



Année 2016/2017

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

par

Anne DUBOIS-LEVÊQUE épouse GUILLET

Née le 10 avril 1986 à CHARTRES (28)

Caractéristiques périnatales et devenir à court terme des extrêmes prématurés nés vivants et hospitalisés en Région Centre-Val de Loire : comparaison entre deux périodes : 2010-2012 et 2016.

Présentée et soutenue publiquement le lundi 16 octobre 2017 devant un jury composé de :

Président du Jury :

Monsieur le Professeur Elie SALIBA, Biologie et médecine du développement et de la reproduction, CHRU de Tours

Membres du Jury :

Monsieur le Professeur François LABARTHE, Pédiatrie, CHRU de Tours

Monsieur le Professeur Franck PERROTIN, Gynécologie-obstétrique, CHRU de Tours

Madame le Docteur Evelyne WERNER, Néonatalogie et Réanimation, PH, CHR de Orléans

Madame le Docteur Corine LIONNET, Unité de Pédiatrie en Maternité, PH, CHRU de Tours

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE - A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ARBEILLE Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry.....	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique

MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean

LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BOREL Stéphanie.....	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël.....	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle.....	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Elie SALIBA,
Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury et de m'avoir fait partager vos connaissances au cours de ces années d'internat.
Veuillez recevoir, Monsieur le Professeur, l'expression de ma profonde estime.

Monsieur le Professeur François LABARTHE,
Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail.
Merci pour ton enseignement pendant mes années d'internat.
Sois assuré de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Franck PERROTIN,
Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.
Veuillez trouver ici, Monsieur le Professeur, l'expression de ma gratitude et de mon profond respect.

Madame le Docteur Evelyne WERNER,
Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury.
Merci de m'avoir fait bénéficier de ton enseignement et de m'avoir fait aimer la néonatalogie.
Sois assurée de mon profond respect.

Madame le Docteur Corine LIONNET,
Je te remercie d'avoir accepté de diriger mon travail.
Merci de m'avoir accordé de ton temps et de m'avoir fait bénéficier de tes précieux conseils.
Merci de m'avoir fait découvrir la pédiatrie en maternité pendant mes années d'internat.
Sois assurée de mon profond respect.

A ceux qui ont participé à ce travail

A Nadine et Pascale, les secrétaires des services de réanimation de Tours et Orléans,
Merci de m'avoir aidé dans mes recherches, merci pour votre disponibilité et votre bonne humeur sans faille.

A l'équipe de l'UREH pour leur aide dans mon recueil de données.

A Delphine, mon amie et médecin du Réseau Périnat,
Merci pour ton aide et ta disponibilité ces derniers mois.

A Yannick,
Merci pour ton aide à la réalisation de mes statistiques, ta gentillesse et tes conseils précieux.

A ceux qui ont contribué à ma formation

Aux équipes médicales et paramédicales des services de pédiatrie, de néonatalogie et de radiologie du CHR d'Orléans avec lesquelles j'ai pu faire mes premiers pas et découvrir avec passion le métier de pédiatre lors de mes trois premiers semestres.

Aux équipes médicales et paramédicales des services de réanimation, néonatalogie, pédiatrie, génétique et neurologie du CHRU de Tours pour leur enseignement durant le reste de mon internat.

Aux enfants pour qui nous travaillons et qui sont notre raison de continuer notre beau métier.

A mes amis

A Aurélie, merci d'être toujours là pour moi, de me soutenir et de me conseiller. Je suis heureuse de partager avec toi tous les bonheurs de nos vies professionnelles et personnelles.

A Claudia, Mathilde, Delphine et Clotilde, mes co-internes devenues des amies, merci pour tous ces bons moments depuis le début de notre internat. Merci pour votre amitié et votre soutien.

A Myriam, Pauline, Marion, Elodie C et à toutes mes autres co-internes avec qui j'ai pris plaisir à travailler et à échanger.

A Mélanie, tu étais là au début de ma « vocation » pour la médecine, merci de m'avoir toujours soutenue dans cette voie. Merci de ton amitié sans faille. Merci d'être là à chaque instant important de ma vie.

A Laure, Raphaëlle et Lucie, mes co-externes devenues des amies exceptionnelles. Merci de votre soutien tout au long de ces années de médecine. Merci pour tous ces moments de bonheur partagé.

A ma famille

A Julien, merci d'avoir toujours cru en moi et notamment pour mes études de médecine. Merci de m'avoir soutenu ces derniers mois dans mes travaux de mémoire et de thèse. Merci pour ton amour et tous nos moments de bonheurs. Merci d'être là tout simplement.

A Lucas, tu es mon rayon de soleil. Merci pour tout l'amour que tu m'apportes au quotidien.

A mes beaux-parents Pascal et Martine, merci pour votre soutien depuis toutes ces années et pour votre amour.

A François, merci pour nos moments partagés et notre complicité.

A mes parents, merci pour votre amour, votre soutien et votre éducation. Merci Papa pour ta confiance en moi. Maman, je sais que tu aurais été fière de moi.

RÉSUMÉ

Introduction : L'extrême prématurité est associée à une forte morbi-mortalité périnatale. L'évolution des pratiques permet une diminution de la morbidité néonatale. L'objectif de notre étude était de comparer les caractéristiques périnatales et le devenir à court terme des extrêmes prématurés entre deux périodes.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle chez des prématurés nés vivants entre 24 et 26 semaines d'aménorrhée et 6 jours et hospitalisés en Région Centre-Val de Loire. Nous avons comparé un échantillon d'enfants nés entre janvier 2010 et décembre 2012 avec un échantillon d'enfants nés en 2016.

Résultats : Nous avons inclus 93 enfants pour la période de 2010 à 2012 et 34 enfants pour 2016. Le taux de corticothérapie anténatale était statistiquement plus élevé en 2016 (91,2% versus 65,2% ; $p=0,004$). Le score d'Apgar était plus élevé chez les enfants de 2016. Les autres caractéristiques périnatales étaient semblables. L'hypothermie à l'admission en réanimation a diminué (86,4% versus 59,4% ; $p=0,001$). La mortalité en réanimation est restée stable. On observait une diminution non significative des infections secondaires. Le taux d'entérocolite a augmenté. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux périodes pour la dysplasie broncho-pulmonaire, les lésions cérébrales, le retard de croissance extra-utérin et la durée d'hospitalisation.

Conclusion : Nous avons mis en évidence une diminution significative de l'hypothermie à l'admission en réanimation, facteur pronostique mis en avant dans les dernières recommandations internationales. La mortalité et la morbidité pendant l'hospitalisation sont restées relativement stables entre les deux périodes.

Mots clés : extrême prématurité, mortalité, morbidité, réanimation néonatale

Perinatal characteristics and short term outcomes of extremely premature infants live-born and hospitalized in the Centre-Val de Loire Region : comparison between two periods : 2010-2012 and 2016.

ABSTRACT

Introduction: Extreme prematurity is associated with high perinatal morbidity and mortality. The evolution of medical practices leads to a reduction in neonatal morbidity. The goal of our study was to compare perinatal characteristics and the short term outcomes of extremely premature infants between two periods.

Methods: This study was an observational retrospective in preterm infants live-born between 24 and 26 weeks' gestation, in the Centre-Val de Loire Region. We compared a group of infants born between January 2010 and December 2012 with a group born in 2016.

Results: We have included 93 children between 2010 and 2012, compared to 34 in 2016. The rate of antenatal corticosteroid therapy was statistically higher in 2016 (91.2% versus 65,2% ; $p = 0.004$). Apgar score was higher in infants born in 2016. The other perinatal characteristics were similar. Hypothermia on admission to neonatal intensive care units decreased (55.6% versus 86.5% ; $p = 0.0006$) Mortality in intensive care unit remained stable. There was a non-significant decrease in late-onset sepsis. The rate of necrotizing enterocolitis increased. There was no significant difference between the two periods for bronchopulmonary dysplasia, brain damage, postnatal hypotrophy, and duration of hospitalization.

Conclusion: We have demonstrated a significant decrease in hypothermia on admission to neonatal intensive care unit, a pronostic factor highlighted in the latest international recommendations. Mortality and morbidity in the intensive care unit remained stable between the two periods.

.

