HAL
open science

Extrême prématurité : état des lieux, prise en charge et morbi-mortalité en Normandie occidentale

Pauline Goupille

▶ To cite this version:

Pauline Goupille. Extrême prématurité : état des lieux, prise en charge et morbi-mortalité en Normandie occidentale. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03544083

HAL Id: dumas-03544083
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03544083v1

Submitted on 26 Jan 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

UFR SANTÉ

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2020/2021

THÈSE POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 23 septembre 2021

par

Mme GOUPILLE Pauline

Née le 26 septembre 1994 à CAEN (*Calvados*)

TITRE DE LA THÈSE :

Extrême prématurité : état des lieux, prise en charge et morbi-mortalité en Normandie occidentale

Président : **Monsieur le Professeur DREYFUS Michel**

Membres : Madame le Docteur DOLLEY Patricia

Monsieur le Docteur ALEXANDRE Cénéric

Directeur de thèse : ***Dr DOLLEY Patricia***

Année Universitaire 2020/2021

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	**AGOSTINI Denis**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**AIDE Nicolas**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**ALEXANDRE Joachim**	Pharmacologie clinique
M.	**ALLOUCHE Stéphane**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**ALVES Arnaud**	Chirurgie digestive
M.	**AOUBA Achille**	Médecine interne
M.	**BABIN Emmanuel**	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**BÉNATEAU Hervé**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	**BENOIST Guillaume**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**BERGER Ludovic**	Chirurgie vasculaire
M.	**BERGOT Emmanuel**	Pneumologie
M.	**BIBEAU Frédéric**	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	**BRAZO Perrine**	Psychiatrie d’adultes
M.	**BROUARD Jacques**	Pédiatrie
M.	**BUI Thanh-huy Eric**	Psychiatrie d’adultes
M.	**BUSTANY Pierre**	Pharmacologie
Mme	**CHAPON Françoise**	Histologie, Embryologie
Mme	**CLIN-GODARD Bénédicte**	Médecine et santé au travail
M.	**DAMAJ Ghandi Laurent**	Hématologie
M.	**DAO Manh Thông**	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	**DEFER Gilles**	Neurologie
M.	**DELAMILLIEURE Pascal**	Psychiatrie d’adultes
M.	**DENISE Pierre**	Physiologie
Mme	**DOLLFUS Sonia**	Psychiatrie d'adultes
Mme	**DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne**	Dermatologie

M.	**DREYFUS Michel**	Gynécologie - Obstétrique
M.	**DU CHEYRON Damien**	Réanimation médicale
Mme	**ÉMERY Evelyne**	Neurochirurgie
M.	**ESMAIL-BEYGUI Farzin**	Cardiologie
Mme	**FAUVET Raffaèle**	Gynécologie – Obstétrique
M.	**FISCHER Marc-Olivier**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GÉRARD Jean-Louis**	Anesthésiologie et réanimation
M.	**GUÉNOLÉ Fabian**	Pédopsychiatrie
Mme	**GUITTET-BAUD Lydia**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**HAMON Martial**	Cardiologie
Mme	**HAMON Michèle**	Radiologie et imagerie médicale
M.	**HANOUZ Jean-Luc**	Anesthésie et réa. médecine péri-opératoire
M.	**HITIER Martin**	Anatomie –ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	**HULET Christophe**	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	**ICARD Philippe**	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	**JOIN-LAMBERT Olivier**	Bactériologie - Virologie
Mme	**JOLY-LOBBEDEZ Florence**	Cancérologie
M.	**JOUBERT Michael**	Endocrinologie
M.	**LAUNOY Guy**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LE HELLO Simon**	Bactériologie-Virologie
Mme	**LE MAUFF Brigitte**	Immunologie
M.	**LOBBEDEZ Thierry**	Néphrologie
M.	**LUBRANO Jean**	Chirurgie viscérale et digestive
M.	**MAHE Marc-André**	Cancérologie
M.	**MANRIQUE Alain**	Biophysique et médecine nucléaire
M.	**MARCÉLLI Christian**	Rhumatologie
M.	**MARTINAUD Olivier**	Neurologie
M.	**MAUREL Jean**	Chirurgie générale
M.	**MILLIEZ Paul**	Cardiologie
M.	**MOREAU Sylvain**	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	**MOUTEL Grégoire**	Médecine légale et droit de la santé
M.	**NORMAND Hervé**	Physiologie
M.	**PARIENTI Jean-Jacques**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication

M.	**PELAGE Jean-Pierre**	Radiologie et imagerie médicale
Mme	**PIQUET Marie-Astrid**	Nutrition
M.	**QUINTYN Jean-Claude**	Ophtalmologie
Mme	**RAT Anne-Christine**	Rhumatologie
M.	**REPESSE Yohann**	Hématologie
M.	**REZNIK Yves**	Endocrinologie
M.	**ROD Julien**	Chirurgie infantile
M.	**ROUPIE Eric**	Médecine d'urgence
Mme	**THARIAT Juliette**	Radiothérapie
M.	**TILLOU Xavier**	Urologie
M.	**TOUZÉ Emmanuel**	Neurologie
Mme	**VABRET Astrid**	Bactériologie - Virologie
M.	**VERDON Renaud**	Maladies infectieuses
Mme	**VERNEUIL Laurence**	Dermatologie
M.	**VIVIEN Denis**	Biologie cellulaire

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	**BELLOT Anne**	Pédiatrie
M.	**DE LA SAYETTE Vincent**	Neurologie
M.	**GUILLAUME Cyril**	Médecine palliative
M.	**LE BAS François**	Médecine Générale
M.	**SABATIER Rémi**	Cardiologie

PRCE

Mme	**LELEU Solveig**	Anglais

PROFESSEURS ÉMÉRITES

M.	**DERLON Jean-Michel**	Neurochirurgie
M.	**GUILLOIS Bernard**	Pédiatrie
M.	**HABRAND Jean-Louis**	Cancérologie option Radiothérapie
M.	**HURAULT de LIGNY Bruno**	Néphrologie
Mme	**KOTTLER Marie-Laure**	Biochimie et biologie moléculaire
M.	**LE COUTOUR Xavier**	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	**LEPORRIER Michel**	Hématologie
M.	**RAVASSE Philippe**	Chirurgie infantile

M.	**TROUSSARD Xavier**	Hématologie
M.	**VIADER Fausto**	Neurologie

Année Universitaire 2020/2021

Doyen
Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs
Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)
Professeur Guy LAUNOY (recherche)
Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3ème cycle)

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	**BENHAÏM Annie**	Biologie cellulaire
M.	**BESNARD Stéphane**	Physiologie
Mme	**BONHOMME Julie**	Parasitologie et mycologie
M.	**BOUVIER Nicolas**	Néphrologie
M.	**BROSSIER David**	Pédiatrie
M.	**COULBAULT Laurent**	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	**CREVEUIL Christian**	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	**DE BOYSSON Hubert**	Médecine interne
Mme	**DINA Julia**	Bactériologie - Virologie
Mme	**DUPONT Claire**	Pédiatrie
M.	**ÉTARD Olivier**	Physiologie
M.	**GABEREL Thomas**	Neurochirurgie
M.	**GRUCHY Nicolas**	Génétique
M.	**ISNARD Christophe**	Bactériologie Virologie
M.	**JUSTET Aurélien**	Pneumologie
Mme	**KRIEGER Sophie**	Pharmacie
M.	**LEGALLOIS Damien**	Cardiologie
Mme	**LELONG-BOULOUARD Véronique**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**LEVALLET Guénaëlle**	Cytologie et Histologie
M.	**MACREZ Richard**	Médecine d’urgence
M.	**MITTRE Hervé**	Biologie cellulaire
M.	**MOLIN Arnaud**	Génétique

M.	**SAINT-LORANT Guillaume**	Pharmacie
M.	**SESBOÜÉ Bruno**	Physiologie
M.	**TOUTIRAIS Olivier**	Immunologie
M.	**VEYSSIERE Alexis**	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

M. HUMBERT Xavier

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	**ABBATE-LERAY Pascale**	**Médecine générale**
M.	**BANSARD Mathieu**	**Médecine générale**
M.	**COUETTE Pierre-André**	**Médecine générale**
Mme	**NOEL DE JAEGHER Sophie**	**Médecine générale**
M.	**PITHON Anni**	**Médecine générale**
M.	**SAINMONT Nicolas**	**Médecine générale**
Mme	**SCHONBRODT Laure**	**Médecine générale**

MAITRES DE CONFERENCES ÉMÉRITES

Mme	**DEBRUYNE Danièle**	Pharmacologie fondamentale
Mme	**DERLON-BOREL Annie**	Hématologie
Mme	**LEPORRIER Nathalie**	Génétique

Remerciements

Au Professeur Dreyfus, merci d'avoir accepté d'être Président de mon jury de thèse. Merci pour tous vos enseignements et pour la rigueur que vous m'avez inculquée.

Au Dr Patricia Dolley, merci d'avoir encadré mon travail de thèse, merci pour tes conseils avisés. Merci pour tout ce que tu m'as appris et pour le modèle que tu incarnes.

Au Dr Cénéric Alexandre, merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et d'être toujours disponible pour nous.

A l'équipe du service de gynécologie-obstétrique du CHU de Caen : merci pour ces années de formation, qui ne sont d'ailleurs pas encore terminées. Merci aux gynécologues-obstétriciens pour leur disponibilité et leur compagnonnage, aux chefs de clinique pour leur présence, merci aux sages-femmes pour leurs enseignements et leur accompagnement et soutien lors des gardes (merci en particulier à Alexia, Océane, Aude (qui m'a laissée faire mon premier accouchement toute seule), les deux Charlotte, Alexandra, Flora, Pierre, Thibault, Jean-Philippe, les Elodie, et tous les autres), merci aux anesthésistes dont la présence rassure, merci aux pédiatres, merci aux infirmières de gynécologie, aux aides-soignantes et aux auxiliaires de puériculture, merci aux supers secrétaires, Charline et Sabine, pour votre bonne humeur et votre accueil. Un merci particulier à Anne-Sophie et à Justine, pour m'avoir tout appris quand j'ai débuté l'internat.

