0.88	0.76 (0.44-1.32)	0.32
<b>OB</b>	1.46 (0.73-2.89)	0.28	1.08 (0.61-1.92)	0.79
<b>Surfactant</b>	1.76 (0.77-4.03)	0.18	1.43 (0.8-2.56)	0.23
<b>VM ≥ J7</b>	4.98 (2.96-8.41)	<.0001	3.7 (2.33-5.88)	<.0001
<b>Traitement PCA</b>	0.78 (0.47-1.28)	0.32	0.89 (0.58-1.37)	0.61
<b>Infection secondaire</b>	1.74 (1.08-2.8)	<.05	2.44 (1.64-3.7)	<.0001
<b>Période I</b>	1 [Référence]		1 [Référence]	
<b>Période II</b>	0.92 (0.44-1.91)	0.81	0.88 (0.49-1.59)	0.68
<b>Période III</b>	0.96 (0.45-2.08)	0.92	0.74 (0.4-1.37)	0.34

AG : âge gestationnel ; PAG : petit pour l'âge gestationnel ; CAN : corticothérapie anténatale ; OB : naissances « outborn » ; VM ≥ J7 : ventilation mécanique au 7<sup>ème</sup> jour de vie et au-delà ; PCA : persistance du canal artériel.

**Figure 5.** Survie sans complications en fonction de l'AG



## VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet Lond Engl.* 9 juin 2012;379(9832):2162-72.
2. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. La santé périnatale en France métropolitaine de 1995 à 2010. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod.* 1 avr 2012;41(2):151-66.
3. Blondel B, Coulm B, Bonnet C, Goffinet F, Le Ray C. Trends in perinatal health in metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 1 déc 2017;46(10):701-13.
4. Sentilhes L, Sénat M-V, Ancel P-Y, Azria E, Benoist G, Blanc J, et al. Prevention of spontaneous preterm birth: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2017;210:217-24.
5. Torchin H, Ancel P-Y. [Epidemiology and risk factors of preterm birth]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 1 déc 2016;45(10):1213-30.
6. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. 2008;371:9.
7. Herber-Jonat S, Schulze A, Kribs A, Roth B, Lindner W, Pohlandt F. Survival and major neonatal complications in infants born between 22 0/7 and 24 6/7 weeks of gestation (1999-2003). *Am J Obstet Gynecol.* 1 juill 2006;195(1):16-22.
8. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *The BMJ.* 4 déc 2012;345:e7976.
9. Field DJ, Dorling JS, Manktelow BN, Draper ES. Survival of extremely premature babies in a geographically defined population: prospective cohort study of 1994-9 compared with 2000-5. *BMJ.* 31 mai 2008;336(7655):1221-3.
10. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* sept 2010;126(3):443-56.
11. Bode MM, D'Eugenio DB, Forsyth N, Coleman J, Gross CR, Gross SJ. Outcome

of extreme prematurity: a prospective comparison of 2 regional cohorts born 20 years apart. *Pediatrics*. sept 2009;124(3):866-74.

12. Ancel P-Y, Breart G, Bruel H, Debillon T, D'Ercole C, Deruelle P, et al. Propositions sur la prise en charge en cas d'extrême prématurité – Le groupe de travail « Extrême Prématurité » pour la SFMP, le CNGOF et la SFN. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 1 déc 2020;48(12):850-7.

13. Lamau MC, Ruiz E, Merrer J, Sibiude J, Huon C, Lepercq J, et al. A new individualized prognostic approach to the management of women at risk of extreme preterm birth in France: Effect on neonatal outcome. *Arch Pédiatrie*. 1 juill 2021;28(5):366-73.

14. Larroque B, Breart G, Kaminski M, Dehan M, Andre M, Burguet A, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mars 2004;89(2):F139-44.

15. 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.

16. Mactier H, Bates SE, Johnston T, Lee-Davey C, Marlow N, Mulley K, et al. Perinatal management of extreme preterm birth before 27 weeks of gestation: a framework for practice. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 1 mai 2020;105(3):232-9.

17. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H. [Fetal growth from the AUDIPOG study. I. Establishment of reference curves. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1 janv 1996;25(1):61-70.

18. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1 févr 1986;33(1):179-201.

19. Papile L-A, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1 avr 1978;92(4):529-34.

20. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol Chic Ill* 1960. juill 2005;123(7):991-9.

21. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–

2012. JAMA. 8 sept 2015;314(10):1039-51.

22. Nakashima T, Inoue H, Sakemi Y, Ochiai M, Yamashita H, Ohga S. Trends in Bronchopulmonary Dysplasia Among Extremely Preterm Infants in Japan, 2003-2016. J Pediatr. mars 2021;230:119-125.e7.

23. Kiechl-Kohlendorfer U, Simma B, Urlesberger B, Maurer-Fellbaum U, Wald M, Wald M, et al. Low mortality and short-term morbidity in very preterm infants in Austria 2011–2016. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. août 2019;108(8):1419-26.

24. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. JAMA. 3 juin 2009;301(21):2225-33.

25. Norman M, Hallberg B, Abrahamsson T, Björklund LJ, Domellöf M, Farooqi A, et al. Association Between Year of Birth and 1-Year Survival Among Extremely Preterm Infants in Sweden During 2004-2007 and 2014-2016. JAMA. 26 mars 2019;321(12):1188-99.

26. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 21 mars 2017;2017(3):CD004454.

27. Travers CP, Clark RH, Spitzer AR, Das A, Garite TJ, Carlo WA. Exposure to any antenatal corticosteroids and outcomes in preterm infants by gestational age: prospective cohort study. The BMJ. 29 mars 2017;356:j1039.

28. Berger TM. Guidelines for the management of extremely preterm deliveries in the grey zone of viability between 23 and 24 weeks' gestation vary widely in developed countries. Evid Based Med. déc 2015;20(6):227.

29. BOOST II United Kingdom Collaborative Group, BOOST II Australia Collaborative Group, BOOST II New Zealand Collaborative Group, Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al. Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. N Engl J Med. 30 mai 2013;368(22):2094-104.

30. Saugstad OD, Aune D. Optimal Oxygenation of Extremely Low Birth Weight Infants: A Meta-Analysis and Systematic Review of the Oxygen Saturation Target Studies. Neonatology. 2014;105(1):55-63.

31. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, Carlo WA, Finer NN, Walsh MC, Rich W, Gantz MG, et al. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med. 27 mai

2010;362(21):1959-69.

32. Thébaud B, Goss KN, Laughon M, Whitsett JA, Abman SH, Steinhorn RH, et al. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primer*. 14 nov 2019;5(1):78.
33. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 juin 2001;163(7):1723-9.
34. Poets CF, Lorenz L. Prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age neonates: current evidence. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mai 2018;103(3):F285-91.
35. Wigglesworth JS. Artificial surfactant therapy for hyaline membrane disease. *Arch Dis Child*. oct 1980;55(10):753-4.
36. Aldana-Aguirre JC, Pinto M, Featherstone RM, Kumar M. Less invasive surfactant administration versus intubation for surfactant delivery in preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. janv 2017;102(1):F17-23.
37. Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *Am J Obstet Gynecol*. 1 juill 2018;219(1):62-74.
38. Hwang JS, Rehan VK. Recent Advances in Bronchopulmonary Dysplasia: Pathophysiology, Prevention, and Treatment. *Lung*. avr 2018;196(2):129-38.
39. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 oct 2017;2017(10):CD001146.
40. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 oct 2017;2017(10):CD001145.
41. Walsh MC, Yao Q, Gettner P, Hale E, Collins M, Hensman A, et al. Impact of a Physiologic Definition on Bronchopulmonary Dysplasia Rates. *Pediatrics*. 1 nov 2004;114(5):1305-11.
42. Lui K, Lee SK, Kusuda S, Adams M, Vento M, Reichman B, et al. Trends in Outcomes for Neonates Born Very Preterm and Very Low Birth Weight in 11 High-Income Countries. *J Pediatr*. 1 déc 2019;215:32-40.e14.
43. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-Saturation Targets and Outcomes in Extremely Preterm Infants. *N Engl J Med*. 4 sept

2003;349(10):959-67.

44. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 sept 2019;200(6):751-9.
45. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22–25 weeks gestation. *JAMA J Am Med Assoc*. 7 déc 2011;306(21):2348-58.
46. Gilard V, Tebani A, Bekri S, Marret S. Intraventricular Hemorrhage in Very Preterm Infants: A Comprehensive Review. *J Clin Med*. 31 juill 2020;9(8):2447.
47. Shepherd E, Salam RA, Middleton P, Makrides M, McIntyre S, Badawi N, et al. Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 8 août 2017;2017(8):CD012077.
48. Jasani B, Torgalkar R, Ye XY, Syed S, Shah PS. Association of Umbilical Cord Management Strategies With Outcomes of Preterm Infants: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr*. 5 avr 2021;175(4):e210102.
49. Park JH, Hwang JH, Chang YS, Lee MH, Park WS. Survival rate dependent variations in retinopathy of prematurity treatment rates in very low birth weight infants. *Sci Rep*. 10 nov 2020;10(1):19401.
50. Kim SJ, Port AD, Swan R, Campbell JP, Chan RVP, Chiang MF. Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and their Clinical Significance. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(5):618-37.
51. Manley BJ, Kuschel CA, Elder JE, Doyle LW, Davis PG. Higher Rates of Retinopathy of Prematurity after Increasing Oxygen Saturation Targets for Very Preterm Infants: Experience in a Single Center. *J Pediatr*. 1 janv 2016;168:242-4.
52. Hartnett ME. Pathophysiology and Mechanisms of Severe Retinopathy of Prematurity. *Ophthalmology*. janv 2015;122(1):200-10.
53. Sekeroglu MA, Hekimoglu E, Sekeroglu HT, Arslan U. Alternative methods for the screening of retinopathy of prematurity: binocular indirect ophthalmoscopy vs wide-field digital retinal imaging. *Eye*. sept 2013;27(9):1053-7.
54. Alganabi M, Lee C, Bindi E, Li B, Pierro A. Recent advances in understanding necrotizing enterocolitis. *F1000Research*. 25 janv 2019;8:F1000 Faculty Rev-107.
55. Niño DF, Sodhi CP, Hackam DJ. Necrotizing enterocolitis: new insights into

pathogenesis and mechanisms. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* oct 2016;13(10):590-600.

56. Lin PW, Stoll BJ. Necrotising enterocolitis. 2006;368:13.

57. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: a systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatr.* 14 avr 2017;17:105.

58. Carter BM, Holditch-Davis D. RISK FACTORS FOR NEC IN PRETERM INFANTS: HOW RACE, GENDER AND HEALTH STATUS CONTRIBUTE. *Adv Neonatal Care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses.* oct 2008;8(5):285-90.

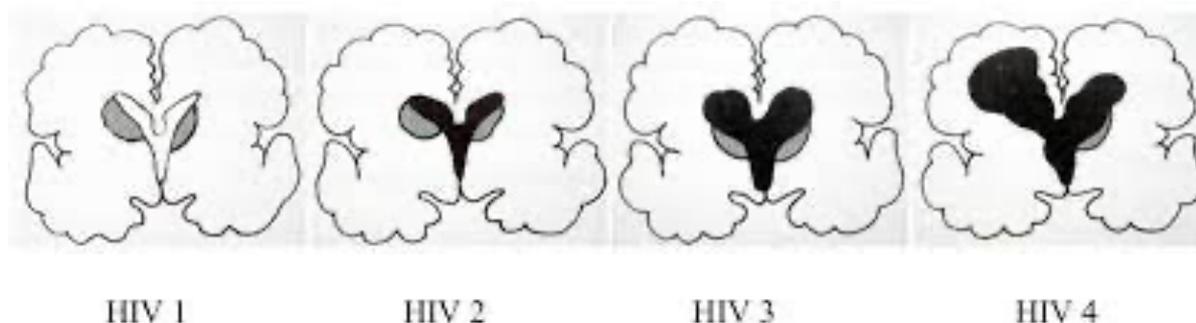
59. Alexander VN, Northrup V, Bizzarro MJ. Antibiotic Exposure in the Newborn Intensive Care Unit and the Risk of Necrotizing Enterocolitis. *J Pediatr.* sept 2011;159(3):392-7.

## IX. ANNEXES

### Annexe 1. Score de Bell modifié pour la classification des ECUN

	Stades	Clinique et biologie	Radio
<b>ECUN suspectée</b>	I A	Instabilité thermique, apnées, bradycardie, distension modérée, résidus gastriques, vomissements bilieux, sang occulte dans les selles	Dilatation modérée, iléus
	I B	Idem IA + selles sanglantes	Idem IA
<b>ECUN avérée</b>	II A	Idem IB + abdomen tendu et douloureux	Pneumatose intestinale
	II B	Idem IIA + placard abdominal, acidose métabolique, thrombocytopénie	Idem IIA + aéroportie
<b>ECUN sévère</b>	III A	Idem IIB + hypotension, bradycardie, apnées, défense abdominale, acidose métabolique et respiratoire, neutropénie, CIVD	Idem IIB + ascite
	III B	Idem IIIA	Pneumopéritoine