Keywords : extremely preterm infants, mortality, morbidity, neonatal intensive care unit

Table des matières

INTRODUCTION.....	13
PATIENTS ET MÉTHODES	14
1. Échantillons.....	14
2. Méthodes.....	14
3. Données recueillies	14
4. Analyse statistique.....	16
RÉSULTATS	17
1. Constitution des échantillons	17
2. Caractéristiques périnatales des deux échantillons	17
3. Température à l'admission en réanimation néonatale.....	18
4. Mortalité en réanimation néonatale.....	18
5. Morbidité à court terme des enfants survivants	19
6. Survie sans morbidité sévère.....	20
DISCUSSION	20
1. Mortalité en salle de naissance.....	20
2. Caractéristiques périnatales des deux échantillons	21
3. Hypothermie à l'admission en réanimation néonatale	22
4. Mortalité en réanimation néonatale.....	22
5. Morbidité à court terme des enfants survivants	23
6. Survie sans morbidité sévère :.....	24
7. Limites de l'étude.....	25
CONCLUSION	25
BIBLIOGRAPHIE	26
LISTE DES ABREVIATIONS	30
ANNEXES	31
Figure 1 : Diagramme de flux	31
Figure 1 bis : Diagramme de flux.....	32
Tableau 1 : Caractéristiques périnatales des deux échantillons	33
Tableau 2 : Hypothermie à l'admission en réanimation néonatale	34
Tableau 3 : Mortalité en réanimation néonatale.....	34
Tableau 4 : Mortalité en réanimation néonatale en fonction de l'âge gestationnel.....	34
Tableau 5 : Etiologies des décès	35
Tableau 6 : Morbidité à court terme chez les enfants survivants.....	36
Tableau 7 : Retard de croissance extra-utérin chez les enfants survivants nés eutrophes	37
Tableau 8 : Survie sans morbidité sévère.....	37

INTRODUCTION

La prématurité est un problème de santé publique dans les pays développés parce qu'elle est associée à une morbi-mortalité périnatale (1). La prématurité se définit par une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) révolues, la grande prématurité par une naissance survenue avant 32 SA et l'extrême prématurité par une naissance survenue avant 28 SA. En 2011, 0,21% des naissances vivantes se produisaient avant 27 SA en France (2).

Les progrès de la médecine périnatale ont permis d'abaisser le seuil d'âge gestationnel à partir duquel la prise en charge des enfants prématurés est possible. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) fixe le seuil de viabilité à un âge gestationnel d'au moins 22 SA et/ou un poids de naissance supérieur ou égal à 500 grammes.

Le taux de survie des enfants prématurés augmente avec l'âge gestationnel. En France, le suivi de la cohorte EPIPAGE 2 (2) montrait des taux de survie à la sortie de l'hôpital en 2011 de 1% pour les enfants nés vivants à 23 SA, 31% à 24 SA, 59% à 25 SA, 75% à 26 SA, 90% à 28 SA et 98% à 32 SA. La survie sans morbidité néonatale sévère est également corrélée à l'âge gestationnel : elle était de 0% à 23 SA, 11,6% à 24 SA, 30,0% à 25 SA, 47,5% à 26 SA, 81,3% de 27 à 31 SA.

Actuellement, en France, tous les moyens sont mis en œuvre pour réanimer un enfant qui naît à partir de 26 SA. A l'inverse pour les enfants nés avant 24 SA, les soins palliatifs sont l'option actuellement envisagée dans la majorité des cas. Entre les deux, pour les 24-25 SA, on parle de « zone grise » en raison d'une incertitude pronostique posant un questionnement éthique. Pour ces enfants nés entre 24 et 25 SA, la décision de réanimation doit se faire au cas par cas, après avoir étudié les différents facteurs pronostiques (poids estimé, sexe, caractère monofoetal ou multiple de la grossesse, corticothérapie anténatale...) et surtout après avoir informé les parents et recueilli leur avis.

L'étude EPIPAGE 2 (2) montrait une augmentation de la survie à la sortie d'hospitalisation des grands prématurés entre 25 et 28 SA entre 1997 et 2011. La survie sans morbidité a également augmenté entre 1997 et 2011 pour les enfants nés après 25 SA. Cela s'explique par la modification des pratiques (corticothérapie anténatale, transfert in utero en maternité de type III, service de soins intensifs néonataux, administration de surfactant exogène) (3).

Depuis le début des années 2010, les pratiques ont de nouveau évolué (sulfate de magnésium à visée de neuroprotection fœtale, prévention de l'hypothermie en salle de naissance, diminution de l'utilisation de la corticothérapie post natale) et permettent une diminution de la morbidité périnatale.

L'objectif de notre étude était de décrire et de comparer les caractéristiques périnatales et le devenir à court terme des extrêmes prématurés nés vivants entre 24 SA et 26 SA + 6 jours et hospitalisés en Région Centre-Val de Loire entre les périodes 2010-2012 et 2016.

PATIENTS ET MÉTHODES

1. Échantillons

Il s'agissait d'une étude rétrospective multicentrique observationnelle et comparative. Elle concernait des enfants prématurés nés vivants entre 24 et 26 SA et 6 jours en Région Centre-Val de Loire sur deux périodes.

La première période (période 1) était définie du 1^{er} janvier 2010 au 31 décembre 2012 et la deuxième période (période 2) du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016.

Les enfants décédés en salle de naissance ou transférés hors Région Centre-Val de Loire pour leur hospitalisation en réanimation étaient exclus.

Les enfants inclus dans les deux échantillons correspondant aux deux périodes étaient les enfants hospitalisés dans un des deux services de réanimation néonatale de la Région Centre-Val de Loire (services de réanimation du CHRU Tours et du CHR d'Orléans).

2. Méthodes

Les enfants des deux échantillons ont été recensés à partir des données :

- du codage du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) des maternités avec l'aide de l'Unité Régionale d'Epidémiologie hospitalière en Région Centre-Val de Loire
- des cahiers d'accouchements des maternités du CHRU de Tours et du CHR d'Orléans
- du codage du PMSI des deux unités de réanimation néonatale de la Région Centre-Val de Loire (CHRU de Tours et CHR d'Orléans).

Le recueil des données de la période 1 a été fait lors de la consultation des dossiers médicaux d'hospitalisation. Pour la période 2, les données étaient issues de la cohorte d'enfants suivis dans le réseau Grandir en Région Centre-Val de Loire et elles ont été complétées par la consultation des dossiers médicaux d'hospitalisation.

3. Données recueillies :

Le recueil de données a porté sur :

A. Les caractéristiques périnatales :

- L'âge maternel
- Le type de prématurité (spontanée ou induite)
- Le contexte de la prématurité :
 - La rupture prématurée des membranes
 - La chorioamniotite histologique

- La prise en charge anténatale :
 - La corticothérapie anténatale (la corticothérapie anténatale complète était définie par l'administration de 2 injections à 24h d'intervalle)
 - L'administration intraveineuse (IV) de sulfate de magnésium
 - Le transfert in utéro
 - Les caractéristiques de la naissance :
 - La naissance *inborn* ou *outborn*
 - Les enfants issus de grossesse multiple
 - La date de naissance de l'enfant
 - L'âge gestationnel de l'enfant
 - Le mode d'accouchement (césarienne ou non)
 - Les caractéristiques des enfants :
 - Le sexe de l'enfant
 - L'Apgar à 5 minutes
 - La réanimation cardiaque à la naissance (définie par la nécessité de compressions thoraciques et/ou administration d'adrénaline)
 - Le poids de naissance de l'enfant ; la notion d'enfant hypotrophe (poids < 10^{ème} percentile pour l'âge gestationnel) ou hypotrophe sévère (poids < 3^{ème} percentile pour l'âge gestationnel) selon les courbes de Fenton (4)
 - Le lieu d'hospitalisation en réanimation néonatale
- B. La température centrale à l'admission en réanimation néonatale (hypothermie définie par une température < 36,5°C selon les recommandations de l'OMS (5)) avec hypothermie légère < 36,5°C et hypothermie modérée pour une température < 36°C et > 32°C)
- C. Le statut vivant ou décédé à la sortie d'hospitalisation : statut vivant ou décédé (avec la date du décès, la prise en charge intensive ou palliative et l'étiologie du décès).
- D. Le devenir à court terme pour les enfants survivants :
- Pathologie respiratoire :
 - La durée de ventilation mécanique (en jours)
 - La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP)
 - DBP mineure définie par une oxygénodépendance à J28 mais une respiration en air ambiant à 36 SA
 - DBP modérée définie par une oxygénodépendance à 36 SA avec une FiO₂ < 30%
 - DBP majeure définie par une oxygénodépendance avec une FiO₂ ≥30% et/ou une ventilation en pression positive à 36 SA (le support respiratoire par aide nasale n'était pas considéré comme une pression positive)
 - La corticothérapie postnatale avec le mode d'administration (systémique et/ou inhalée)
 - Pathologie infectieuse : les infections secondaires définies par les infections bactériennes nosocomiales (révélées après 48 heures de vie) probables (infections diagnostiquées par une anomalie clinique et/ou biologique et documentée par un prélèvement microbiologique périphérique positif) et/ou certaines (infections prouvées par une hémoculture positive) et ayant nécessité un traitement antibiotique d'au moins 7 jours.

- Pathologie digestive : l'entérocolite ulcéro-nécrosante (avec le type de traitement : médical ou chirurgical)
- Pathologie neurosensorielle :
 - Les lésions neurologiques sur l'échographie transfontanellaire : hémorragie intraventriculaire (HIV) de grade I et/ou II et de grade III et/ou IV (selon la classification de Papile (6)); leucomalacie périventriculaire cavitaire et non cavitaire (hyperéchogénicité persistante au moins 14 jours), lésions des noyaux gris centraux
 - Le caractère normal ou pathologique de l'IRM cérébrale de terme
 - La rétinopathie et le traitement par laser
- La durée d'hospitalisation (en jours)
- La présence ou non d'un retard de croissance extra-utérin (<10^{ème} percentile et <3^{ème} percentile).