Merci aux équipes des services de gynécologie-obstétrique du Centre Hospitalier de Cherbourg (un merci particulier à Gildas, qui m'a laissée faire ma première cœlioscopie) et de Saint-Lô (merci à Maxime, Camille et Solène, merci à Dr Balouet pour son enseignement de l'échographie) pour m'avoir accueillie et appris tellement de choses.
Un merci tout particulier à l'équipe d'Avranches, Octavian, Dr Mercier, Hélène, Jérôme. Un grand merci à Guillemette, pour tout ce que tu m'as appris, depuis le début, pour ton humour, et ta gentillesse. Merci aux merveilleuses sages-femmes, auxiliaires de puériculture et secrétaires : Natacha (merci pour tes gâteaux, tes petits mots d'encouragement et tes jolies pieuvres, Perrine, Stéphanie (avec qui j'ai fait mon premier accouchement à quatre mains quand j'étais externe), Anne-Sophie, Olivia, Alain, Annaïck, Myriam, Florence, Vanessa, Gwladys, Amélie, Mélanie, Sophie, Karine, Géraldine, Adèle, Augustine, et toutes les autres).

Merci à l'équipe d'urologie du Centre Hospitalier d'Avranches, Dr Miaadi, Alexis, Mohamad, Marie, Mehdi, Hélène, pour m'avoir accueillie cette année et pour m'avoir donné davantage confiance en moi, merci pour tout ce que vous m'avez appris. Merci à la super équipe du bloc d'Avranches, c'est un vrai plaisir de travailler avec vous.

Merci aux meilleures co-internes du monde, Meriem, Lisa et Sarah, que je suis fière de compter parmi mes amies. Merci à Meriem et Lisa de m'avoir prise sous leur aile en 1er semestre, merci à Sarah de prendre soin de nous. Merci à Maxime d'être toujours disponible et de bonne humeur, merci à Dylan pour ta gentillesse et ta volonté, et merci à tous les autres internes, de gynéco ou non, avec qui j'ai fait une partie du chemin.

Merci à mes ami.e.s Mélanie, Cassandre, Philippine, Marion, Allison, Axel, qui sont toujours là pour me changer les idées.

Merci à toi, Maman, d'être toujours la meilleure, merci pour ton soutien sans faille, pour ta présence à n'importe quelle heure, pour tout ce que tu as fait et continue de faire pour moi, merci pour tout. Je n'en serai pas là sans toi (encore merci d'être venue m'apporter mes lunettes avant le concours de PACES…).

Merci à toi, Papa, de toujours croire en moi et de m'encourager, merci d'être toujours là quand j'ai besoin, merci d'être toujours attentif, avec tes petits messages avant chaque garde qui me donnent du courage.

Merci à toi, Julien, mon frère adoré. Merci d'être toujours présent pour faire les 400 coups avec moi, merci pour ta complicité, je n'aurais pu rêver d'un meilleur frangin.

Merci à toi, David, pour ta présence, pour ta bonne humeur, pour ta disponibilité, pour tous ces bons moments.

Merci au reste de ma fabuleuse famille.

Et enfin, merci à toi, Quentin, pour ton aide si précieuse et tes conseils, merci d'avoir sacrifié ton temps et ta patience pour moi, cette thèse n'aurait pas vu le jour sans toi. Merci de toujours me soutenir, et de vouloir rendre ma vie plus agréable. J'ai bien trop de chance, en vérité.

Abréviations

SA : semaines d'aménorrhée

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

MFIU : mort fœtale *in utero*

IMG : interruption médicale de grossesse

HTA : hypertension artérielle

RCF : rythme cardiaque fœtal

IMC : indice de masse corporelle

SFMP : Société française de médecine périnatale

CNGOF : Collège national des gynécologues et obstétriciens français

SFN : Société française de néonatalogie

Tableaux et figures

Figure 1 : Taux de survie selon l'âge gestationnel des très grands prématurés : résultats de cohortes en population et de cohortes internationales *(Torchin et al.)* (page 1)
Figure 2 : Diagramme de flux (page 6)
Tableau 1 : Caractéristiques des femmes (page 7)
Tableau 2 : Caractéristiques des grossesses (page 8)
Tableau 3 : Caractéristiques des enfants (page 9)
Tableau 4 : Caractéristiques des enfants pris en charge activement (page 10)
Tableau 5 : Caractéristiques associées au type de prise en charge (pages 11 et 12)
Tableau 6 : Caractéristiques liées à la mortalité chez les enfants pris en charge activement (pages 13 et 14)
Tableau 7 : Analyses complémentaires (page 15)

Sommaire

Introduction 1
Matériels et méthodes 4
1. Population d'étude 4
2. Variables étudiées 4
3. Analyses statistiques 5
4. Ethique 6
Résultats 6
1. Participants 6
2. Description de la population d'étude 7
a. Généralités 7
b. Morbidités 9
1. Résultats des analyses 11
a. Facteurs associés au type de prise en charge 11
b. Facteurs associés à la mortalité 12
c. Analyses complémentaires 14
Discussion 16
Conclusion 22
Bibliographie 23

Introduction

Chaque année en France naissent environ 750 000 enfants. Le taux de prématurité (naissances avant 37 semaines d'aménorrhée (SA)) augmente régulièrement avec, en 2016, 7,5% de naissances prématurées, soit 59 000 naissances, contre 6,5% en 2010 (1,2). Parmi ces enfants, on distingue les extrêmes prématurés, naissant avant 26 SA, qui représentent 0,2 à 0,3% des accouchements en France, soit environ 1600 naissances vivantes par an (3,4).

Les progrès faits en médecine périnatale, dans la prise en charge anténatale (corticothérapie préventive, transfert *in utero*) et postnatale (techniques de ventilation, surfactant), permettent une survie de ces enfants à des termes de plus en plus précoces (5,6), avec une prise en charge dès 22 SA dans certains pays (7,8). Cependant, les taux de survie dans la population particulière des extrêmes prématurés sont très variables d'un pays à l'autre (9,10) (cf **Figure 1**), avec, parmi les pays à hauts niveaux de revenu, des taux de survie moins bons aux Pays-Bas et en France par rapport à la Suède, aux Etats-Unis ou encore au Japon (0% de survie chez les 23 SA aux Pays-Bas, 1% en France, 54% au Japon ; 58% chez les 25 SA aux Pays-Bas, 59% en France, 85% au Japon). Dans chaque pays, la survie augmente à partir de 24 SA.

Figure 1 – Torchin et al.(9) - *reproduit avec l'accord de Dr TORCHIN*

Tableau 1 Taux de survie selon l'âge gestationnel des très grands prématurés : résultats de cohortes en population et de cohortes internationales.
Rates of survival in population-based and international cohorts of extremely preterm children.

	% de survie (nombre d'enfants vivants/nombre de naissances vivantes)					
	22 SA	23 SA	24 SA	25 SA	26 SA	27 SA
Australie [16] (2005)[c]	3 % (1/33)	20 % (7/35)	51 % (22/43)	67 % (31/46)	80 % (47/59)	89 % (64/72)
Japon [17] (2005)[a]	34 % (33/97)	54 % (153/282)	77 % (324/423)	85 % (428/501)	90 % (486/542)	92 % (376/408)
États-Unis [11] NICHD (2003–2007)[a]	6 % (25/421)	26 % (226/871)	55 % (748/1370)	72 % (1078/1498)	84 % (1319/1576)	88 % (1616/1838)
Suède [12,13] Express (2004–2007)[b]	10 % (5/51)	52 % (53/101)	67 % (96/144)	81 % (167/205)	85 % (176/206)	–
Royaume-Uni [10] EPICure 2 (2006)[a]	2 % (3/152)	19 % (66/339)	40 % (178/442)	66 % (346/521)	77 % (448/580)	–
Pays-Bas [14] (2007)[a]	–	0 % (0/15)	7 % (3/45)	58 % (55/95)	71 % (86/121)	–
France [24] Epipage 2 (2011)[a]	0 % (0/58)	1 % (1/89)	31 % (58/186)	59 % (182/308)	75 % (311/413)	82 % (329/400)

[a] Survie à la sortie d'hospitalisation.
[b] Survie à 1 an
[c] Survie à 2 ans.

Ces différences dans les taux de survie ont été attribuées en partie à des attitudes plus ou moins interventionnistes selon les pays dans la période de périviabilité que l'on peut situer entre 22 SA (seuil de viabilité défini par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)) et 26 SA (11–13). En effet, plus la prématurité est extrême et plus les risques de mortalité et de morbidité sont importants, avec de possibles séquelles à court et long termes qu'il est difficile de prévoir (9). Ainsi, en France, plusieurs études ont rapporté un certain pessimisme des praticiens, qui seraient moins enclins à décider d'une prise en charge active des extrêmes prématurés par crainte de séquelles trop lourdes (3,14). Ceci expliquerait des taux de survie plus faibles que dans d'autres pays à moyens équivalents, entraînant une véritable « prophétie autoréalisatrice » (15), puisque ces chiffres justifieraient en retour l'absence de prise en charge active de ces enfants. Toutefois, la littérature rapporte une augmentation de la survie sans séquelle majeure dans les pays qui prennent plus largement en charge les extrêmes prématurés (8,16,17). Ainsi, au Royaume-Uni, la cohorte EPICure 2 relevait 23% de survie sans morbidité majeure à 23 SA, et, en Suède, la cohorte Express faisait état d'un taux de survie de 33% à 24 SA entre 2004 et 2007 (9). Ces chiffrent laissent espérer un changement du point de vue français.
L'étude EPIPAGE 2 (2011), étude de cohorte portant sur les prématurés nés avant 34 SA en France, retrouvait une augmentation des taux de survie des 25-31 SA sans augmentation de la morbidité majeure en comparaison à EPIPAGE 1 (1997), mais la survie avant 24 SA restait anecdotique (3,4,14).
Un autre point intéressant, rapporté par Diguisto et al. en 2019 (18), est que la prise en charge des extrêmes prématurés en France dépend du centre et de la région où survient l'accouchement. En l'absence de recommandations nationales, les différents services ont sûrement éprouvé des difficultés à établir des protocoles de prise en charge pour ces situations, menant à des attitudes inhomogènes des praticiens, qui se retrouvent influencés par leurs propres expériences et croyances personnelles, laissant parfois de côté les facteurs pronostiques reconnus. Ces facteurs de bon pronostic comportent notamment l'âge gestationnel, mais aussi l'estimation de poids, le sexe féminin, le caractère singleton de la grossesse, la naissance dans une maternité de type 3, ou encore l'administration d'une corticothérapie prénatale (19–21).

