

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER**  
**FACULTÉS DE MÉDECINE**

---

ANNÉE 2019

2019 TOU3 1544

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Florent ANGOT**

le 17 Mai 2019

**PRISE EN CHARGE D'UNE POPULATION D'ENFANTS PRÉMATURÉS  
ÂGÉS DE MOINS DE 32 SA DANS UN SERVICE DE NÉONATOLOGIE DE  
TYPE III :**

**ÉTUDE DES PRATIQUES ET IDENTIFICATIONS DE FACTEURS ASSOCIÉS À  
L'ÉVOLUTION VERS LA DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE**

Directrice de thèse : Dr Odile DICKY MOUTO EYOUM

**JURY**

Monsieur le Professeur	Yves CHAIX	Président
Monsieur le Professeur	Gilles CAMBONIE	Assesseur
Monsieur le Professeur	Christophe VAYSSIÈRE	Assesseur
Madame le Docteur	Géraldine LABOURET	Assesseur
Madame le Docteur	Odile DICKY MOUTO EYOUM	Suppléant
Madame le Professeur	Charlotte CASPER	Membre invité

**TABLEAU du PERSONNEL HU**  
**des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier Toulouse III**  
**au 1<sup>er</sup> septembre 2018**

**Professeurs Honoraires**

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ALBAREDE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LARENG Louis
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PAGES B.
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard		

**Professeurs Émérites**

Professeur ADER Jean-Louis  
 Professeur ALBAREDE Jean-Louis  
 Professeur ARBUS Louis  
 Professeur ARLET-SUAU Elisabeth  
 Professeur BOCCALON Henri  
 Professeur BONEU Bernard  
 Professeur CARATERO Claude  
 Professeur CHAMONTIN Bernard  
 Professeur CHAP Hugues  
 Professeur CONTÉ Jean  
 Professeur COSTAGLIOLA Michel  
 Professeur DABERNAT Henri  
 Professeur FRAYSSE Bernard  
 Professeur DELISLE Marie-Bernadette  
 Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard  
 Professeur JOFFRE Francis

Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAGARRIGUE Jacques  
 Professeur LARENG Louis  
 Professeur LAURENT Guy  
 Professeur LAZORTHES Yves  
 Professeur MAGNAVAL Jean-François  
 Professeur MANELFE Claude  
 Professeur MASSIP Patrice  
 Professeur MAZIERES Bernard  
 Professeur MOSCOVICI Jacques  
 Professeur MURAT  
 Professeur ROQUES-LATRILLE Christian  
 Professeur SALVAYRE Robert  
 Professeur SARRAMON Jean-Pierre  
 Professeur SIMON Jacques

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 <sup>ère</sup> classe		P.U. - P.H. 2 <sup>ème</sup> classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne	Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. BRASSAT David	Neurologie	M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie		
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique		
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie		
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie		
M. GAME Xavier	Urologie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. MESTHÉ Pierre	
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OUSTRIC Stéphane	
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique		
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	<b>Professeur Associé Médecine générale</b>	
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. ABITTEBOUL Yves	
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. POUTRAIN Jean-Christophe	
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie		
M. MALAUAUD Bernard	Urologie	<b>Professeur Associé en Neurologie</b>	
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme PAVY-LE TRAON Anne	
M. MARCHOU Bruno (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MAZIERES Julien	Pneumologie		
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean (C.E)	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie		
M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		

## FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1 <sup>ère</sup> classe		P.U. - P.H. 2 <sup>ème</sup> classe	
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. BERRY Antoine	Parasitologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TACK Ivan	Physiologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LAUWERS Frédéric	Anatomie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie	<b>P.U. Médecine générale</b>	
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation	<b>Professeur Associé de Médecine Générale</b>	
M. OTAL Philippe	Radiologie	M. BOYER Pierre	
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile	M. STILLMUNKES André	
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie	<b>Professeur Associé en Pédiatrie</b>	
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale	Mme CLAUDET Isabelle	
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