La morbidité sévère était définie par au moins une des pathologies suivantes : DBP sévère, rétinopathie stade 3 ou plus et/ou traitement par laser, entérocolite ulcéro-nécrosante ayant nécessité une chirurgie, HIV de grade III et/ou IV, leucomalacie périventriculaire cavitaire.

4. Analyse statistique

Une étude descriptive a été réalisée à partir des données recueillies. Les variables qualitatives étaient présentées en valeurs absolues et en pourcentages tandis que les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne $\pm$ écart-type, médiane [minimum-maximum].

Des analyses univariées ont été réalisées pour les variables d'intérêt. L'étude des variables qualitatives a été faite avec un test du Chi2 ou avec un test exact de Fisher quand les effectifs étaient trop petits. Les variables quantitatives ont été comparées par un test de Student ou par un test de Mann Whitney selon la taille des groupes.

Le seuil de significativité a été arbitrairement et classiquement fixé à 0,05. La petite taille des échantillons ne nous a pas permis de faire une analyse multivariée.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide de BiostaTGV, l'outil de statistique en ligne de l'Université Pierre et Marie Curie de Paris.

RÉSULTATS

1. Constitution des échantillons

Période du 1^{er} janvier 2010 au 31 janvier 2012 (période 1):

Sur cette période, 110 enfants sont nés vivants avec un terme compris entre 24 SA et 26 SA + 6 jours (**figure 1**). En raison de leur naissance dans une maternité de type II et de la situation géographique des maternités concernées, 6 enfants ont été transférés pour hospitalisation dans une réanimation néonatale hors de la Région Centre-Val de Loire. Il y a eu 11 enfants décédés en salle de naissance. Les 93 enfants survivants restants ont été hospitalisés dans les services de réanimation du CHRU de Tours ou du CHR d'Orléans.

Sur cette période, la mortalité en salle de naissance des enfants nés vivants entre 24 et 26 SA + 6 jours était de 10 %. La répartition des enfants décédés en salle de naissance en fonction du terme était de 5 enfants nés à 24 SA (45,4%), 3 enfants nés à 25 SA (27,3%) et 3 enfants nés à 26 SA (27,3%).

Période du 1^{er} janvier 2016 au 31 décembre 2016 (période 2) :

Pendant l'année 2016, 39 enfants prématurés entre 24 SA et 26 SA + 6 jours sont nés vivants (**figure 1 bis**). Parmi ces enfants, 1 enfant a été transféré pour hospitalisation en réanimation néonatale hors de la Région Centre-Val de Loire. Il y a eu 4 enfants décédés en salle de naissance. Les 34 enfants survivants restants ont été hospitalisés dans les services de réanimation du CHRU de Tours ou du CHR d'Orléans.

Sur cette période, la mortalité en salle de naissance des enfants nés vivants entre 24 et 26 SA + 6 jours était de 10,3%. La répartition des enfants décédés en salle de naissance en fonction du terme était de 2 enfants nés à 24 SA (50%) et 2 enfants nés à 26 SA (50%).

2. Caractéristiques périnatales des deux échantillons

Les caractéristiques périnatales des deux échantillons étaient semblables hormis le score d'Apgar et la corticothérapie anténatale (**tableau 1**).

L'âge gestationnel moyen pour la période 1 était de $25,1 \pm 0,8$ semaines d'aménorrhée et de $25 \pm 0,8$ semaines d'aménorrhée pour la période 2.

Le poids de naissance moyen était de 742 ± 133 grammes pour la période 1 et de 707 ± 144 grammes pour la période 2 (différence non significative). Le taux d'enfants hypotrophes était de 11,2% pour la première période 1 et 20,6% pour la période 2 (différence non significative). Sur la période 1, les garçons étaient plus représentés (54,8% contre 38,2%) sans différence statistique significative.

Le score d'Apgar était significativement plus élevé chez les enfants de la période 2 ($p=0,04$). Il y avait une tendance à ce que la prématurité spontanée soit plus élevée sur la période 1 (84,9% vs 70,6% ; $p=0,08$). Dans le sous-groupe des enfants issus d'une prématurité

spontanée, il y avait significativement plus de rupture prématurée des membranes sur la période 2 (30% vs 53,8% ; $p=0,03$).

La corticothérapie anténatale (au moins 1 dose) a augmenté de manière significative entre les deux périodes (65,6% vs 91,2% ; $p=0,004$). Chez les patientes ayant reçu une corticothérapie anténatale, le taux d'administration d'une deuxième dose a augmenté de 64,4% à 80,6% (différence non significative, $p=0,11$).

L'administration de sulfate de magnésium a été faite pour 38,2% des enfants de la deuxième période.

Le taux de naissances *outborn* était stable avec 16,1% sur la période 1 et 17,6% sur la période 2.

Pour les enfants dont le placenta a été analysé en histologie (30 pour la période 1 soit 32% de l'échantillon et 17 pour la période 2 soit 50% de l'échantillon), le taux de chorioamniotite histologique a diminué de 56,7% à 41,2% (différence non significative, $p=0,31$).

3. Température à l'admission en réanimation néonatale

L'hypothermie $<36,5^{\circ}\text{C}$ à l'admission en réanimation néonatale a diminué de manière significative entre les deux périodes (86,4% vs 59,4% ; $p=0,001$).

Pour une température $< 36^{\circ}\text{C}$ à l'admission, il y avait également une diminution significative entre les deux périodes (72,7% vs 46,9% ; $p=0,008$). Pour une température $< 35,5^{\circ}\text{C}$, la diminution constatée entre les deux périodes était non significative (**tableau 2**).

4. Mortalité en réanimation néonatale

La mortalité des enfants hospitalisés en réanimation est restée stable entre les deux périodes (35,5% vs 32,3 %) (**tableau 3**).

Parmi ces enfants décédés, 54,5% sont décédés avant le 8^{ème} jour de vie (mortalité néonatale précoce) pour la période 1 et 72,7% pour la période 2 (différence non significative, $p=0,48$).

Ces enfants sont décédés dans le cadre d'une limitation des thérapeutiques de support vital dans 39,4% des cas pour la période 1 et 63,6% des cas pour la période 2 (différence non significative, $p=0,18$).

La mortalité en réanimation des enfants nés à 24 SA et 25 SA a diminué de manière non significative entre les deux périodes avec respectivement 77,8% vs 66,7% ($p=0,68$) et 33,3% vs 10% ($p=0,24$). Pour les enfants nés à 26 SA, le taux de mortalité était stable (16,7% pour les deux périodes) (**tableau 4**).

Les décès dans le cadre d'une limitation des thérapeutiques de support vital ou après réanimation étaient majoritairement dus aux hémorragies intraventriculaires pour les deux périodes. Sur les deux périodes, parmi les 15 enfants décédés atteints d'hémorragie intraventriculaire, 11 d'entre eux avaient une hémorragie intraventriculaire grade III ou IV. La deuxième cause la plus fréquente était l'insuffisance respiratoire aiguë (détresse respiratoire sur maladie des membranes hyalines sévère ou hypoxémie réfractaire en contexte de dysplasie broncho-pulmonaire sévère) pour la période 1. Pour la période 2, l'insuffisance respiratoire aiguë et l'infection sévère arrivaient en deuxième place. Les entérocolites ulcéro-nécrosantes et hémorragies pulmonaires étaient impliquées chacune dans 9% des décès pour les deux périodes (**tableau 5**).

5. Morbidité à court terme des enfants survivants (tableau 6)

Sur le plan respiratoire :

La durée de ventilation invasive est restée stable entre les deux périodes avec une durée de $26,5 \pm 17$ jours pour la période 1 et $26,3 \pm 18,6$ pour la période 2.

Le taux d'enfants avec une dysplasie broncho-pulmonaire majeure était de 60% pour la période 1 et 69,6% pour la période 2 (différence non significative).

Par âge gestationnel, le taux de DBP à 24 SA était à 75% pour les deux périodes ; le taux de DBP à 25 SA était stable entre les deux périodes (61,5 vs 66,7%) ; le taux de DBP à 26 SA était de 56,7% pour la période 1 et 70% pour la période 2 (différences non significatives).

Le taux d'administration d'une corticothérapie systémique a augmenté de manière non significative (25% vs 34,8%). Une corticothérapie inhalée (seule ou associée à la corticothérapie systémique) était administrée chez 60% des enfants des deux périodes.

Sur le plan infectieux :

Le taux d'infection bactérienne secondaire a diminué de 86,7% sur la période 1 à 69,6% sur la période 2 (différence non significative).