En 2005, en France, la loi relative au droit des malades et à la fin de vie, dite loi Léonetti, renforce l'importance des soins palliatifs dans les situations d'échec thérapeutique et insiste sur la nécessité de lutter contre toute obstination déraisonnable en mettant un terme à des traitements trop lourds et inutiles (22). Dans le domaine de la néonatalogie,

cette loi peut s'appliquer en unité de réanimation en cas de dégradation clinique telle que les séquelles pour l'enfant sont jugées bien trop sévères, motivant une limitation et un arrêt des soins actifs, mais aussi en salle de naissance, s'il a été évalué que le pronostic de l'enfant à naître était trop péjoratif et que sa réanimation relevait d'une obstination déraisonnable (23). Dans ces situations, des soins dits palliatifs peuvent être apportés au nouveau-né, dans le but de favoriser son confort et de l'accompagner le plus sereinement possible vers le décès (peau à peau, maintien de la température, lutte contre la douleur, portage, éviter tout soin agressif ou inutile) (23–26).

Des recommandations nationales ont été produites par différentes sociétés savantes à travers le monde afin d'aider les professionnels à choisir entre prise en charge active ou palliative (11,27). Il est plutôt consensuel que des soins de confort sont indiqués à 22 SA et qu'une prise en charge active doit être mise en place à partir de 26 SA, alors qu'entre 23 et 25 SA, on se trouve dans une « zone grise » où le type de prise en charge doit être décidé au cas par cas. Cependant, en France, avant 2020, il n'existait pas de recommandation nationale concernant la prise en charge de ces enfants. En 2010, un groupe de réflexion sur les aspects éthiques de la périnatalogie en France s'était réuni et proposait d'entreprendre une prise en charge active à partir de 26 SA et des soins palliatifs jusqu'à 23 SA et 6 jours (28). Il définissait une « zone grise » entre 24 SA et 25 SA et 6 jours, termes auxquels la décision des parents serait primordiale et nécessiterait une information actualisée, claire et objective. Malgré cela, les résultats de l'étude EPIPAGE 2, qui a été menée après ces propositions, rapportaient que des enfants avaient été pris en charge avant 24 SA et avaient survécu, montrant que ces seuils d'âge gestationnel ne sont ni consensuels, ni suffisants pour prédire un pronostic (3).

A notre connaissance, aucune étude sur les naissances extrêmement prématurées n'a été réalisée à l'échelle de la Normandie occidentale (Réseau Calvados – Manche - Orne). Le but de ce travail était donc d'étudier les naissances vivantes survenues entre 23 SA et 25 SA et 6 jours au sein du Réseau de Périnatalité de Normandie occidentale entre le 01/01/2015 et le 31/12/2019, afin d'en établir un état des lieux, de s'intéresser à leur prise en charge et à leur morbi-mortalité, dans l'objectif d'en tirer des axes d'amélioration pour notre pratique future.

Matériels et méthodes

1. Population d'étude

Le Réseau de Périnatalité de Normandie occidentale est constitué de onze maternités (deux maternités de type 3, six de type 2 et trois de type 1), réparties dans les trois départements du Calvados, de la Manche et de l'Orne. En plus de favoriser une meilleure coordination des soins périnatals au sein de ce territoire, le Réseau permet le recueil de données épidémiologiques concernant la santé périnatale. Une partie des données utilisées pour cette étude ont été extraites rétrospectivement de la base de données du Réseau de Périnatalité de Basse-Normandie, et le reste a été extrait des dossiers médicaux des femmes et de leurs enfants.

Les critères d'inclusion étaient les naissances de 23 SA à 25 SA + 6 jours entre le 01/01/2015 et le 31/12/2019 dans le Réseau de Périnatalité de Normandie occidentale.

Les critères d'exclusion étaient les naissances non vivantes (morts fœtales *in utero* (MFIU) et interruptions médicales de grossesse (IMG)) et les accouchements à domicile. Les accouchements pour lesquels les dossiers maternel et pédiatrique ne pouvaient être consultés étaient également exclus.

Les dossiers de morts fœtales *in utero* ont été révisés afin d'identifier des naissances vivantes mal classifiées.

2. Variables étudiées

Les données maternelles recueillies étaient : l'âge, l'indice de masse corporelle, la catégorie socio-professionnelle, la gestité, la parité, les antécédents généraux (diabète, hypertension artérielle, malformation utérine, conisation, pathologie endocrinienne), les antécédents obstétricaux (prématurité spontanée, diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, prééclampsie, césarienne), la consommation de toxiques (tabac, alcool, autres drogues), la pluralité de la grossesse (singleton, multiple), le mode d'obtention de la grossesse (spontané, procréation médicalement assistée), les pathologies de la grossesse concernée (diabète gestationnel, hypertension artérielle gravidique, prééclampsie, retard de croissance intra-utérin, menace d'accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, hématome rétro-placentaire, infection intra-utérine), les traitements anténataux entrepris (cerclage prophylactique ou en urgence, corticothérapie prénatale à visée de maturation pulmonaire fœtale avec le

nombre d'injections et le délai entre la dernière injection et la naissance, antibiothérapie, tocolyse, sulfate de magnésium à visée de neuroprotection fœtale), la survenue d'un transfert materno-fœtal dans une autre maternité, la réalisation d'un entretien avec un pédiatre, l'enregistrement ou non du rythme cardiaque fœtal, la durée d'hospitalisation avant l'accouchement.

Les données néonatales recueillies étaient : le lieu de naissance, la voie et le terme d'accouchement, l'indication de césarienne le cas échéant, le poids de naissance et son percentile (calculé d'après les courbes Audipog (29), disponibles à partir de 24 SA), le score d'Apgar à 5 minutes, le pH artériel au cordon ombilical, le type de prise en charge (active ou palliative), la durée d'hospitalisation en néonatalogie (toutes unités confondues), la mortalité, les traitements (durée de ventilation invasive, surfactant exogène, corticothérapie, fermeture chirurgicale du canal artériel), la morbidité (hémorragie intra-ventriculaire sévère, leucomalacie périventriculaire, entérocolite ulcéro-nécrosante, dysplasie bronchopulmonaire sévère, rétinopathie du prématuré sévère, sepsis documenté par une culture positive), le poids de sortie (exprimé en z-score (30,31)).

Le fait de naître dans une maternité de type 3 définissait le statut *inborn*, en opposition à une naissance *outborn* en cas d'accouchement dans une maternité de type 1 ou 2.

L'hémorragie intra-ventriculaire était diagnostiquée et classifiée selon les critères de Papile à l'échographie transfontanellaire (32), seuls les grades 3 et 4 étaient retenus. L'entérocolite ulcéro-nécrosante était diagnostiquée selon les critères de Bell (33). La dysplasie bronchopulmonaire sévère était définie comme un besoin de supplémentation en oxygène avec une FiO2 ≥ 30 % et/ou une ventilation en pression positive à 36 semaines d'âge corrigé ou à la sortie d'hospitalisation si elle survenait avant 36 semaines d'âge corrigé (34). La rétinopathie du prématuré était diagnostiquée et classifiée selon les critères ICROP 2005 (35), seuls les stades 3 ou plus étaient retenus.

3. Analyses statistiques

Les variables continues étaient décrites par leur moyenne, leur médiane, si différente de la moyenne, leur écart-type et leurs bornes minimale et maximale. Les variables catégorielles étaient décrites par leur effectif en valeur absolue et en pourcentage (en excluant les données manquantes).

Les moyennes étaient comparées par un test de Student. Les variables catégorielles étaient comparées en utilisant le test du chi² ou le test exact de Fisher quand les conditions

de validité du test du chi² n'étaient pas respectées. La significativité statistique était définie par une *p*-valeur < 0,05.
Les statistiques ont été réalisées avec le logiciel R version 4.1.0.

4. Ethique

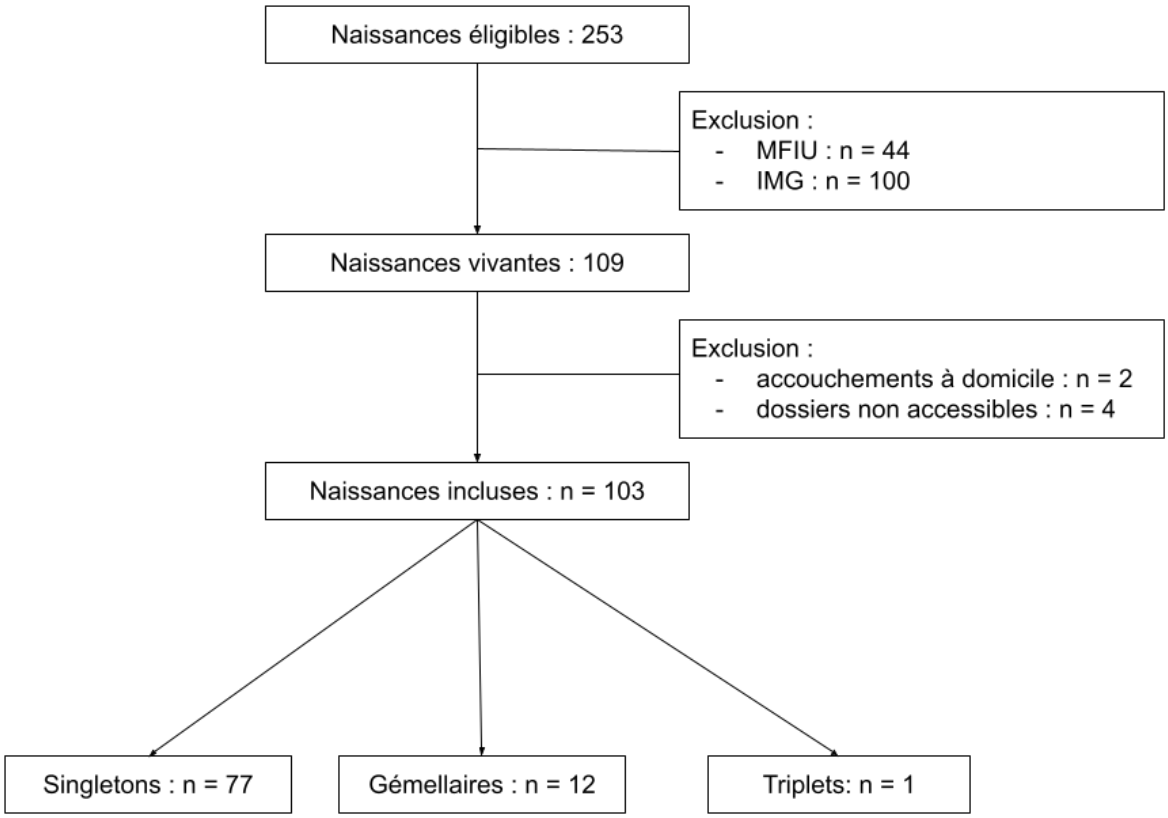
Ce travail de recherche a été approuvé par le Comité Local d'Ethique de la Recherche en Santé du CHU de Caen à la date du 03/06/2021 (étude n° 2460).