<b>M.C.U. - P.H.</b>		<b>M.C.U. - P.H.</b>	
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
Mme DE MAS Véronique	Hématologie	M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. GANTET Pierre	Biophysique	Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie	Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GALINIER Anne	Nutrition
M. HAMDJ Safouane	Biochimie	Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme HITZEL Anne	Biophysique	Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie	M. GASQ David	Physiologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie	M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition	M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme MOREAU Marion	Physiologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. PILLARD Fabien	Physiologie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. TREINER Emmanuel	Immunologie	M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique	M. VERGEZ François	Hématologie
<b>M.C.U. Médecine générale</b>		<b>M.C.U. Médecine générale</b>	
M. BRILLAC Thierry		M. BISMUTH Michel	
Mme DUPOUY Julie		Mme ESCOURROU Brigitte	

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr BIREBENT Jordan  
Dr BOURGEOIS Odile  
Dr CHICOULAA Bruno

Dr FREYENS Anne  
Dr IRI-DELAHAYE Motoko  
Dr LATROUS Leila

# REMERCIEMENTS

**A NOTRE PRÉSIDENT DU JURY ;**

**Monsieur le professeur Yves CHAIX**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Neurologie pédiatrique, Toulouse.*

Vous me faites l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Merci d'avoir accepté de juger ce travail, bien qu'éloigné de votre spécialité.

Merci pour votre bienveillance, votre disponibilité, ainsi que votre engagement dans notre formation qui sont des éléments précieux de notre internat.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance et de ma profonde estime.

**A NOS DIRECTRICES DE THÈSE ;**

**Madame le Docteur Odile DICKY MOUTO EYOUM**

*Praticien hospitalier, Néonatalogie, Toulouse*

Merci d'avoir accepté d'encadrer et de corriger ce travail.

Je te prie de trouver dans ces quelques lignes ma profonde reconnaissance et mes plus sincères remerciements.

**Madame le Docteur Isabelle GLORIEUX**

*Praticien hospitalier, Néonatalogie, Toulouse*

Je te remercie de m'avoir proposé ce travail et d'avoir aidé à sa réalisation.

J'espère qu'il sera à la hauteur de la confiance que tu m'as accordée.

Merci de m'avoir proposé de travailler au sein de ton service.

Je te prie de trouver dans ces quelques lignes ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements.

**A NOS MAÎTRES ET JUGES ;**

**Monsieur le Professeur Gilles CAMBONIE**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Néonatalogie, Montpellier*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci d'apporter votre avis spécialisé extérieur qui apportera beaucoup à cette présentation.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**Monsieur le Professeur Christophe VAYSSIÈRE**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Gynécologie Obstétrique, Toulouse*

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Merci de l'intérêt que vous avez pu y porter.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**Madame le Docteur Géraldine LABOURET**

*Praticien Hospitalier, Pneumologie pédiatrique, Toulouse*

Tu me fais l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Je te remercie pour ta gentillesse et ta bienveillance.

Je te prie de trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**Madame le Professeur Charlotte CASPER**

*Professeur des Universités, Praticien Hospitalier, Néonatalogie, Doha*

Vous me faites l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse, ainsi que le déplacement pour la juger.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