Sur le plan digestif :

Il y a eu une augmentation significative du nombre d'entérocolites ulcéro-nécrosantes entre la période 1 et 2 (respectivement 1,7% et 17,4%; $p=0,02$).

L'unique cas de la période 1 était une entérocolite non perforée traitée médicalement. Deux cas de la période 2 étaient des entérocolites avec perforation ayant nécessité une chirurgie ; 1 cas était compliqué de perforation mais traité médicalement ; le dernier cas était une entérocolite non perforée avec traitement médical.

Le taux d'entérocolites traitées chirurgicalement était donc de 0% pour la période 1 et de 8,7% pour la période 2.

Sur le plan neurologique et ophtalmologique :

Le taux d'hémorragie intraventriculaire de grade I et II a augmenté de 35% à 47,8% (différence non significative). Le taux d'hémorragie intraventriculaire de grade III et IV était de 5 % sur la période 1 ; il n'y avait aucun cas sur la période 2 (différence non significative).

Les échographies transfontanellaires montraient des signes de leucomalacie périventriculaire pour 1 enfant (1,7%) sur la période 1 et 2 enfants (8,7%) de la période 2. Il s'agissait pour ces 3 enfants de leucomalacie périventriculaire cavitaire.

Le taux de rétinopathie est resté relativement stable entre les deux périodes (13,8% et 21,7%, différence non significative).

Dans la période 1, aucun enfant n'avait de rétinopathie supérieure au stade 2 ; dans la période 2, 2 enfants sur 5 (40%) avaient une rétinopathie stade 3, les 3 autres avaient une rétinopathie stade 2 (différence non significative entre les deux périodes). Pendant la période 1, 1 enfant sur les 8 atteints de rétinopathie avait nécessité un traitement par laser contre 3 enfants sur les 5 atteints pour la période 2 (différence non significative).

Sur le plan de la durée d'hospitalisation :

La durée d'hospitalisation est restée relativement stable entre les deux périodes avec une durée de $119,1 \pm 27,7$ jours pour la période 1 et $114,9 \pm 28,9$ jours pour la période 2.

Sur le plan nutritionnel :

Chez les enfants nés eutrophes, la moitié des enfants ont évolué vers un retard de croissance extra-utérin $< 10^{\text{ème}}$ percentile pour les deux périodes (51% vs 52,6%). Les enfants évoluant vers un retard de croissance extra-utérin $< 3^{\text{ème}}$ percentile représentaient respectivement 9,8% et 5,3% des enfants nés eutrophes (différence non significative) (**tableau 7**).

6. Survie sans morbidité sévère

Le taux de survie sans morbidité sévère était de 40% pour la période 1 et 26,1% pour la période 2 (différence non significative) (**tableau 8**).

Par âge gestationnel, la survie sans morbidité sévère était de 25% à 24 SA, 38,5% à 25 SA et 43,4% à 26 SA pour la période 1 et de 25% à 24 SA, 33,3% à 25 SA et 20% à 26 SA pour la période 2 (différences non significatives).

DISCUSSION

1. Mortalité en salle de naissance

Nos résultats ont montré une mortalité en salle de naissance de 10 % pour la période 1 et 10,3% pour la période 2 chez des enfants nés vivants entre 24 et 26 SA + 6 jours.

L'étude suédoise de l'Express Group en 2009 (7) montrait un taux de décès en salle de naissance de 6,9% à 24 SA, 2% à 25 SA et 0% à 26 SA. Notre taux de décès en salle de naissance était donc plus élevé. Le taux de décès en salle de naissance est variable d'un pays à l'autre. Une comparaison internationale des conduites tenues en salle de naissance montre que l'âge gestationnel de la « zone grise » varie en fonction des pays (8). Une prise en charge active augmente le taux de survie des extrêmes prématurés.

Dans notre étude, la répartition selon les termes montrait que la majorité des enfants décédés en salle de naissance étaient des enfants nés à 24 SA sur la période 1. Les taux de mortalité étaient identiques à 25 et 26 SA sur la période 1. Sur la période 2 la répartition est identique entre les 24 et les 26 SA. Le taux de mortalité en salle de naissance plus important chez les 24 SA sur la période 1 est en accord avec les données de la littérature qui montrent que la survie en salle de naissance est inversement corrélée à l'âge gestationnel (9,10). Cependant pour les deux périodes, nous avons constaté un taux de mortalité chez les 26 SA plus élevé que dans la littérature, ce résultat est probablement en rapport avec les petits effectifs de nos échantillons, notamment pour la période 2.

2. Caractéristiques périnatales des deux échantillons

Nous avons observé une augmentation significative du score d'Apgar entre les deux périodes. Cependant, on peut s'interroger sur la fiabilité de la cotation de ce score chez des enfants prématurés. Des études ont montré que l'on observait des variations dans la cotation du score d'Apgar notamment lorsque l'enfant est prématuré ou qu'il est mis en place une ventilation assistée (11,12).

Parmi les enfants issus d'une prématurité spontanée, il y a eu une augmentation du taux de rupture prématurée des membranes. Une explication pourrait être l'augmentation de la précarité chez les femmes enceintes en Région Centre-Val de Loire. Bien que le statut socio-économique n'ait pas été recueilli dans notre étude (donnée non renseignée dans les dossiers), la précarité est un facteur de risque connu de prématurité (13). Ces dernières années, les soignants du CHRU de Tours et du CHR d'Orléans ont constaté une augmentation du nombre de familles en situation précaire avec comme conséquence un défaut de suivi de la grossesse. On peut émettre l'hypothèse que ces femmes ne consultent pas lorsqu'elles ont une perte de liquide amniotique par manque d'information ou de moyens. L'absence de prise en charge de cette rupture prématurée des membranes pourrait ainsi être responsable d'extrême prématurité.

La corticothérapie anténatale a augmenté entre les deux périodes. Les bénéfices de la corticothérapie anténatale sont largement démontrés depuis plusieurs années (14,15). Dans la Région Centre-Val de Loire, la corticothérapie anténatale était préconisée en 2010 mais avec un délai parfois lié à la crainte d'une chorioamniotite aiguë. Elle est devenue systématique à l'admission de chaque femme avec un risque d'accouchement prématuré dans les années 2010, ce qui peut expliquer l'augmentation entre les deux périodes dans notre étude.

L'administration IV de sulfate de magnésium ne concernait que les enfants de la période 2 car elle n'était pas encore recommandée lors de la période 1. Il a été démontré que l'administration de sulfate de magnésium avait un rôle neuroprotecteur chez les enfants prématurés < 33-34 SA en diminuant le risque de paralysie cérébrale (16,17). L'administration de sulfate de magnésium est désormais utilisée en routine dans les deux maternités de type III de la Région Centre-Val de Loire. Le suivi à long terme des enfants de nos deux échantillons nous permettrait de comparer leur devenir neurologique en fonction de cette donnée, ce d'autant plus qu'il n'y avait pas de différence significative concernant les lésions neurologiques à la sortie d'hospitalisation.

Nous n'avons pas pu recueillir la donnée « histologie placentaire » pour 34% des enfants de la période 1 et 50% des enfants de la période 2. En effet, pour les enfants nés à Orléans, l'histologie placentaire était moins facilement accessible (elle était rarement précisée dans le dossier d'hospitalisation de l'enfant). Enfin, lorsque les enfants étaient nés *outborn*, l'histologie placentaire était non retrouvée.

Sur les données disponibles, le taux de chorioamniotite histologique a diminué de manière non significative entre les deux périodes. Nous n'avons pas recueilli les chorioamniotites cliniques en raison du manque de précision des données maternelles dans les dossiers d'hospitalisation des enfants. La chorioamniotite serait associée au pronostic neurologique (18). Certaines données de la littérature sont en faveur d'une association entre chorioamniotite clinique et devenir neurologique (19,20) La chorioamniotite histologique augmenterait le

risque d'HIV et de rétinopathie mais ne serait pas associée au devenir neurodéveloppemental (21,22). Une étude récente ne retrouve pas d'association entre la chorioamniotite clinique ou histologique et le développement cognitif à 5 ans (23)

3. Hypothermie à l'admission en réanimation néonatale

Nous avons montré que l'hypothermie $< 36,5^{\circ}\text{C}$ et $< 36^{\circ}\text{C}$ à l'admission dans le service de réanimation néonatale a diminué significativement entre les deux périodes dans notre étude.

Dans la littérature, l'hypothermie néonatale est reconnue comme étant un facteur pronostique sur la survie. Il a été montré que pour les nouveaux nés pesant entre 500g et 1500g à la naissance, pour chaque degré inférieur à $36,5^{\circ}\text{C}$ il y a une augmentation de la mortalité de 28% (24). Dans l'étude de De Almeida (25), l'hypothermie $< 36^{\circ}\text{C}$ à l'admission en réanimation néonatale augmentait le risque de décès néonatal précoce de 64%.