Résultats

1. Participants

Le diagramme de flux est disponible dans la **Figure 2**. Quatre-vingt-dix femmes et cent-trois enfants ont été inclus dans notre étude, après reclassification de deux naissances vivantes initialement enregistrées en tant que morts fœtales *in utero*.

Figure 2 - Diagramme de flux



2. Description de la population d'étude

a. Généralités

Les caractéristiques des femmes sont disponibles dans le **Tableau 1**, celles des grossesses peuvent être retrouvées dans le **Tableau 2**, celles des enfants sont colligées dans le **Tableau 3** et les caractéristiques des enfants pris en charge activement sont résumées dans le **Tableau 4**.

Tableau 1 – Caractéristiques des femmes (N = 90)

Variables	*Moyenne ± écart-type [min - max]*	*Données manquantes*
Âge (années)	29 ± 6 [17 - 43]	0
Indice de masse corporelle (kg/m²)	24,9 ± 6 [15,5 - 43]	5
	n (%) [1]	*Données manquantes*
Catégorie socio-professionnelle		2
Agriculteurs, exploitants	0 (0)	
Artisans, commerçants, chefs d'entreprise	1 (1)	
Cadres, professions intellectuelles supérieures	7 (8)	
Professions intermédiaires	20 (23)	
Employés	31 (35)	
Ouvriers	3 (3)	
Sans profession	25 (28)	
Etudiants	1 (1)	
Gestité		0
1	44 (49)	
2	19 (21)	
≥3	27 (30)	
Parité		0
Primipare	58 (64)	
Multipare	32 (36)	
Antécédents		
Hypertension artérielle chronique	4 (4)	0
Diabète	2 (2)	2
Pathologie endocrinienne	10 (11)	2
Accouchement prématuré spontané	6 (7)	1
Diabète gestationnel	1 (1)	1
Hypertension artérielle gravidique/prééclampsie	5 (6)	1
Utérus cicatriciel	13 (15)	1
Conisation	3 (3)	2
Malformation utérine	1 (1)	2
Consommation de toxiques		
Tabac	32 (36)	2
Alcool	1 (1)	2
Stupéfiants	1 (1)	2

[1] données manquantes exclues

Tableau 2 - Caractéristiques des grossesses (N = 90)

Variables	*Moyenne ± écart-type [min - max]*	*Données manquantes*
Durée d'hospitalisation prénatale (jours)	3 ± 5 [0 - 30]	0
Délai corticothérapie-naissance (jours)	3 ± 3 [0 - 16]	0
	n (%) [1]	*Données manquantes*
Pluralité de la grossesse		0
Singleton	77 (86)	
Gémellaire	12 (14)	
Triple	1 (1)	
Mode d'obtention de la grossesse		2
Spontanée	75 (85)	
Procréation médicalement assistée	13 (15)	
Pathologies obstétricales		
Diabète gestationnel	1 (1)	1
Hypertension artérielle gravidique	5 (6)	2
Prééclampsie	7 (8)	2
Retard de croissance intra-utérin	15 (17)	1
Menace d'accouchement prématuré	47 (52)	0
Rupture prématurée des membranes	44 (49)	0
Cerclage en urgence	7 (8)	1
Cerclage prophylactique	4 (4)	1
Hématome rétro-placentaire	11 (12)	0
Infection intra-utérine	32 (37)	4
Prise en charge anténatale		
Transfert in utero	32 (36)	0
Aucune corticothérapie	21 (23)	0
Corticothérapie incomplète	24 (27)	0
Corticothérapie complète	45 (50)	0
Sulfate de magnésium	59 (66)	1
Antibiothérapie	59 (67)	2
Tocolyse	38 (42)	0
Enregistrement du rythme cardiaque fœtal	68 (76)	0
Rencontre avec le pédiatre	54 (61)	2
Lieu d'accouchement		0
Maternité de type 3	76 (84)	
Maternité de type 1 ou 2	14 (16)	
Voie d'accouchement		0
Voie basse	43 (48)	
Césarienne	47 (52)	
Indication de la césarienne		0
Maternelle	9 (19)	
Materno-fœtale	21 (45)	
Fœtale	17 (36)	

[1] données manquantes exclues

Tableau 3 - Caractéristiques des enfants (N = 103)

Variables	*Moyenne ± écart-type [min - max]*	*Données manquantes*
Poids (grammes)	652 ± 130 [400 - 1030]	0
Poids (percentiles)	43 ± 32 [0 - 100]	21 [1]
Apgar à 5 minutes	6 ± 3 [0 - 10]	18
pH artériel au cordon ombilical	7,3 ± 0,1 [6,9 - 7,5]	31
Durée hospitalisation (jours)	55 (médiane = 19) ± 58 [0 - 208]	0
	n (%) [2]	*Données manquantes*
Présentation fœtale		5
Céphalique	50 (51)	
Pelvienne	45 (46)	
Autre	3 (3)	
Terme d'accouchement		0
23 semaines d'aménorrhée	21 (20)	
24 semaines d'aménorrhée	38 (37)	
25 semaines d'aménorrhée	44 (43)	
Sexe		0
Masculin	58 (56)	
Féminin	45 (44)	
Prise en charge		0
Active	84 (82)	
Palliative	19 (18)	
Mortalité		0
Aucune	42 (41)	
Totale	61 (59)	
Type de mortalité		0
Néonatale précoce (< 7 jours)	41 (40)	
Néonatale tardive (7 – 28 jours)	12 (12)	
Infantile (> 28 jours)	8 (8)	

[1] correspondent aux 23SA (pas de courbe disponible)
[2] données manquantes exclues

b. Morbidités

Parmi les 42 enfants survivants, 25 avaient une dysplasie bronchopulmonaire sévère, 10 avaient une rétinopathie sévère, 3 avaient eu une entérocolite ulcéro-nécrosante, 3 avaient une hémorragie intra-ventriculaire sévère et 1 une leucomalacie périventriculaire. Quatre enfants cumulaient deux morbidités sévères (dysplasie bronchopulmonaire et rétinopathie ou hémorragie intra-ventriculaire). Neuf enfants ne présentaient aucune morbidité sévère. Vingt enfants étaient nés par césarienne pour indication fœtale, dont 5 à 24 SA et 15 à 25 SA. Sept d'entre eux étaient sortis vivants de néonatalogie, 4 avaient une dysplasie bronchopulmonaire sévère, 2 une rétinopathie sévère, aucun n'avait d'hémorragie intra-ventriculaire sévère ni ne cumulait plusieurs morbidités. Parmi les décès, 4 faisaient suite à un échec de réanimation et 9 à une limitation ou un arrêt des thérapeutiques actives.

Tableau 4 - Caractéristiques des enfants pris en charge activement (N = 84)

Variables	*Moyenne ± écart-type [min - max]*	*Données manquantes*
Poids (grammes)	676 (médiane = 665) ± 129 [400 - 1030]	0
Poids (percentiles)	44 (médiane = 47) ± 32 [0,01 - 100]	4[1]
Apgar à 5 minutes	6 ± 2 [0 - 10]	5
pH artériel au cordon ombilical	7,31 ± 0,11 [6,91 - 7,45]	13
Z-score du poids de sortie	-1,56 ± 0,80 [-2,88 - 0,49]	0
Durée du séjour (jours)	68 (médiane = 88) ± 57 [1 - 208]	0
Durée de la ventilation invasive (jours)	22 (médiane = 17) ± 24 [0 - 173]	0
Variables	*n (%)*[2]	*Données manquantes*
Terme		0
23 semaines d'aménorrhée	4 (5)	
24 semaines d'aménorrhée	37 (44)	
25 semaines d'aménorrhée	43 (51)	
Sexe		0
Masculin	47 (56)	
Féminin	37 (44)	
Surfactant exogène		0
Oui	75 (89)	
Non	9 (11)	
Corticothérapie systémique post-natale		0
Oui	42 (50)	
Non	42 (50)	
Fermeture chirurgicale du canal artériel	16 (19)	0
Entérocolite ulcéro-nécrosante	5 (6)	0
Rétinopathie du prématuré sévère	10 (12)	0
Hémorragie intra-ventriculaire sévère	20 (24)	0
Leucomalacie périventriculaire	2 (2)	0
Dysplasie bronchopulmonaire sévère	26 (31)	0
Sepsis	53 (63)	0
Mortalité		0
Oui	42 (50)	
Non	42 (50)	
Type de mortalité (N = 42)		0
Néonatale précoce (< 7 jours)	22 (52)	
Néonatale tardive (7 - 28 jours)	12 (29)	
Infantile (> 28 jous)	8 (19)	
Motif du décès (N = 42)		0
Echec thérapeutique	24 (57)	
LATA	18 (43)	

[1] correspondent aux 23SA (pas de courbe disponible)
[2] données manquantes exclues