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

*Sahar Khalifa*

## SERMENT D'HIPPOCRATE

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

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

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

*J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.*

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

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

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

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

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

*Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.*

# TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	6
SERMENT D'HIPPOCRATE .....	11
TABLE DES MATIÈRES .....	12
LISTE DES TABLEAUX.....	14
LISTE DES FIGURES .....	15
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES.....	16
<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>17</b>
I.1. LA PREMATURITE.....	17
I.2. LA DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE .....	17
I.2.1. <i>Concept d'embryologie .....</i>	<i>18</i>
I.2.2. <i>Historique de la physiopathologie de la DBP.....</i>	<i>23</i>
I.2.3. <i>Définition de la DBP.....</i>	<i>24</i>
I.2.4. <i>Devenir des enfants avec DBP.....</i>	<i>25</i>
I.3. EPIPAGE 2 .....	26
I.3.1. <i>Antériorité.....</i>	<i>26</i>
I.3.2. <i>Description de l'étude Epipage 2.....</i>	<i>27</i>
I.4. CONTEXTE.....	27
I.5. ORGANISATION DU SERVICE DE NEONATOLOGIE TOULOUSAIN .....	28
I.6. OBJECTIF.....	31
<b>II. MATÉRIEL ET MÉTHODE.....</b>	<b>32</b>
II.1. DEFINITION DES CAS.....	32
II.1.1. <i>Critères d'inclusion.....</i>	<i>32</i>
II.1.2. <i>Critères de non inclusion.....</i>	<i>32</i>
II.2. MODE DE RECUEIL DE DONNEES.....	33
II.3. RESEAU P'TIT MIP .....	33
II.4. CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL .....	34
II.5. DONNEES RECUEILLIES .....	34
II.5.1. <i>Caractéristiques de la population.....</i>	<i>34</i>
II.5.2. <i>Prise en charge.....</i>	<i>35</i>
II.5.3. <i>Devenir.....</i>	<i>38</i>
II.6. ANALYSES STATISTIQUES.....	39
II.7. ÉTHIQUE .....	41

<b>III. RESULTATS</b> .....	<b>42</b>
III.1. SELECTION DE LA POPULATION .....	42
III.2. POPULATION ET PRISE EN CHARGE .....	43
III.2.1. <i>Caractéristiques de la population</i> .....	43
III.2.2. <i>Prise en charge hospitalière</i> .....	47
III.2.3. <i>Devenir et complications</i> .....	51
III.3. ANALYSE UNIVARIEE .....	58
III.3.1. <i>Caractéristiques de la population</i> .....	58
III.3.2. <i>Prise en charge</i> .....	59
III.3.3. <i>Devenir</i> .....	60
III.3.4. <i>Différences significatives</i> .....	60
III.4. ANALYSE MULTIVARIEE .....	61
III.4.1. <i>Caractéristiques de la population</i> .....	62
III.4.2. <i>Prise en charge</i> .....	62
III.4.3. <i>Devenir et complications</i> .....	63
<b>IV. DISCUSSION</b> .....	<b>66</b>
IV.1. INTERETS ET LIMITES DE L'ETUDE .....	66
IV.2. DONNEES DE MORBI-MORTALITE.....	68
IV.3. DYSPLASIE BRONCHO PULMONAIRE.....	70
IV.3.1. <i>Déterminants anténataux</i> .....	70
IV.3.2. <i>Prise en charge anténatale</i> .....	71
IV.3.3. <i>Ventilation</i> .....	72
IV.3.4. <i>Oscillations hautes fréquences</i> .....	73
IV.3.5. <i>Ventilation non invasive</i> .....	75
IV.3.6. <i>Surfactant</i> .....	76
IV.3.7. <i>Corticothérapie</i> .....	77
IV.3.8. <i>Soins de développement</i> .....	79
IV.3.9. <i>Apports hydriques et nutritionnels</i> .....	80
IV.3.10. <i>Prise en charge hémodynamique</i> .....	81
IV.3.11. <i>Alimentation entérale</i> .....	82
IV.3.12. <i>Sepsis</i> .....	84
IV.3.13. <i>Pharmacologie</i> .....	86
IV.3.14. <i>Perspectives génétiques</i> .....	88
IV.3.15. <i>Devenir et complications associées</i> .....	89
<b>V. CONCLUSION</b> .....	<b>90</b>
<b>VI. BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>90</b>