L'hypothermie à l'admission est également associée à des pathologies telles que l'hémorragie intraventriculaire (26,27), les pathologies respiratoires (27) et les infections secondaires (24). La diminution de l'hypothermie dans notre étude peut s'expliquer par l'amélioration de sa prévention. Les recommandations préconisent le maintien d'une température extérieure supérieure à 25°C en salle de naissance, le préchauffage de la table radiante de réanimation, l'installation précoce de l'enfant dans un sac en polyéthylène et la mise en place du bonnet en jersey (28).

Au CHRU de Tours et au CHR d'Orléans, la prévention de l'hypothermie a été améliorée par l'optimisation du matériel avec l'acquisition de l'« Omnibed » (table de réanimation radiante qui se transforme en incubateur), la mise en place d'une sonde cutanée thermique et le maintien de la « chaîne du chaud » avec le réchauffement des gaz dès la salle de naissance grâce au ventilateur Babylog installé avec réchauffeur sur « shuttle » (batterie à roulettes) et poursuivi durant le transfert en réanimation.

4. Mortalité en réanimation néonatale

La mortalité en fonction de l'âge gestationnel constatée dans notre étude était plus importante pour les enfants nés à 24 SA que celle des données de la littérature. L'étude EPICure 2 (29) montrait chez les enfants nés à 24 SA et hospitalisés en réanimation un taux de survie de 47% (soit un taux de mortalité de 53%) alors que le taux de mortalité de notre étude était de 77,8% pour la période 1 et de 66,7% pour la période 2. Pour les enfants nés à 25 SA, la mortalité en réanimation de la période 1 était concordante avec l'étude EPICure 2 (29) qui montrait un taux de survie à 69% pour les enfants hospitalisés. La mortalité de la période 2 était plus basse dans notre étude. Pour les enfants nés à 26 SA, le taux de mortalité était moins important que celui constaté dans l'étude EPICure 2 (29).

En ce qui concerne les étiologies de décès, l'étude de Schindeler (30) retrouve également les hémorragies intraventriculaires (de grade III ou IV), la maladie respiratoire aiguë (incluant la maladie des membranes hyalines et l'hémorragie pulmonaire) et les infections comme causes principales de décès pour les 22-25 SA, ce qui est en accord avec les résultats de notre étude.

5. Morbidité à court terme des enfants survivants

Dysplasie broncho-pulmonaire :

Nous avons observé un taux de dysplasie broncho-pulmonaire majeure (60% pour la période 1 et 69,9% pour la période 2) plus important que dans la littérature. Les enfants avec une dysplasie broncho-pulmonaire majeure représentaient : 41% chez les survivants entre 22 et 26 SA dans l'étude EPICure 2 (29), 42% chez les 22-26 SA dans l'étude de Stensvold (31) et 25% du groupe des 23-26 SA dans l'étude EPIPAGE 2 (2).

La répartition par âge gestationnel montrait que le taux de DBP majeure diminuait lorsque l'âge gestationnel augmentait pour la période 1, ce qui est en accord avec les données de la littérature (32). Les facteurs de risque de dysplasie broncho-pulmonaire connus dans la littérature sont les infections nosocomiales (32,33) et la persistance du canal artériel (donnée non recueillie dans notre étude) (32-34). Chez les extrêmes prématurés, ces deux pathologies sont en effet fréquentes.

Le taux d'administration de corticothérapie post natale systémique pour les deux périodes était respectivement de 25 et 34,8%. Ceci est en accord avec les données de l'étude EPIPAGE 2 (2) et de l'étude norvégienne de Farstad (34) qui retrouvaient un taux de corticothérapie post natale (systémique) de respectivement 21% et 35% pour des enfants nés entre 22 et 26-27 SA.

Infections secondaires :

Le taux d'infection secondaires dans nos échantillons (86 et 69,6%) est élevé. Plusieurs études dont celle de Stoll (35) ont montré qu'un faible poids de naissance et un petit âge gestationnel étaient significativement associés au risque d'infection secondaire. Etant extrêmes prématurés avec un poids de naissance bas, les enfants de notre étude étaient donc plus à risque d'infection secondaire. Les autres facteurs de risque connus dans la littérature et concernant les enfants de notre étude sont les cathéters centraux, la ventilation mécanique et la nutrition parentérale prolongée (donnée non recueillie dans notre étude) (35,36). Cependant, nos taux d'infections secondaires sont plus importants que ceux constatés dans des études concernant des enfants d'âge gestationnel similaire (26,7% pour les 22-26 SA dans l'étude norvégienne de Stensvold (31) ; 35% dans l'étude de Stoll (35) qui concerne des 22-28 SA). Sensibilisées par cette problématique au CHRU de Tours, les équipes soignantes ont repris les dossiers des enfants concernés. Certaines pratiques ont été révisées comme les modalités de pose des cathéters veineux ombilicaux et la réfection du pansement.

Entérocolites ulcéro-nécrosantes :

Nous avons montré une augmentation du nombre d'entérocolites entre les deux périodes (1,7 à 17,4%). Les données de la littérature montrent des taux d'entérocolite ulcéro-nécrosante entre 5 et 10% pour des enfants d'âge gestationnel similaire (7,37,38). Le faible âge gestationnel et le poids sont significativement associés au risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante (37).

Lésions cérébrales :

Le taux d'HIV de grade III et IV était de 5,3% pour la première période et de 0% pour la deuxième période. Ce taux est plus bas que dans les données de la littérature qui montrent des taux entre 7 et 13% pour des enfants entre 24 et 26 SA (2,31). Les taux de leucomalacie périventriculaire cavitaire de notre étude (1,7% et 8,7%) sont

comparables aux données des études de EPIPAGE 2 (2,4% entre 24 et 26 SA) et de l'Express groupe (5,6% pour les 23-26SA) (2,7).

Rétinopathie :

Le taux de rétinopathie supérieure au stade 2 a augmenté de 0 à 40% entre les deux périodes. Dans la littérature, le taux varie entre 6 % et 17% pour des enfants d'âge gestationnel entre 24 et 26 SA. Le taux atteint près de 20% dans les études EPICure 2 et Express Groupe (7,29) mais ces études comprenaient également des enfants de 22 et 23 SA avec des taux de rétinopathie importants. Nous avons donc un taux important de rétinopathie supérieure au stade 2 dans notre deuxième période. Un des facteurs de risque modifiables de la rétinopathie du prématuré est l'hyperoxie (39,40). Les services de réanimation du CHRU de Tours et du CHR d'Orléans tiennent compte des recommandations actuelles de contrôle de l'oxygénothérapie afin d'éviter l'hyperoxie.

Durée d'hospitalisation :

La durée d'hospitalisation est restée stable entre les deux périodes. Un des facteurs qui diminue la durée d'hospitalisation est la mise en place de soins de développement dans les services de néonatalogie comme le montre la méta analyse de Ohlsson (41). En Région Centre-Val de Loire, nos pratiques ont changé avec introduction progressive des soins de développement bien que non encore institués de façon optimale (projet de service au CHRU de Tours en cours de mise en place). Cela peut expliquer l'absence d'amélioration significative de la durée d'hospitalisation entre les deux périodes de notre étude.

Retard de croissance extra-utérin :

Chez les enfants eutrophes à la naissance, la moitié d'entre eux étaient hypotrophes à la sortie d'hospitalisation (poids <10^{ème} percentile). L'étude de Mucignat (42) constatait les mêmes chiffres dans une population d'enfants nés entre 27 et 33 SA. Une des hypothèses explicatives avancées dans cette étude était une insuffisance de prise en charge nutritionnelle globale et l'impact des facteurs intercurrents tels que l'entéropathie et les infections nosocomiales. Ces deux pathologies imposent en effet un arrêt transitoire de la nutrition entérale et peuvent ainsi entraîner un déficit d'apport calorique. Dans nos échantillons, les enfants nés extrêmes prématurés ont potentiellement eu des arrêts transitoires de nutrition entérales liés à une entéropathie. De plus, les enfants de notre étude avaient un taux d'infections secondaires élevé.

Enfin, l'étude de Ehrenkrand (43) a montré que les enfants sans morbidité néonatale (morbidité néonatale définie par dysplasie bronchopulmonaire, infection nosocomiale, hémorragie intraventriculaire sévère, entérocologie ulcéro-nécrosante) avaient un gain pondéral plus important que les autres. Or dans notre population d'extrêmes prématurés, ces pathologies sont fréquentes.

6. Survie sans morbidité sévère :

Le taux de survie sans morbidité sévère de la période 1 était de 40%. L'étude EPICure 2 (29) retrouvait également un taux à 40% pour le groupe 22-26 SA mais contrairement à notre étude, ce groupe comprenait des 22 et 23 SA, ce qui pouvait faire baisser le taux de survie sans morbidité sévère du groupe. Par âge gestationnel dans la période 1, nous avons des taux

de survie sans morbidité sévère plus bas pour les 24 et 26 SA que ceux de l'étude EPICure 2 (29). Dans l'étude de Stoll (44), les taux de survie sans morbidité sévère étaient plus bas (9%, 20% et 34% pour respectivement 24, 25 et 26 SA) mais dans leur étude, la morbidité sévère comprenait les infections (contrairement à notre étude), ce qui abaissait probablement leur survie sans morbidité sévère.