1. Résultats des analyses

a. Facteurs associés au type de prise en charge

Tableau 5 - Caractéristiques associées au type de prise en charge (1/2)

Caractéristiques chez les enfants (N = 103)				
Variables	*Moyenne*		*p-value*	*Données manquantes*
Prise en charge	*Active (n = 84)*	*Palliative (n = 19)*		
Terme (jours)	174	164	**< 0,001**	0
Variables	*n (%)* [1]		*p-value*	*Données manquantes*
Prise en charge	*Active (n = 84)*	*Palliative (n = 19)*		
Terme			**< 0,001**	0
23 semaines d'aménorrhée	4 (19)	17 (81)		
24 semaines d'aménorrhée	37 (97)	1 (3)		
25 semaines d'aménorrhée	43 (98)	1 (2)		
Sexe			ns[2]	0
Masculin	47 (81)	11 (19)		
Féminin	37 (82)	8 (18)		
Lieu d'accouchement			ns[2]	0
Maternité de type 3	76 (84)	14 (16)		
Maternité de type 1 ou 2	8 (62)	5 (38)		
Corticothérapie prénatale			**< 0,001**	0
Aucune	9 (38)	15 (62)		
Au moins 1 injection	75 (95)	4 (5)		
Retard de croissance intra-utérin			ns[2]	1
Oui	16 (94)	1 (6)		
Non	68 (80)	17 (26)		
Entretien avec un pédiatre			ns[2]	
Oui	53 (85)	9 (15)		3
Non	28 (74)	10 (11)		
Enregistrement du RCF [3]			**< 0,001**	0
Oui	69 (99)	1 (1)		
Non	15 (45)	18 (55)		
Voie d'accouchement			**< 0,001**	0
Voie basse	31 (63)	18 (37)		
Césarienne	53 (93)	1 (7)		

[1] données manquantes exclues
[2] non significative (≥ 0,05)
[3] rythme cardiaque fœtal

Les facteurs associés à la prise en charge (**Tableau 5**) était l'âge gestationnel (p < 0,001), la corticothérapie prénatale (p < 0,001), l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal (p < 0,001) et la césarienne (p < 0,001). La menace d'accouchement prématuré était associée à la prise en charge palliative (p = 0,03). Il n'y avait pas d'association entre le type de prise en charge et l'âge ou l'indice de masse corporelle maternel, la durée d'hospitalisation anténatale, le caractère singleton ou multiple de la grossesse, le mode d'obtention de la grossesse, la survenue d'une hypertension artérielle gravidique, d'une prééclampsie ou d'une rupture prématurée des membranes, le sexe de l'enfant, le lieu d'accouchement, la

présence d'un retard de croissance intra-utérin ou la réalisation d'un entretien avec un pédiatre.

Tableau 5 - Caractéristiques associées au type de prise en charge (2/2)

Caractéristiques chez les mères (N = 90)				
Variables	*Moyenne*		*p-value*	*Données manquantes*
Prise en charge	*Active (n = 72)*	*Palliative (n = 18)*		
Âge (années)	29,8	27,5	ns[2]	0
Indice de masse corporelle (kg/m²)	24,7	25,8	ns[2]	5
Durée d'hospitalisation anténatale (jours)	4,7	4,2	ns[2]	0
Variables	*n (%)* [1]		*p-value*	*Données manquantes*
Prise en charge	*Active (n = 72)*	*Palliative (n = 18)*		
Pluralité de la grossesse			ns[2]	0
Singleton	60 (78)	17 (22)		
Multiple	12 (92)	1 (8)		
Mode d'obtention de la grossesse			ns[2]	0
Spontanée	60 (80)	15 (20)		
Procréation médicalement assistée	12 (80)	3 (20)		
HTA[3] gravidique ou prééclampsie			ns[2]	1
Oui	12 (92)	1 (8)		
Non	59 (78)	17 (22)		
Menace d'accouchement prématuré			**0,03**	0
Oui	33 (70)	14 (30)		
Non	39 (91)	4 (9)		
Rupture prématurée des membranes			ns[2]	0
Oui	37 (84)	7 (16)		
Non	35 (76)	11 (24)		
Corticothérapie prénatale			**< 0,001**	0
Oui	65 (94)	4 (6)		
Non	7 (33)	14 (67)		

[1] données manquantes exclues
[2] non significative (≥ 0,05)
[3] hypertension artérielle

b. Facteurs associés à la mortalité

Les facteurs associés à la survie chez les enfants pris en charge activement (**Tableau 6**) étaient l'administration anténatale de sulfate de magnésium (p = 0,008) et d'antibiotiques (p = 0,005), la corticothérapie systémique post-natale (p < 0,01) et le tabagisme maternel (p = 0,006). Il n'y avait pas d'association entre la mortalité et l'âge gestationnel à la naissance, les paramètres à la naissance (poids, Apgar à 5 minutes, pH artériel au cordon ombilical), les pathologies obstétricales (retard de croissance intra-utérin, menace d'accouchement prématuré, rupture prématurée des membranes, hématome rétroplacentaire, infection intra-utérine, hypertension artérielle gravidique ou prééclampsie), l'indice de masse corporelle maternel, la pluralité de la grossesse, le lieu

d'accouchement, l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal, la durée d'hospitalisation maternelle, la voie d'accouchement ou l'administration de surfactant exogène. La moitié des enfants nés *outborn* et pris en charge activement étaient décédés.

Tableau 6 - Caractéristiques liées à la mortalité chez les enfants pris en charge activement (N = 84) (1/2)

Variables	*Moyenne*		*p-value*	*Données manquantes*
	Survivants (n=42)	Morts (n=42)		
IMC[1] maternel (kg/m²)	23,9	26,5	ns[2]	1
Poids (percentiles)	44	43	ns[2]	0
Apgar à 5 minutes de vie	6	6	ns[2]	4
pH artériel au cordon	7,32	7,29	ns[2]	12
Variables	*n (%)[3]*		*p-value*	*Données manquantes*
	Survivants (n=42)	*Morts (n=42)*		
Terme de naissance			ns[2]	0
23 semaines d'aménorrhée	2 (50)	2 (50)		
24 semaines d'aménorrhée	17 (46)	20 (54)		
25 semaines d'aménorrhée	23 (53)	20 (47)		
Tabagisme maternel			**0,006**	2
Oui	21 (70)	9 (30)		
Non	19 (37)	33 (63)		
Pluralité de la grossesse			ns[2]	0
Singleton	33 (55)	27 (45)		
Multiple	9 (38)	15 (62)		
Retard de croissance intra-utérin			ns[2]	0
Oui	7 (44)	9 (56)		
Non	35 (51)	33 (49)		
Menace d'accouchement prématuré			ns[2]	0
Oui	19 (46)	22 (54)		
Non	23 (53)	20 (47)		
Rupture prématurée des membranes			ns[2]	0
Oui	26 (57)	20 (43)		
Non	16 (42)	22 (58)		
Hématome rétroplacentaire			ns[2]	0
Oui	6 (55)	5 (45)		
Non	36 (49)	37 (51)		

[1] indice de masse corporelle
[2] non significative (≥ 0,05)
[3] données manquantes exclues

Tableau 6 - Caractéristiques liées à la mortalité chez les enfants pris en charge activement (N = 84) (2/2)

Variables		*n (%)* [1]		*p-value*	*Données manquantes*
		Survivants (n=42)	*Morts (n=42)*		
Infection intra-utérine				ns[2]	4
	Oui	15 (65)	8 (35)		
	Non	25 (44)	32 (56)		
HTA[3] gravidique ou prééclampsie				ns[2]	1
	Oui	7 (58)	5 (42)		
	Non	34 (48)	37 (52)		
Corticothérapie prénatale				ns[2]	0
	Oui	40 (53)	35 (47)		
	Non	2 (22)	7 (78)		
Sulfate de magnésium				**0,008**	0
	Oui	38 (58)	27 (42)		
	Non	4 (21)	15 (79)		
Antibiothérapie prénatale				**0,005**	2
	Oui	33 (62)	20 (38)		
	Non	8 (28)	21 (72)		
Enregistrement du RCF[4]				ns[2]	0
	Oui	34 (49)	35 (51)		
	Non	8 (53)	7 (47)		
Durée d'hospitalisation anténatale				ns[2]	0
	≤ 24 heures	10 (37)	17 (63)		
	> 24 heures	32 (56)	25 (44)		
Lieu d'accouchement				ns[2]	0
	Inborn	38 (50)	38 (50)		
	Outborn	4 (50)	4 (50)		
Voie d'accouchement				ns[2]	0
	Voie basse	16 (52)	15 (48)		
	Césarienne	26 (49)	27 (51)		
Corticothérapie post-natale				**< 0,01**	6[5]
	Oui	31 (74)	11 (26)		
	Non	11 (31)	25 (69)		
Surfactant exogène				ns[2]	0
	Oui	36 (48)	39 (52)		
	Non	6 (67)	3 (33)		

[1] données manquantes exclues
[2] non significative (≥ 0,05)
[3] hypertension artérielle
[4] rythme cardiaque fœtal
[5] correspond aux 6 enfants décédés en moins de 24 heures

c. Analyses complémentaires

L'administration d'une corticothérapie prénatale n'était pas associée à la durée d'hospitalisation anténatale mais était associée à l'âge gestationnel ($p < 0,001$). Pour les femmes ayant consulté initialement dans une maternité de type 1 ou 2, le type de prise en charge de l'enfant était associé au lieu de naissance, avec plus de prise en charge active en cas de naissance *inborn* après transfert *in utero* et plus de prise en charge palliative en cas de naissance *outborn* ($p = 0,01$).