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : DIFFERENCES HISTOPATHOLOGIQUES ENTRE ANCIENNE ET NOUVELLE DBP.....	24
TABLEAU 2 : DEFINITION DE LA DBP .....	25
TABLEAU 3 : CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION .....	44
TABLEAU 4 : PRISE EN CHARGE .....	48
TABLEAU 5 : DEVENIR ET COMPLICATIONS .....	52
TABLEAU 6 : DBP ET CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	58
TABLEAU 7 : DBP ET PRISE EN CHARGE.....	59
TABLEAU 8 : DBP ET DEVENIR .....	60
TABLEAU 9 : DBP ET CARACTERISTIQUES EN ANALYSE MULTIVARIEE.....	62
TABLEAU 10 : DBP ET PRISE EN CHARGE EN ANALYSE MULTIVARIEE .....	63
TABLEAU 11 : DBP ET DEVENIR EN ANALYSE MULTIVARIEE .....	64
TABLEAU 12 : COMPARAISON AVEC LA COHORTE EPIPAGE 2.....	69

# LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : LE DEVELOPPEMENT ALVEOLAIRE .....	18
FIGURE 2 : HISTOLOGIE D'UN POU MON MATURE .....	22
FIGURE 3 : FLOW CHART DE L'ETUDE.....	<b>ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.</b>
FIGURE 4 : EVOLUTION VERS LA DBP .....	43
FIGURE 5 : CAUSE DE LA PREMATURITE .....	45
FIGURE 6 : PRESENTATION .....	45
FIGURE 7 : CESARIENNE SELON LA PRESENTATION .....	46
FIGURE 8 : DUREE DE RUPTURE DES MEMBRANES .....	46
FIGURE 9 : INTUBATION ET ADMINISTRATION DE SURFACTANT .....	49
FIGURE 10 : DUREE DE VENTILATION (j) .....	50
FIGURE 11 : EVOLUTION DES CANAUX ARTERIELS .....	50
FIGURE 12 : REPARTITION DES COMORBIDITES SEVERES .....	51
FIGURE 13 : SUPPORT VENTILATOIRE A 36 SA.....	53
FIGURE 14 : SUPPORT VENTILATOIRE A LA SORTIE .....	54
FIGURE 15 : EXAMEN NEUROLOGIQUE A TERME .....	54
FIGURE 16 : ANOMALIES CLINIQUES SELON LES ANOMALIES RADIOLOGIQUES NEUROLOGIQUES.....	55
FIGURE 17 : SEPSIS PRECOCES.....	55
FIGURE 18 : SEPSIS TARDIFS.....	56
FIGURE 19 : MODE DE SORTIE .....	56
FIGURE 20 : AGE GESTATIONNEL DE SORTIE (SA)                      FIGURE 21 : POIDS DE SORTIE (G) .....	57
FIGURE 22 : ALLAITEMENT A TERME                      FIGURE 23 : ALLAITEMENT A TERME EN HAD .....	57
FIGURE 24 : DISTRIBUTION DES ODDS RATIO ET RISQUES RELATIFS .....	65
FIGURE 25 : DISTRIBUTION DES COEFFICIENTS B.....	65
FIGURE 26 : REPARTITION ENTRE LES AGES GESTATIONNELS.....	66
FIGURE 27 : COMPARAISON DE LA MORBI-MORTALITE.....	68
FIGURE 28 : COMPARAISON DE L'ADMINISTRATION DE SURFACTANT.....	77
FIGURE 29 : ALLAITEMENT MATERNEL DURANT L'HOSPITALISATION .....	83
FIGURE 30 : ALLAITEMENT A TERME .....	83