Le taux global de survie sans morbidité sévère de la période 2 (26,1%) est plus bas (sans différence significative) que celui de la période 1. Par âge gestationnel, le taux de survie sans morbidité sévère des 26 SA est en effet plus bas que celui de la période 1 (alors que les taux sont semblables pour les 24 et 25 SA).

7. Limites de l'étude

Les principales limites de notre étude sont son caractère rétrospectif et le petit nombre de sujets inclus dans nos échantillons, notamment pour celui de la période 2. Les petits effectifs sont en lien avec la faible prévalence de l'extrême prématurité puisque le recensement des patients inclus était exhaustif pour la Région Centre-Val de Loire. L'échantillon de la période 1 a été constitué sur trois années afin d'avoir des effectifs suffisants. Le choix de l'année 2016 pour la période 2 a été fait afin d'avoir un recul suffisant par rapport à la période 1 mais cela limitait le nombre d'enfants à inclure.

CONCLUSION

La comparaison des caractéristiques périnatales de nos échantillons nous a permis de montrer une augmentation de l'administration de la corticothérapie anténatale entre 2010-2012 et 2016. Nous avons également montré une diminution de l'hypothermie à l'admission en réanimation entre les deux périodes. Ces différences sont en lien avec un changement des pratiques dans le cadre de recommandations internationales. Notre étude a montré une stabilité de la mortalité à la sortie d'hospitalisation entre les deux périodes. La morbidité pendant l'hospitalisation était relativement équivalente.

Les données de surveillance à moyen et long terme de ces enfants seraient intéressantes pour compléter cette étude.

La mise en place de la cohorte de suivi des grands prématurés en Région Centre-Val de Loire (Grandir Ensemble en Région Centre-Val de Loire) depuis fin 2015 va également permettre d'apprécier l'évolution de nos pratiques obstétricales et néonatales. L'analyse des pratiques est fondamentale pour améliorer la prise en charge des enfants nés extrêmes prématurés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet Lond Engl*. 2008 Jan 19;371(9608):261–9.
2. 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*. 2015 Mar;169(3):230–8.
3. Zupan-Simunek V, Chabernaude J-L, Razafimahefa H, Boët A, Lambert V, Mitanchez D. Avancées médicales et progrès techniques en réanimation néonatale. *EMC - Obstétrique* 2016;1121-24 Artic 5-114-K-60. 2007;
4. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 2003 Dec 16;3:13.
5. Organisation Mondiale de la Santé. La Protection thermique du Nouveau né : Guide pratique. Vol. WHO/RHT/MSM/97.2. 1997.
6. 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*. 1978 Apr;92(4):529–34.
7. 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*. 2009 Jun 3;301(21):2225–33.
8. Pignotti MS, Donzelli G. Perinatal care at the threshold of viability: an international comparison of practical guidelines for the treatment of extremely preterm births. *Pediatrics*. 2008 Jan;121(1):e193-198.
9. Larroque B, Bréart G, Kaminski M, Dehan M, André M, Burguet A, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004 Mar;89(2):F139-144.
10. Berger TM, Steurer MA, Woerner A, Meyer-Schiffer P, Adams M, Swiss Neonatal Network. Trends and centre-to-centre variability in survival rates of very preterm infants (<32 weeks) over a 10-year-period in Switzerland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012 Sep;97(5):F323-328.
11. Bashambu MT, Whitehead H, Hibbs AM, Martin RJ, Bhola M. Evaluation of Interobserver Agreement of Apgar Scoring in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2012 Oct 1;130(4):e982–7.
12. Lopriore E, van Burk GF, Walther FJ, de Beaufort AJ. Correct use of the Apgar score for resuscitated and intubated newborn babies: questionnaire study. *BMJ*. 2004 Jul 17;329(7458):143–4.
13. Smith LK, Draper ES, Manktelow BN, Dorling JS, Field DJ. Socioeconomic inequalities in very preterm birth rates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007 Jan;92(1):F11-14.
14. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jul 19;(3):CD004454.

15. Crowley P. WITHDRAWN: Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jul 18;(3):CD000065.
16. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;(1):CD004661.
17. Marret S, Chollat C, Levèque C, Marpeau L. [Prevention of cerebral palsy using magnesium sulfate in pre-term newborns]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. 2011 Mar;18(3):324–30.
18. Wu YW, Colford JM. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA*. 2000 Sep 20;284(11):1417–24.
19. Nasef N, Shabaan AE, Schurr P, Iaboni D, Choudhury J, Church P, et al. Effect of clinical and histological chorioamnionitis on the outcome of preterm infants. *Am J Perinatol*. 2013 Jan;30(1):59–68.
20. Pappas A, Kendrick DE, Shankaran S, Stoll BJ, Bell EF, Laptook AR, et al. Chorioamnionitis and early childhood outcomes among extremely low-gestational-age neonates. *JAMA Pediatr*. 2014 Feb;168(2):137–47.
21. Polam S, Koons A, Anwar M, Shen-Schwarz S, Hegyi T. Effect of chorioamnionitis on neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005 Nov;159(11):1032–5.
22. Hendson L, Russell L, Robertson CMT, Liang Y, Chen Y, Abdalla A, et al. Neonatal and neurodevelopmental outcomes of very low birth weight infants with histologic chorioamnionitis. *J Pediatr*. 2011 Mar;158(3):397–402.
23. Ylijoki M, Lehtonen L, Lind A, Ekholm E, Lapinleimu H, Kujari H, et al. Chorioamnionitis and Five-Year Neurodevelopmental Outcome in Preterm Infants. *Neonatology*. 2016;110(4):286–95.
24. Laptook AR, Salhab W, Bhaskar B, Neonatal Research Network. Admission temperature of low birth weight infants: predictors and associated morbidities. *Pediatrics*. 2007 Mar;119(3):e643-649.
25. de Almeida MFB, Guinsburg R, Sancho GA, Rosa IRM, Lamy ZC, Martinez FE, et al. Hypothermia and early neonatal mortality in preterm infants. *J Pediatr*. 2014 Feb;164(2):271–275.e1.
26. Miller SS, Lee HC, Gould JB. Hypothermia in very low birth weight infants: distribution, risk factors and outcomes. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2011 Apr;31 Suppl 1:S49-56.
27. Boo N-Y, Guat-Sim Cheah I, Malaysian National Neonatal Registry. Admission hypothermia among VLBW infants in Malaysian NICUs. *J Trop Pediatr*. 2013 Dec;59(6):447–52.
28. Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015: Section 7. Resuscitation and support of transition of babies at birth. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:249–63.

29. 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). *BMJ*. 2012 Dec 4;345:e7976.
30. Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S, New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2017 Feb 21;17(1):59.
31. Stensvold HJ, Klingenberg C, Stoen R, Moster D, Braekke K, Guthe HJ, et al. Neonatal Morbidity and 1-Year Survival of Extremely Preterm Infants. *Pediatrics*. 2017 Mar;139(3).
32. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics*. 1999 Dec;104(6):1345–50.
33. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 1995 Apr;126(4):605–10.
34. Farstad T, Bratlid D, Medbø S, Markestad T, Norwegian Extreme Prematurity Study Group. Bronchopulmonary dysplasia - prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2011 Jan;100(1):53–8.
35. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002 Aug;110(2 Pt 1):285–91.
36. Shah J, Jefferies AL, Yoon EW, Lee SK, Shah PS, Canadian Neonatal Network. Risk Factors and Outcomes of Late-Onset Bacterial Sepsis in Preterm Neonates Born at < 32 Weeks' Gestation. *Am J Perinatol*. 2015 Jun;32(7):675–82.
37. Luig M, Lui K, NSW & ACT NICUS Group. Epidemiology of necrotizing enterocolitis-Part II: Risks and susceptibility of premature infants during the surfactant era: a regional study. *J Paediatr Child Health*. 2005 Apr;41(4):174–9.
38. Anderson JG, Baer RJ, Partridge JC, Kuppermann M, Franck LS, Rand L, et al. Survival and Major Morbidity of Extremely Preterm Infants: A Population-Based Study. *Pediatrics*. 2016 Jul;138(1).
39. Hartnett ME, Lane RH. Effects of oxygen on the development and severity of retinopathy of prematurity. *J AAPOS Off Publ Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2013 Jun;17(3):229–34.
40. Tin W, Milligan D, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001 Mar;84(2):F106–10.
41. Ohlsson A, Jacobs SE. NIDCAP: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Pediatrics*. 2013 Mar;131(3):e881-893.

42. Mucignat V, De Montgolfier-Aubron I, Grillon C, Bourdareau F, Blond MH, Boëlle PY, et al. [Postnatal growth delay in 27 to 33 week premature infants: frequency and risk factors. Retrospective study of 161 cases]. Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr. 2003 Apr;10(4):313–9.
43. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. Pediatrics. 1999 Aug;104(2 Pt 1):280–9.
44. 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. 2010 Sep;126(3):443–56.