### Annexe 2. Schéma de la classification de Papile et al des HIV



### Annexe 3. Classification internationale des ROP

<b>Stade 1</b>	Ligne signant la limite de la vascularisation rétinienne
<b>Stade 2</b>	Bourrelet évoquant une néovascularisation intrarétinienne
<b>Stade 3</b>	Bourrelet et présence d'une néovascularisation extrarétinienne
<b>Stade 4</b>	a : Décollement de la rétine partiel excluant la macula b : Décollement de rétine incluant la macula
<b>Stade 5</b>	Décollement de rétine total
<b>Stade « plus » défini indépendamment des précédents</b>	Présence d'une dilatation et d'une tortuosité des vaisseaux rétiniens sur au moins deux quadrants de la papille

## X. ABREVIATIONS

AC : âge corrigé

AG : âge gestationnel

CAN : corticothérapie anténatale

CPN : corticothérapie post-natale

DBP : dysplasie broncho-pulmonaire

DP : décollement placentaire

ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante

HD : hémodynamique

HIV : hémorragie intraventriculaire

HRP : hématome rétro-placentaire

IC : intervalle de confiance

Mg<sup>2+</sup> : magnésium

MMH : maladie des membranes hyalines

OB : outborn

OR : odd ratio

O<sub>2</sub> : oxygénothérapie

PACA : Provence-Alpes-Côte d'Azur

PAG : petit poids pour l'âge gestationnel

PEE : pré-éclampsie

PCA : persistance du canal artériel

PN : poids de naissance

PPCN : pression positive continue nasale

ROP : rétinopathie de l'enfant prématuré

RPM : rupture prématurée des membranes

SA : semaine d'aménorrhée

SpO<sub>2</sub> : saturation transcutanée en oxygène

VM : ventilation mécanique

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



## RESUME

**INTRODUCTION :** Les naissances extrêmes prématurées sont à haut risque de décès et de complications à court et à long terme. La prise en charge de ces enfants est un sujet de préoccupation et de questionnement pour les équipes soignantes et les parents, avec une certaine réticence dans de nombreux centres. La variabilité inter-centres dans la prise en charge explique en partie de grandes différences concernant la morbidité/mortalité néonatale. En France, la survie de ces enfants a ainsi peu évolué en comparaison à d'autres pays ayant adopté une prise en charge « proactive ».

**OBJECTIF :** L'objectif de ce travail était d'évaluer la mortalité et la morbidité chez les nouveau-nés extrêmes prématurés durant les vingt dernières années.

**METHODE :** Tous les enfants nés dans le service de Médecine néonatale de l'Hôpital La Conception avec un terme inférieur à 29 SA entre le 1<sup>er</sup> janvier 1997 et le 31 décembre 1999 (Période I), entre le 1<sup>er</sup> janvier 2007 et le 31 décembre 2009 (Période II) et entre le 1<sup>er</sup> janvier 2017 et le 31 décembre 2019 (Période III) ont été inclus. Des analyses descriptives et des analyses multivariées ont été réalisées pour déterminer l'effet de la période sur le décès ou la morbidité.

**RESULTATS :** Période I (n = 146), Période II (n = 286), Période III (n = 255). Les naissances « *outborn* » ont baissé (41,8% à 11% de la Période I à la Période III,  $p < 0,0001$ ) et la CAN s'est généralisée atteignant 93,7% durant la Période III. La proportion d'enfants d'AG  $\leq 26$  SA a doublé atteignant 58,4% entre les périodes I et III ( $p < 0,0001$ ). Au cours du temps, la mortalité a baissé de 50% ( $p < 0,01$ ) quand certaines morbidités comme la rétinopathie de l'enfant prématuré et la dysplasie broncho-pulmonaire à 36 SA d'AC ont respectivement augmenté d'un facteur 6 et 5 ( $p < 0,0001$ ). Après ajustement aux principaux facteurs de risque périnataux, la survenue d'un décès ou d'au moins une morbidité sévère n'était pas plus élevée à la Période III en comparaison à la Période I avec un OR ajusté (IC 95%) de 0,74 (0,4-1,37).

**CONCLUSION :** Chez les nouveau-nés extrêmes prématurés pris en charge dans notre centre, l'évolution sur vingt ans a montré une amélioration de la survie sans augmentation de la survie avec morbidité sévère.

**MOTS-CLES :** nouveau-né extrême prématuré, dysplasie broncho-pulmonaire, hémorragies cérébrales, rétinopathie de l'enfant prématuré, mortalité