Tableau 7 – Analyses complémentaires

Variables	*Moyenne*		*p-value*	*Données manquantes*
Corticothérapie prénatale (N = 79)	*Oui*	*Non*		
Durée d'hospitalisation anténatale (jours)	1,9	2,6	ns[1]	0
Variables	*n (%)*[2]		*p-value*	*Données manquantes*
Prise en charge	*Active*	*Palliative*		
Consultation initiale en maternité de type 1 ou 2 (N = 48)			**0,01**	0
Naissance après transfert in utero	33	2		
Naissance outborn	8	5		
Indication de césarienne (N = 54)			nt[3]	0
Fœtale	20 (100)	0		
Materno-fœtale	24 (100)	0		
Maternelle	9 (90)	1 (10)		
Variables	*n (%)*[2]		*p-value*	*Données manquantes*
Corticothérapie prénatale	*Oui*	*Non*		
Prise en charge (N = 103)			nt[3]	0
Active	75 (89)	9 (11)		
Palliative	4 (21)	15 (79)		
Terme (N = 103)			**< 0,001**	0
23 semaines d'aménorrhée	7 (33)	14 (67)		
24 semaines d'aménorrhée	33 (87)	5 (13)		
25 semaines d'aménorrhée	39 (89)	5 (11)		
	n (%)[2]		*p-value*	*Données manquantes*
Enregistrement du rythme cardiaque fœtal	*Oui*	*Non*		
Terme (N = 103)			**< 0,001**	0
23 semaines d'aménorrhée	2 (10)	19 (90)		
24 semaines d'aménorrhée	29 (76)	9 (24)		
25 semaines d'aménorrhée	39 (89)	5 (11)		
	n (%)[2]		*p-value*	*Données manquantes*
Entretien avec un pédiatre	*Oui*	*Non*		
Terme (N = 103)			ns[1]	3
23 semaines d'aménorrhée	11 (53)	10 (47)		
24 semaines d'aménorrhée	26 (70)	11 (30)		
25 semaines d'aménorrhée	25 (60)	17 (40)		
	n (%)[2]		*p-value*	*Données manquantes*
Mortalité	*Oui*	*Non*		
Terme (N = 103)			**0,004**	0
23 semaines d'aménorrhée	19 (90)	2 (10)		
24 semaines d'aménorrhée	21 (60)	17 (40)		
25 semaines d'aménorrhée	21 (48)	23 (52)		
Lieu de naissance (N = 103)			ns[1]	0
Inborn	52 (58)	38 (42)		
Outborn	9 (69)	4 (31)		

[1] non significative (≥ 0,05)
[2] données manquantes exclues
[3] non testé car non pertinent
[4] limitation ou arrêt des thérapeutiques actives

Discussion

Notre étude avait pour objectif d'établir un état des lieux des naissances extrêmement prématurées au sein de notre Réseau de Périnatalité entre 2015 et 2019, en s'intéressant notamment au type de prise en charge et à la morbi-mortalité de ces enfants. Le type de prise en charge était associé à l'âge gestationnel, puisqu'elle était essentiellement palliative avant 24 SA et active au-delà. Les autres paramètres associés à la prise en charge active étaient la corticothérapie prénatale et l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal, mais ces deux facteurs étaient eux-mêmes associés à l'âge gestationnel, avec le même effet-seuil à 24 SA. La mortalité n'était pas associée au terme mais à l'exposition *in utero* au sulfate de magnésium et aux antibiotiques, ainsi qu'à la corticothérapie post-natale. La moitié des enfants pris en charge activement étaient sortis vivants d'hospitalisation, avec un taux de morbidité sévère de 78%.

Le fait de considérer l'âge gestationnel comme l'élément pronostique majeur peut aussi conduire à une non-sollicitation des équipes des maternités de type 3 en cas de consultation en maternité de type 1 ou 2 avant le terme de 24 SA, retardant le transfert *in utero*, l'évaluation de la situation par l'équipe qui prendra en charge la naissance et la corticothérapie prénatale. Ceci pourrait constituer une perte de chance considérable pour l'enfant à naître, voire faire écarter une prise en charge active du fait de l'importance de la corticothérapie prénatale dans le pronostic néonatal. L'administration d'une corticothérapie prénatale ne dépendait pas de la durée d'hospitalisation avant l'accouchement, qui était en moyenne de 3 jours, ce qui est pourtant un délai suffisant pour qu'une corticothérapie complète soit réalisée. Cela reflète probablement le positionnement de notre équipe qui, à ces termes frontières, va réaliser une discussion conjointe néonatalogiste-obstétricien pour définir si la prise en charge active parait raisonnable ou non d'après les critères pronostiques. L'entretien avec la patiente, et si possible le co-parent, qui a lieu conjointement autant que possible, peut ensuite confirmer la prise en charge active ou faire décider d'une attitude palliative selon le positionnement des parents face aux risques évoqués. En l'absence de possibilité organisationnelle permettant cette prise en charge, les habitudes locales sont plutôt en faveur de la corticothérapie prénatale par défaut, même à ces termes précoces, et ce probablement du fait de retours réguliers des résultats des études EPIPAGE à l'ensemble des obstétriciens du réseau. Cela explique possiblement que la couverture en corticothérapie était meilleure dans notre étude que dans EPIPAGE 2 (3), qui recensait 12% de corticothérapie prénatale à 23 SA, 57% à 24 SA et 78% à 25 SA. Cependant, la réalisation

d'une corticothérapie prénatale n'imposait pas de s'orienter nécessairement vers une prise en charge active si l'ensemble des autres critères pronostiques se révélaient péjoratifs, comme l'illustrent les 4 cas de nouveau-nés ayant reçu des soins palliatifs alors qu'une cure de corticoïdes avait été administrée à leur mère.

Les réflexions sur la prise en charge de la prématurité extrême proposées par Jarreau et al. en 2017 (36), reprises plus tard dans les recommandations nationales publiées en 2020 (37), avaient inspiré une réorganisation de nos pratiques pour accentuer la collaboration obstétrico-pédiatrique, l'information des parents et leur implication dans la décision, ou encore l'optimisation de la prise en charge anténatale. Néanmoins, nos résultats exposent que nos objectifs n'ont pas été atteints, puisque seulement 60% des patientes avaient rencontré un pédiatre et l'administration d'une corticothérapie prénatale dépendait de la décision de prise en charge active plutôt que l'inverse. Il est possible que cette réticence à effectuer une cure de corticoïdes avant d'avoir pu statuer en équipe sur la situation découle de l'existence d'un délai optimal entre corticothérapie et naissance pour en maximiser les bénéfices et des risques des cures répétées (38,39), avec la volonté de l'effectuer au moment opportun. La durée d'hospitalisation moyenne des patientes n'ayant pas reçu de corticothérapie prénatale était de 2 jours, ce qui reflète bien que l'absence d'administration de la corticothérapie n'était pas liée à un manque de temps lié à l'urgence mais bien volontaire. L'association entre l'âge gestationnel et le type de prise en charge était également retrouvée par Perlbarg et al. (14) dans la cohorte EPIPAGE 2 (absence ou arrêt des soins de réanimation dans plus de 90% des cas à 22-23 SA, dans 38% des cas à 24 SA et dans 8% des cas à 25 SA). Ils avançaient cependant que, comme la plupart des enfants nés à 24 et 25 SA étaient pris en charge activement, leurs plus faibles taux de survie en comparaison avec d'autres pays (par exemple, 55% de survie à 24 SA et 72% à 25 SA aux Etats-Unis, 67% à 24 SA et 81% à 25 SA en Suède (40)) ne s'expliquaient pas par un faible taux de prise en charge active de ces enfants, mais seraient peut-être la conséquence du faible taux de prise en charge active des 22-23 SA. Selon les auteurs, si les 22-23 SA étaient davantage pris en charge, les techniques de réanimation en seraient améliorées, résultant en une prise en charge plus optimale encore des 24-25 SA dont les taux de survie augmenteraient. Par ailleurs, ils trouvaient que les proportions de morts fœtales *in utero* et de naissances vivantes s'inversaient à partir de 24 SA, faisant suspecter une mauvaise classification de certaines naissances vivantes en morts fœtales *in utero* devant l'absence de prise en charge active. Conscients de ce biais possible, nous avions effectivement reclassé deux morts fœtales *in utero* en naissances vivantes après révision des dossiers.

Le taux de mortalité globale était de 59% mais variait en fonction du terme : 90% de mortalité à 23 SA, 60% à 24 SA et 48% à 25 SA. Les taux de survie nationaux recensés en 2011 (3) étaient moins élevés chez les 23 SA (0,7% mais en prenant également en compte les 22 SA) et les 24 SA (31%), mais la survie des 25 SA était meilleure (59%). Dans notre étude, en ne prenant en compte que les enfants pris en charge activement, l'âge gestationnel n'était plus associé à la mortalité puisque les taux diminuaient à 50% à 23 SA (à interpréter avec prudence car seulement 4 enfants nés à 23 SA ont été pris en charge activement), 54% à 24 SA et 47% à 25 SA. Ceci permet d'insister sur l'importance de ne pas considérer l'âge gestationnel de façon isolée dans l'évaluation du pronostic de ces enfants, d'autant plus qu'il se base sur une estimation échographique et comporte ainsi une part d'imprécision (19).

La survie était associée à l'exposition *in utero* au sulfate de magnésium. Une revue systématique de la littérature en 2009 faisait aussi état, selon les études, d'une réduction de la mortalité ou du moins d'une absence de surmortalité associée à l'exposition intra-utérine au sulfate de magnésium (41). Une étude réalisée en 2020 sur 3000 enfants concluait que la corticothérapie prénatale et le sulfate de magnésium diminuaient la mortalité chez les extrêmes prématurés, avec un effet d'autant plus fort qu'ils étaient tous les deux administrés (42). Nous ne mettions pas en évidence d'association entre corticothérapie prénatale et survie, mais ceci pourrait être expliqué par notre faible effectif, puisque seulement 9 enfants pris en charge activement n'avaient pas été exposés à une corticothérapie prénatale. La survie était aussi associée à la réalisation d'une antibiothérapie chez la mère. Une revue de la Cochrane inférait plutôt une augmentation de la mortalité néonatale en cas d'antibiothérapie préventive dans les situations de menace d'accouchement prématuré à membranes intactes (43), une autre ne détectait pas d'amélioration de la mortalité périnatale après antibioprophylaxie en cas de rupture prématurée des membranes (44). Nous retrouvions étonnamment une association entre le tabagisme maternel et la survie des enfants, ce pour quoi nous n'avons pas trouvé de justification biologique ni de résultat concordant dans la littérature, d'autant que le tabagisme parental est pourvoyeur de mortalité infantile (45). Le fait d'être né *outborn* n'était pas associé à la mortalité, contrairement à ce que retrouvaient d'autres études (46,47). Ceci pourrait être expliqué par notre faible effectif d'*outborn*, probablement sous-estimé par ailleurs car les quatre dossiers exclus devant l'impossibilité de les consulter concernaient des accouchements *outborn*.