LISTE DES ABREVIATIONS :

CHR : Centre Hospitalier Régional

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

CPN : Corticothérapie Post-Natale

DBP : Dysplasie Broncho-Pulmonaire

HIV : Hémorragie Intra-Ventriculaire

IV : Intra-Veineux

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

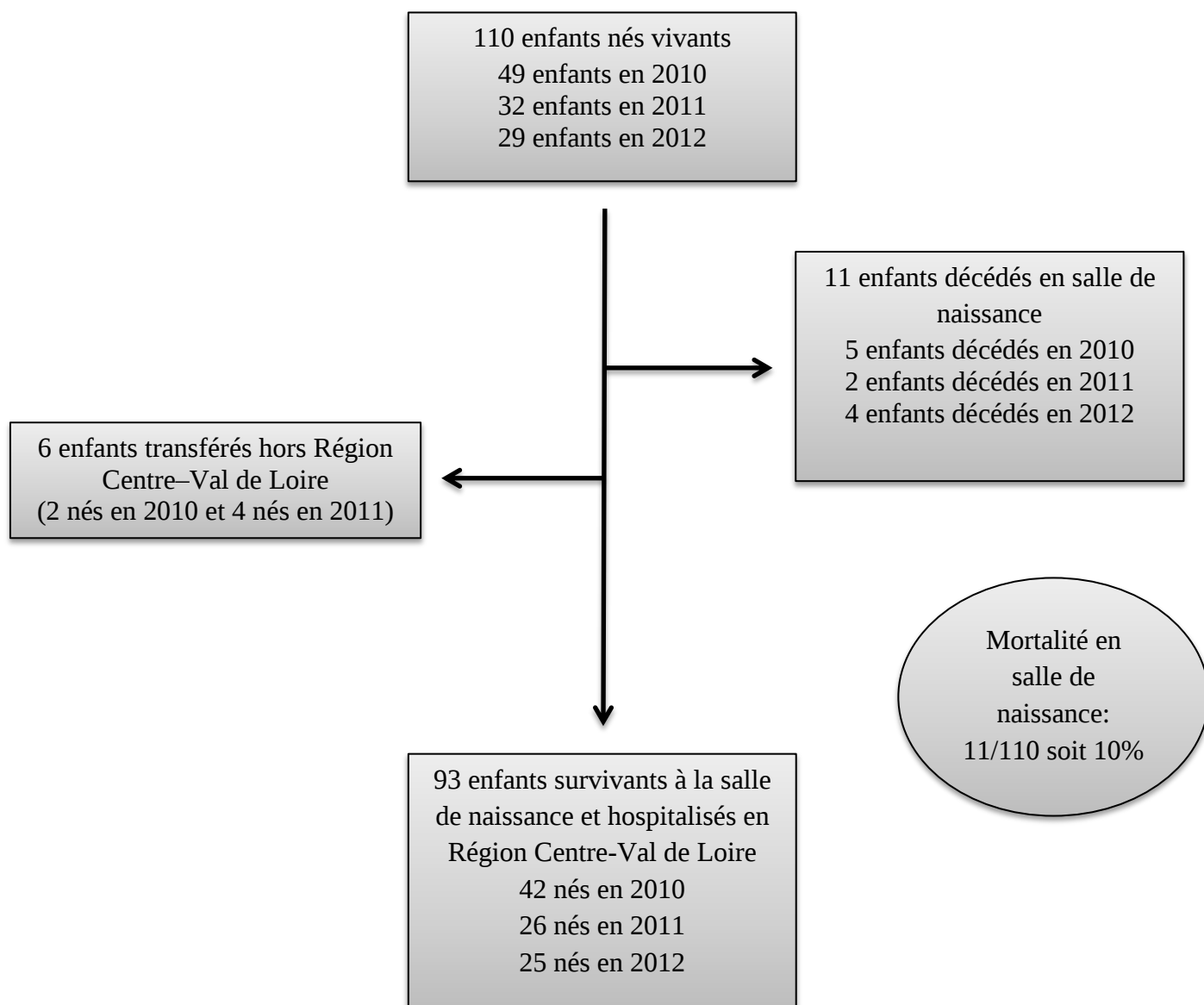
RCEU : Retard de Croissance Extra-Utérin

SA : Semaines d'Aménorrhée

vs : versus

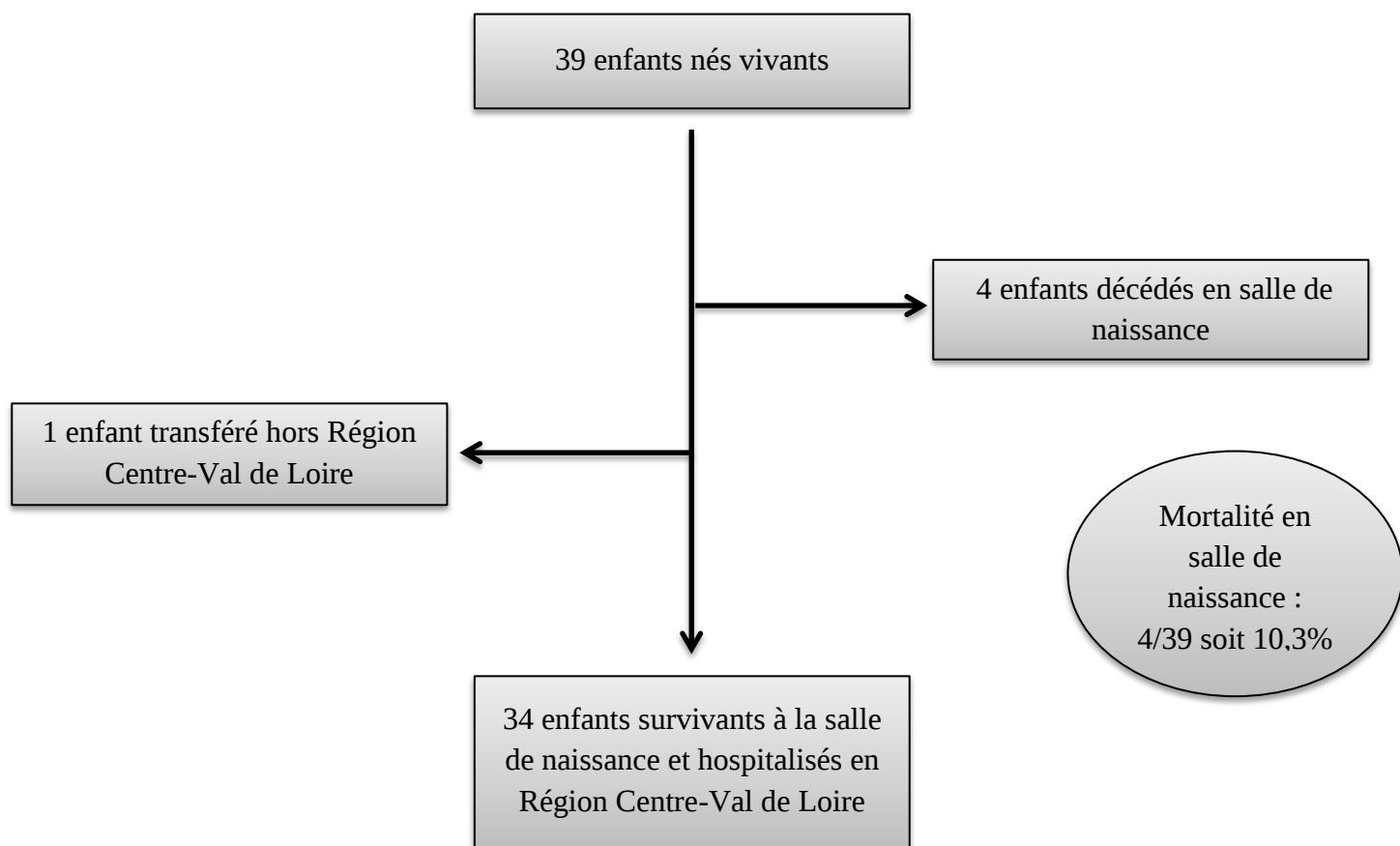
ANNEXES

Figure 1 : Diagramme de flux



Echantillon de la période 1 (2010-2012)

Figure 1 bis : Diagramme de flux



Echantillon de la période 2 (2016)