## Liste des abréviations utilisées

*AEC* : Alimentation Entérale Complète

*AG* : Âge Gestationnel

*AMP* : Assistance Médicale à la Procréation

*ATB* : Antibiothérapie

*CAP* : Canal Artériel Persistant

*CPAP* : Continuous Positive Airway Pressure

*DBP* : Dysplasie Broncho-Pulmonaire

*ECUN* : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante

*EPIPAGE* : Étude Épidémiologique sur les Petits Âges Gestationnels

*ETF* : Échographie Trans-Fontanelle

*ETT* : Échocardiographie Trans-Thoracique

*FiO2* : Fraction Inspirée en oxygène

*KTECC* : Cathéter Épicutanéocave

*KTVO* : Cathéter Veineux Ombilicale

*HAD* : Hospitalisation À Domicile

*LMPV* : Leucomalacie Périventriculaire

*LHD* : Lunettes nasales à Haut Débit

*MAP* : Menace d'Accouchement Prématuro

*NIDCAP* : Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program

*OHF* : Oscillations à haute Fréquence

*PN* : Poids de Naissance

*ROP* : Retinopathy Of Prematurity

*RPM* : Rupture Prématuroe des Membranes

*SA* : Semaines d'Aménorrhée

*TTC* : Tétées Complètes

# I. INTRODUCTION

## I.1. La prématurité

La prématurité est définie par une naissance survenant avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). On distingue 3 degrés de prématurité selon l'âge gestationnel (AG) de naissance. On parle d'extrême prématurité si la naissance survient avant 28 SA, très grande prématurité entre 28 et 32 SA et enfin moyenne prématurité lorsque la naissance survient après 32SA.

Elle touche environ 5 à 7% des naissances en Europe, 10 à 12% des naissances aux États-Unis et jusqu'à 18% dans certaines régions d'Afrique<sup>1</sup>. En France, 13 000 enfants (1,5%) naissent avant 32 SA<sup>1</sup>. Ces enfants présentent une immaturité et sont donc plus vulnérables. Et même si leur survie augmente de façon constante ces dernières années, le taux de mortalité et de morbidité à court, moyen et long terme reste élevé<sup>2</sup>.

Cette évolution dépend en partie des pratiques de soins des différentes unités<sup>3</sup>. Il est donc important de réévaluer régulièrement ces pratiques afin de progresser dans la prise en charge de ces enfants.

## I.2. La dysplasie broncho-pulmonaire

La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est la complication respiratoire la plus sévère et la plus fréquente de la prématurité<sup>4</sup>. Il s'agit d'une pathologie pulmonaire chronique qui découle de multiples agressions anté et post natales sur un poumon immature.

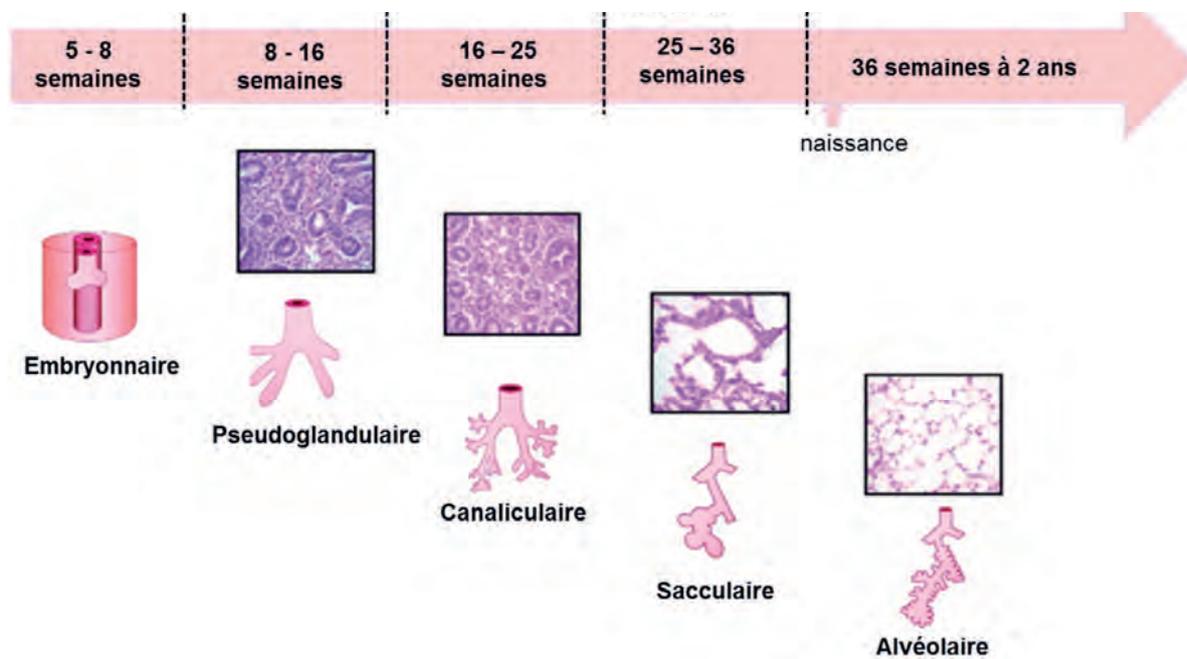
Elle a été décrite pour la première fois par *Northway et al* en 1967<sup>5</sup> et touche les enfants prématurés qui ont subi une ventilation mécanique et une oxygénothérapie prolongée secondairement à une détresse respiratoire. Suite à l'avènement de nouvelles techniques de prise en charge de plus en plus évoluées en médecine périnatale chez des nouveau-nés de plus en plus immatures, elle a fait place à « la nouvelle DBP ». Cette dernière est caractérisée par une perturbation du développement pulmonaire pendant l'alvéolarisation et la croissance vasculaire. Les nouveau-nés prématurés présentant une DBP sortent le plus souvent du service de néonatalogie après une longue hospitalisation