La cohorte EPIPAGE 2 (3) recensait, chez les survivants nés entre 23 et 25 SA, 30% de dysplasie bronchopulmonaire sévère, 16% d'hémorragie intra-ventriculaire sévère, 11%

de rétinopathie sévère, 6% d'entérocolite ulcéro-nécrosante et 2% de leucomalacie périventriculaire, taux en diminution par rapport à EPIPAGE 1, et relevait 51% d'enfants sans morbidité sévère, allant de 0% à 23 SA à 55% à 25 SA. Les enfants de notre échantillon présentaient globalement plus de morbidités sévères en comparaison à la population nationale : 60% de dysplasie bronchopulmonaire sévère, 24% de rétinopathie sévère, 7% d'entérocolite ulcéro-nécrosante. Notre taux de leucomalacie périventriculaire était identique à 2%, mais notre taux d'hémorragie intra-ventriculaire sévère était à 7%, soit divisé par deux, ce qui pourrait s'expliquer par la meilleure couverture en corticothérapie. D'autres études seraient nécessaires pour expliquer la sur-représentation des autres morbidités sévères dans notre population, d'autant que les données d'EPIPAGE 2 datant de 2011, il est possible que les taux nationaux aient encore diminué. Il est à noter toutefois que seulement 4 enfants sortis vivants de néonatalogie cumulaient deux morbidités sévères.

Au vu de nos résultats, il serait intéressant de comprendre les freins à la prise en charge active des 23 SA. S'agit-il d'une réticence des praticiens face à l'incertitude pronostique chez ces enfants ? Ou la conséquence d'une prise en charge anténatale suboptimale laissant peu d'espoir quant à leurs chances de survie ? Que ce soit dans les maternités de type 1, 2 ou 3, le terme de 24 SA demeure un seuil à partir duquel la prise en charge active néonatale semble envisagée, indiquant alors la prise en charge active anténatale, sans que les autres facteurs pronostiques ne soient pris en compte. Cependant, les résultats encourageants concernant la survie globale et sans morbidité sévère des enfants nés à 23 SA dans les autres pays devraient conforter les équipes dans la nécessité de s'affranchir de la seule considération de l'âge gestationnel. Pour ce faire, et pour s'accorder aux nouvelles recommandations nationales, il apparaît nécessaire de renforcer encore la collaboration entre obstétriciens et pédiatres au sein des équipes mais aussi entre les maternités. Les équipes des maternités de type 3, qui ont l'expérience de ces situations et l'expertise de la prise en charge, devraient être sollicitées de façon systématique afin d'optimiser la prise en charge et d'informer les couples le plus précocement possible. Dans notre étude, lorsque les patientes consultaient initialement dans une maternité de type 1 ou 2 et qu'il n'y avait pas de transfert *in utero*, elles rencontraient uniquement le pédiatre de la maternité locale. Il est à noter que la décision de non-transfert était généralement prise en accord avec l'équipe de garde d'une maternité de type 3. Des téléconsultations sont actuellement mises en place afin de permettre un entretien entre les couples et les pédiatres des maternités de type 3. La télémédecine

apporte en effet des solutions intéressantes à l'échelle d'un réseau de soins, puisqu'elle rend accessible l'information des patientes et du co-parent de manière équitable, indépendamment de leur lieu de prise en charge, dans des situations où le transfert *in utero* n'est pas encore pertinent. Par ailleurs, le recours à l'expertise des équipes des maternités de type 3 devrait être élargi dans ses indications à toutes les situations qui pourraient aboutir à un accouchement extrêmement prématuré, au moins pour informer au plus tôt les parents des possibilités et du pronostic, par exemple en cas de rupture prématurée des membranes très précoce. Au Canada, les lits des maternités prenant en charge les grossesses à risque avant 33 SA sont enregistrés informatiquement et mis à jour toutes les 8 heures, avec un obstétricien et un néonatalogiste disponibles 24h/24 pour assister les équipes dans la gestion des urgences et des transferts (11). L'Enquête Nationale Périnatale de 2016 (2) révélait que les transferts étaient organisés par une cellule d'orientation périnatale pour 63% des maternités. Il serait intéressant de mesurer l'effet d'un tel système sur la prise en charge de l'extrême prématurité, en comparant nos résultats à ceux d'un réseau qui en bénéficie. Il est vraisemblable que ce dispositif apporte une aide précieuse, notamment dans les situations d'urgence ou d'équipe restreinte, par exemple pendant les gardes de nuit, durant lesquelles les praticiens ont une expérience variable et où la discussion en équipe se révèle plus compliquée. La question se pose aussi de la formation des professionnels exerçant dans les maternités de type 1 et 2 quant aux soins palliatifs. La possibilité d'un accouchement extrêmement prématuré imminent dans une maternité de type 1 ou 2 rendant impossible un transfert *in utero*, et dans un contexte où la prise en charge active de l'enfant semble déraisonnable, rend nécessaire une aptitude des praticiens de ces maternités à prendre en charge ces enfants. L'accompagnement palliatif d'un enfant extrêmement prématuré par des sages-femmes ou des pédiatres n'ayant pas l'expérience de ces situations peut être vécu difficilement par les équipes et ne pas être optimal pour l'enfant et ses parents. Des sessions de formation régulières assurées par les équipes des maternités de type 3 au profit des professionnels des maternités de type 1 ou 2 seraient ainsi souhaitables.

Un point fort de cette étude est son caractère quasi-exhaustif à l'échelle d'un réseau régional sur une période de 5 ans. Le recueil des données a été réalisé de manière prospective et par des professionnels de santé, ce qui permet de s'affranchir des biais de mémorisation et de désirabilité sociale. Une autre force de cette étude est le fait d'avoir analysé de nombreux paramètres qui permettront d'assurer un suivi des différents indicateurs dans le temps et une comparaison aux indicateurs nationaux.

Une première limite est la taille de l'échantillon, qui peut limiter la puissance statistique des tests effectués. Une deuxième limite est la multiplicité des tests statistiques effectués, qui augmente le risque de détecter à tort une association. Par ailleurs, nous avons décidé d'inclure les grossesses multiples mais les effectifs trop faibles ne nous permettaient pas de réaliser un modèle multiniveaux, nous avons donc considéré que les enfants issus d'une même grossesse multiple étaient indépendants les uns des autres, ce qui ne permet pas de prendre en compte la spécificité de la grossesse multiple. Enfin, les 4 dossiers qui ont été exclus devant l'impossibilité de les consulter concernaient uniquement des naissances *outborn*, pouvant légèrement biaiser nos résultats pour cette population.

Nous avons comparé ici nos indicateurs pour 2015-2019 aux résultats de la cohorte EPIPAGE 2 qui date de 2011. Ces données ne sont donc peut-être pas le reflet des indicateurs actuels.

Conclusion

Dans notre Réseau de Périnatalité, la quasi-totalité des enfants nés vivants à 24 et 25 SA étaient pris en charge activement, mais très peu d'enfants nés à 23 SA l'étaient, sans qu'ils présentent d'autres facteurs de mauvais pronostic hormis leur terme. Le seuil de 24 SA déterminait également la prise en charge anténatale concernant la corticothérapie et l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal, bien que la couverture en corticothérapie des 23 SA soit supérieure au taux national relevé en 2011. La moitié de ces extrêmes prématurés sortaient vivants d'hospitalisation, avec des taux de morbidité sévère supérieurs aux taux nationaux. Malgré les changements de pratiques amorcés en 2017 à la parution de pistes de réflexion sur la prise en charge de l'extrême prématurité, nos objectifs n'avaient pas été atteints. Les points qu'il semble nécessaire de travailler sont la prise en charge anténatale et postnatale des 23 SA, la communication avec les équipes des maternités de type 3 qui devraient être consultées de manière systématique dans ces situations et la formation des équipes des maternités de type 1 et 2 concernant la prise en charge palliative de ces enfants.

Bibliographie

1. Blondel B, Kermarrec M. Rapport de l'Enquête Nationale Périnatale de 2010. mai 2011; Disponible sur: http://www.epsilon.insee.fr/jspui/bitstream/1/14305/1/rapport_naissances2010.pdf

2. Blondel B, Gonzalez L, Raynaud P. Rapport de l'Enquête Nationale Périnatale de 2016 [Internet]. 2017. Disponible sur: http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf

3. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. JAMA Pediatr. mars 2015;169(3):230-8.

4. Diguisto C, Foix l'Helias L, Goffinet F. [Antenatal management and outcomes for extremely preterm newborns in France: Should we reconsider our practices?]. Gynecol Obstet Fertil Senol. déc 2019;47(12):880-3.

5. Mehler K, Grimme J, Abele J, Huenseler C, Roth B, Kribs A. Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. Acta Paediatr. 2012;101(12):1232-9.

6. 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. déc 2019;215:32-40.e14.

7. Backes CH, Rivera BK, Pavlek L, Beer LJ, Ball MK, Zettler ET, et al. Proactive neonatal treatment at 22 weeks of gestation: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. févr 2021;224(2):158-74.

8. Mehler K, Oberthuer A, Keller T, Becker I, Valter M, Roth B, et al. Survival Among Infants Born at 22 or 23 Weeks' Gestation Following Active Prenatal and Postnatal Care. JAMA Pediatr. 1 juill 2016;170(7):671-7.

9. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. Épidémiologie de la prématurité : prévalence, évolution, devenir des enfants. J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod. 1 oct 2015;44(8):723-31.

10. Smith LK, Blondel B, Van Reempts P, Draper ES, Manktelow BN, Barros H, et al. Variability in the management and outcomes of extremely preterm births across five European countries: a population-based cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. sept 2017;102(5):F400-8.