Tableau 1 : Caractéristiques périnatales des deux échantillons

Caractéristiques		Période 1 (n=93)	Période 2 (n=34)	p value
Age gestationnel (SA)	Moyenne $\pm$ écart type Médiane [min-max]	25,1 $\pm$ 0,8 25 [24-26]	25 $\pm$ 0,8 25 [24-26]	0,25
Poids de naissance (g)	Moyenne $\pm$ écart type Médiane [min-max]	742 $\pm$ 133 750 [370-1085]	707 $\pm$ 144 695 [415-1035]	0,10
Hypotrophie < 10 ^{ème} percentile	n (%)	11 (11,2)	7 (20,6)	0,25
Hypotrophie sévère < 3 ^{ème} percentile	n (%)	7 (7,5)	4 (11,8)	0,48
Sexe masculin	n (%)	51 (54,8)	13 (38,2)	0,10
Age maternel	Moyenne $\pm$ écart type Médiane [min-max]	28,9 $\pm$ 5,8 28 [17 – 45]	29,5 $\pm$ 5,5 29 [19-40]	0,47
Grossesse multiple	n (%)	25 (26,9)	8 (23,5)	0,70
Prématurité spontanée	n (%)	79 (84,9)	24 (70,6)	0,08
Corticothérapie anténatale	n (%)	61 (65,6)	31 (91,2)	<u>0,004</u>
Sulfate de Magnésium	n (%)	-	13 (38,2)	-
Transfert in utéro	n (%)	25 (26,9)	8 (23,5)	0,70
Naissance <i>outborn</i>	n (%)	15 (16,1)	6 (17,6)	0,79
Césarienne	n (%)	44 (47,3)	20 (58,8)	0,25
Apgar à 5 min de vie	Moyenne $\pm$ écart type Médiane [min - max]	7,9 $\pm$ 2 8 [1-10]	8,3 $\pm$ 1,3 8 [5-10]	<u>0,04</u>
Réanimation cardiaque à la naissance	n (%)	11 (11,8)	1 (2,9)	0,18
Hospitalisation au CHRU de Tours	n (%)	43 (46,2)	19 (55,9)	0,34

n : nombre d'enfants ; min : minimum ; max : maximum ; SA : semaines d'aménorrhée ;

Tableau 2 : Hypothermie à l'admission en réanimation néonatale

Caractéristiques		Période 1 (n=88)	Période 2 (n=32)	p value
Hypothermie < 36,5°C	n (%)	76 (86,4)	19 (59,4)	<u>0,001</u>
Hypothermie < 36°C	n (%)	64 (72,7)	15 (46,9)	<u>0,008</u>
Hypothermie < 35,5°C	n (%)	43 (48,9)	11 (34,4)	0,16

n : nombre d'enfants

Tableau 3 : Mortalité en réanimation néonatale

		Période 1 (n=93)	Période 2 (n=34)	p value
Mortalité	n (%)	33 (35,5)	11 (32,3)	0,74

n : nombre d'enfants

Tableau 4 : Mortalité en réanimation néonatale en fonction de l'âge gestationnel

		Période 1	Période 2
24 SA	n (%)	14 (77,8)	8 (66,7)
25 SA	n (%)	13 (33,3)	1 (10)
26 SA	n (%)	6 (16,7)	2 (16,7)

n: nombre d'enfants ; SA : semaines d'aménorrhée

Tableau 5 : Etiologies des décès

	Période 1 (n=33)	Période 2 (n=11)
Insuffisance respiratoire aiguë	8 (24)	4 (36)
Hémorragie pulmonaire	3 (9)	1 (9)
Hémorragie intraventriculaire	10 (30)	5 (45)
Entérocolite ulcéro-nécrosante	3 (9)	1 (9)
Infection sévère	6 (18)	4 (36)
Persistance du canal artériel	1 (3)	0 (0)
Défaillance multiviscérale	5 (15)	2 (18)
Inconnue	3 (9)	0 (0)

n: nombre d'enfants

Tableau 6 : Morbidité à court terme chez les enfants survivants

Caractéristiques		Période 1 (n=60)	Période 2 (n=23)	p value
Durée ventilation invasive (jours)	Moyenne ± écart type Médiane [min - max]	26,5 ± 17 28 [0-64]	26,3 ± 18,6 28 [0-56]	0,94
Absence de DBP	n (%)	4 (6,7)	2 (8,7)	0,67
DBP mineure	n (%)	18 (30)	5 (21,7)	0,45
DBP modérée	n (%)	2 (3,3)	0 (0)	1
DBP majeure	n (%)	36 (60)	16 (69,6)	0,42
CPN systémique	n (%)	15 (25)	8 (34,8)	0,37
Infection bactérienne secondaire	n (%)	52 (86,7)	16 (69,6)	0,11
Entérocolite ulcéro-nécrosante	n (%)	1 (1,7)	4 (17,4)	0,02
HIV I et II*	n (%)	21 (35)	11 (47,8)	0,28
HIV III et IV*	n (%)	3 (5)	0 (0)	0,56
Leucomalacie périventriculaire	n (%)	1 (1,7)	2 (8,7)	0,18
Lésions des noyaux gris centraux*	n (%)	1 (1,7)	1 (4,3)	0,48
IRM cérébrale pathologique	n (%)	19 (31,7)	11 (50) ^a	0,13
Rétinopathie	n (%)	8 (13,8) ^b	5 (21,7)	0,50
Durée d'hospitalisation (jours)	Moyenne ± écart type Médiane [min - max]	119,1 ± 27,7 114,5 [78-246]	114,9 ± 28,9 103 [70-190]	0,17

n : nombre d'enfants ; min : minimum ; max : maximum ; SA : semaines d'aménorrhée ; DBP : dysplasie broncho-pulmonaire ; CPN : corticothérapie post-natale ; HIV : hémorragie intraventriculaire ; IRM : Imagerie par Résonance Magnétique ;

* : lésions décrites sur les échographies transfontanellaires ;

^a : analyse statistique faite sur 22 enfants ; ^b : analyse statistique faite sur 58 enfants.

DBP mineure : oxygénodépendance à J 28 mais une respiration en air ambiant à 36 SA.

DBP modérée : oxygénodépendance à 36 SA avec une FiO₂ < 30%.

DBP majeure : oxygénodépendance avec une FiO₂ ≥ 30% et/ou une ventilation en pression positive à 36 SA.

Tableau 7 : Retard de croissance extra-utérin chez les enfants survivants nés eutrophes

		Période 1 (n=51)	Période 2 (n=19)	p value
RCEU < 10^{ème} percentile	n (%)	26 (51)	10 (52,6)	0,9
RCEU < 3^{ème} percentile	n (%)	5 (9,8)	1 (5,3)	1

n : nombre d'enfants ; RCEU : retard de croissance extra-utérin

Tableau 8 : Survie sans morbidité sévère

	Période 1 (n=60)	Période 2 (n=23)	p value
Survie sans morbidité sévère	24 (40)	6 (26,1)	0,24

Morbidité sévère : dysplasie bronchopulmonaire sévère, rétinopathie stade III ou plus et/ou traitement par laser, entérocolite ulcéro-nécrosante ayant nécessité une chirurgie, hémorragie intra-ventriculaire de grade III et/ou IV, leucomalacie périventriculaire cavitaire.

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

DUBOIS-LEVÊQUE Anne épouse GUILLET

40 pages – 8 tableaux – 2 figures

Résumé

Introduction : L'extrême prématurité est associée à une forte morbi-mortalité périnatale. L'évolution des pratiques permet une diminution de la morbidité néonatale. L'objectif de notre étude était de comparer les caractéristiques périnatales et le devenir à court terme des extrêmes prématurés entre deux périodes.

Méthodes : Il s'agissait d'une étude rétrospective observationnelle chez des prématurés nés vivants entre 24 et 26 semaines d'aménorrhée et 6 jours et hospitalisés en Région Centre-Val de Loire. Nous avons comparé un échantillon d'enfants nés entre janvier 2010 et décembre 2012 avec un échantillon d'enfants nés en 2016.

Résultats : Nous avons inclus 93 enfants pour la période de 2010 à 2012 et 34 enfants pour 2016. Le taux de corticothérapie anténatale était statistiquement plus élevé en 2016 (91,2% versus 65,2% ($p=0,004$)). Le score d'Apgar était plus élevé chez les enfants de 2016. Les autres caractéristiques périnatales étaient semblables. L'hypothermie à l'admission en réanimation a diminué (86,4% versus 59,4% ($p=0,001$)). La mortalité en réanimation est restée stable. On observait une diminution non significative des infections secondaires. Le taux d'entérocolite a augmenté. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux périodes pour la dysplasie broncho-pulmonaire, les lésions cérébrales, le retard de croissance extra-utérin et la durée d'hospitalisation.

Conclusion : Nous avons mis en évidence une diminution significative de l'hypothermie à l'admission en réanimation, facteur pronostique mis en avant dans les dernières recommandations internationales. La mortalité et la morbidité pendant l'hospitalisation sont restées relativement stables entre les deux périodes.

Mots clés : extrême prématurité, mortalité, morbidité, réanimation néonatale

Jury :

Président du Jury :	Monsieur le Professeur Elie SALIBA
Directeur de thèse :	Madame le Docteur Corine LIONNET
Membres du Jury :	Monsieur le Professeur François LABARTHE
	Monsieur le Professeur Franck PERROTIN
	Madame le Docteur Evelyne WERNER

Date de soutenance : Lundi 16 octobre 2017