11. Fanaroff JM, Hascoët J-M, Hansen TWR, Levene M, Norman M, Papageorgiou A, et al. The ethics and practice of neonatal resuscitation at the limits of viability: an international perspective. Acta Paediatr Oslo Nor 1992. juill 2014;103(7):701-8.

12. Cavolo A, Dierckx de Casterlé B, Naulaers G, Gastmans C. Physicians' Attitudes on Resuscitation of Extremely Premature Infants: A Systematic Review. Pediatrics. juin 2019;143(6).

13. Kollée L a. A, Cuttini M, Delmas D, Papiernik E, den Ouden AL, Agostino R, et al. Obstetric interventions for babies born before 28 weeks of gestation in Europe: results of the MOSAIC study. BJOG Int J Obstet Gynaecol. oct 2009;116(11):1481-91.

14. Perlbarg J, Ancel PY, Khoshnood B, Durox M, Boileau P, Garel M, et al. Delivery room management of extremely preterm infants: the EPIPAGE-2 study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. sept 2016;101(5):F384-390.

15. Mercurio MR. Physicians' refusal to resuscitate at borderline gestational age. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. nov 2005;25(11):685-9.

16. Myrhaug HT, Brurberg KG, Hov L, Markestad T. Survival and Impairment of Extremely Premature Infants: A Meta-analysis. Pediatrics. févr 2019;143(2):e20180933.

17. Patel RM, Rysavy MA, Bell EF, Tyson JE. Survival of Infants Born at Periviable Gestational Ages. Clin Perinatol. juin 2017;44(2):287-303.

18. Diguisto C, Goffinet F, Lorthe E, Kayem G, Roze J-C, Boileau P, et al. Providing active antenatal care depends on the place of birth for extremely preterm births: the EPIPAGE 2 cohort study. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. nov 2017;102(6):F476-82.

19. Janvier A, Lantos J. Delivery room practices for extremely preterm infants: the harms of the gestational age label. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. sept 2016;101(5):F375-376.

20. 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. mai 2020;105(3):232-9.

21. Tyson JE, Parikh NA, Langer J, Green C, Higgins RD. Intensive Care for Extreme Prematurity — Moving beyond Gestational Age. N Engl J Med. 17 avr 2008;358(16):1672-81.

22. LOI n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé | Legifrance [Internet]. [cité 4 juin 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000227015&categorieLien=id

23. Bétrémieux P, Gold F, Parat S, Moriette G, Huillery M-L, Chabernaud J-L, et al. [Imagining a palliative care project for newborns. Part two of Palliative care in the neonatal period]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. avr 2010;17(4):413-9.

24. Bétrémieux P, Gold F, Parat S, Caeymaex L, Danan C, De Dreuzy P, et al. Réflexions et propositions autour des soins palliatifs en période néonatale : 1re partie considérations générales. Arch Pédiatrie. 1 avr 2010;17(4):409-12.

25. Bétrémieux P, Gold F, Parat S, Farnoux C, Rajguru M, Boithias C, et al. La mise en œuvre pratique des soins palliatifs dans les différents lieux de soins : 3e partie des réflexions et propositions autour des soins palliatifs en période néonatale. Arch Pédiatrie. 1 avr 2010;17(4):420-5.

26. Martini P, Alluin R, Vieux R. Soins palliatifs en néonatologie : étude des pratiques des néonatologistes français. Médecine Palliat. 1 déc 2017;16(6):293-301.

27. Guillén Ú, Weiss EM, Munson D, Maton P, Jefferies A, Norman M, et al. Guidelines for the Management of Extremely Premature Deliveries: A Systematic Review. Pediatrics. août 2015;136(2):343-50.

28. Moriette G, Rameix S, Azria E, Fournié A, Andrini P, Caeymaex L, et al. Naissances très prématurées : dilemmes et propositions de prise en charge. Première partie : pronostic des naissances avant 28 semaines, identification d'une zone « grise ». Arch Pédiatrie. 1 mai 2010;17(5):518-26.

29. Courbes de morphométrie standard [Internet]. [cité 31 juill 2021]. Disponible sur: https://www.audipog.net/Courbes-morpho

30. Calculator: Preterm Z-scores, 22-50 weeks [Internet]. Disponible sur: https://apps.cpeg-gcep.net/premZ_cpeg/

31. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. BMC Pediatr. déc 2013;13(1):59.

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

33. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. Ann Surg. janv 1978;187(1):1-7.

34. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 1 juin 2001;163(7):1723-9.

35. Bashinsky AL. Retinopathy of Prematurity. N C Med J. avr 2017;78(2):124-8.

36. Jarreau P-H, Allal L, Autret F, Azria E, Anselem O, Boujenah L, et al. [Perinatal care for extremely preterm infants. Considerations of the « risks in pregnancy » department]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. déc 2017;24(12):1287-92.

37. 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.

38. Wynne K, Rowe C, Delbridge M, Watkins B, Brown K, Addley J, et al. Antenatal corticosteroid administration for foetal lung maturation. F1000Research. 2020;9:F1000 Faculty Rev-219.

39. Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. Am J Obstet Gynecol. juill 2018;219(1):62-74.

40. Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). oct 2015;44(8):723-31.

41. Costantine MM, Weiner SJ, Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal–Fetal Medicine Units Network (MFMU). Effects of antenatal exposure to magnesium sulfate on neuroprotection and mortality in preterm infants: a meta-analysis. Obstet Gynecol. août 2009;114(2 Pt 1):354-64.

42. Gentle SJ, Carlo WA, Tan S, Gargano M, Ambalavanan N, Chawla S, et al. Association of Antenatal Corticosteroids and Magnesium Sulfate Therapy With Neurodevelopmental Outcome in Extremely Preterm Children. Obstet Gynecol. juin 2020;135(6):1377-86.

43. Flenady V, Hawley G, Stock OM, Kenyon S, Badawi N. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2013 [cité 15 août 2021];(12). Disponible sur: https://www-cochranelibrary-com.ezproxy.normandie-univ.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000246.pub2/full?highlightAbstract=prophylactic%7Cfor%7Cpreterm%7Cinhibit%7Cantibiot%7Clabour%7Clabor%7Cmembranes%7Cprophylact%7Cwith%7Cintact%7Cinhibiting%7Cfour%7Cmembran%7Cantibiotics

44. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010 [cité 15 août 2021];(8). Disponible sur: https://www-cochranelibrary-com.ezproxy.normandie-univ.fr/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001058.pub2/full

45. Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. J Transl Med. 15 oct 2015;13:327.

46. Sasaki Y, Ishikawa K, Yokoi A, Ikeda T, Sengoku K, Kusuda S, et al. Short- and Long-Term Outcomes of Extremely Preterm Infants in Japan According to Outborn/Inborn Birth Status*. Pediatr Crit Care Med. oct 2019;20(10):963-9.

47. Chen W-H, Su C-H, Lin L-C, Lin H-C, Lin Y-J, Hsieh H-Y, et al. Neonatal mortality among outborn versus inborn babies. Pediatr Neonatol. juill 2021;62(4):412-8.

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse

VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2020/2021

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : GOUPILLE PAULINE

TITRE DE LA THESE **: Extrême prématurité : état des lieux, prise en charge et morbi-mortalité en Normandie occidentale**

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :
INTRODUCTION : Les taux de survie des extrêmes prématurés (naissance avant 26 semaines d'aménorrhée (SA)) sont inférieurs en France à ceux d'autres pays. Le but de cette étude était d'établir un état des lieux des naissances extrêmement prématurées au sein du Réseau de Périnatalité Manche-Calvados-Orne, en s'intéressant à la prise en charge de ces enfants et à leur morbi-mortalité. MATERIELS ET METHODES : Il s'agissait d'une étude rétrospective portant sur les naissances vivantes entre 23SA et 25SA+6jours entre le 01/01/2015 et le 31/12/2019 survenues dans les onze maternités du Réseau de Périnatalité de Normandie occidentale, à l'exclusion des accouchements à domicile. RESULTATS : 90 femmes et 103 enfants ont été inclus. 84 enfants ont été pris en charge activement et 42 sont sortis vivants de néonatalogie. La prise en charge active était associée au terme, à la corticothérapie prénatale, à l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal et à la césarienne. La corticothérapie prénatale et l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal étaient également associés au terme. La prise en charge active néonatale et anténatale ne semblait donc dépendre que du terme, avec un seuil à 24SA, et n'était pas associée aux autres facteurs pronostiques. La mortalité n'était pas associée au terme mais à l'exposition *in utero* au sulfate de magnésium et aux antibiotiques et à la corticothérapie post-natale. 35 enfants sur les 42 survivants présentaient une morbidité sévère. CONCLUSION : La prise en charge active des extrêmes prématurés dans notre région dépendait essentiellement du terme, avec un seuil à 24SA.

MOTS CLES : extrême prématurité, prise en charge, périnatalité, mortalité, morbidité, Normandie occidentale

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS **: Extreme prematurity: state of play, management and morbi-mortality in western Normandy**

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :
INTRODUCTION: Extremely premature infants (born before 26 weeks) survival rates are lower in France. Our aim was to depict a state of play of extremely premature births in the Manche-Calvados-Orne Perinatal Network while focusing on their management, mortality and morbidity. MATERIALS AND METHODS: We conducted a retrospective study of live births through $23^{0/6}$ weeks to $25^{6/6}$ weeks between 01/01/2015 and 12/31/2019 in the eleven maternity wards of the western Normandy Perinatal Network, without home births. RESULTS: 90 women and 103 infants were included. 84 infants received active care and 42 survived. Active management was associated with gestational age (only 4 infants born at 23 weeks received active care), prenatal corticoids, fetal heart rate monitoring and c-section. Prenatal corticoids and fetal heart rate monitoring were also associated with gestational age. Active neonatal and antenatal care only depended on gestational age, with a threshold of 24 weeks, and was not associated with other prognostic factors. Mortality in neonatology ward was not associated with gestational age but with *in utero* exposure to magnesium sulfate and antibiotics and with postnatal corticoids. 35 infants out 42 survivors had a severe morbidity. CONCLUSION: Active management of extremely premature infants depended on gestational age in our region, with a threshold at 24 weeks.

KEY WORDS: extreme prematurity, management, perinatality, mortality, morbidity, western Normandy