et présentent également souvent d'autres comorbidités qui nécessitent une prise en charge multidisciplinaire au long court. Cela en fait un réel enjeu de santé publique.

### 1.2.1. Concept d'embryologie

La naissance marque le début des échanges gazeux qui constituent l'activité fonctionnelle du poumon. Mais le développement pulmonaire est un événement antérieur et continu, débutant dès la 3<sup>ème</sup> semaine d'embryologie et se poursuivant bien après la naissance. Il est également une source importante, durant la vie fœtale, de production du liquide amniotique.

Le développement pulmonaire a d'abord été étudié chez le rat avant de l'être chez l'Homme.



*Figure 1: le développement alvéolaire, d'après Seaborn et al, 2011*

Ce développement se déroule en cinq stades (figure 1), commençant au cours de la vie fœtale<sup>6</sup>.

### I.2.1.1. **Stade embryonnaire (5 à 8 SA)**

Le premier stade est le stade embryonnaire. Il débute avec la croissance de l'ébauche de l'intestin antérieur et de la formation d'une gouttière dans la partie ventrale du pharynx (sulcus laryngotrachealis). Le bourgeon pulmonaire apparaît chez l'Homme à partir du 22<sup>ème</sup> jour après la fécondation et est constitué d'un épithélium endodermique indifférencié. Du 26<sup>ème</sup> au 28<sup>ème</sup> jour, il bifurque en deux bourgeons primaires droit et gauche. Le bourgeon droit est plus grand et se développe plus verticalement que le bourgeon gauche. D'autres ramifications suivent et sont à l'origine des lobes pulmonaires et des segments bronchiques. L'être humain possède trois lobes pulmonaires droits et deux lobes pulmonaires gauches. La circulation pulmonaire (petite circulation) se développe, en parallèle, à partir du 6<sup>ème</sup> arc aortique.

Plusieurs molécules régulent le stade embryonnaire notamment les facteurs de transcription homéotiques (*HOX*) (*Cebra-Thomas et al., 2003*), l'acide rétinoïque et ses récepteurs (*Mendelsohn et al., 1994*), ainsi que les facteurs de croissance dérivés du mésenchyme et de l'endoderme tel que le facteur de croissance des fibroblastes *fgf10* (*fibroblast growth factor*) (*Min et al., 1998*). De plus, l'expression de certaines voies de signalisation comme celle de Wnt/ -caténine sont nécessaires aux premières étapes du développement pulmonaire (*Huelsken et al., 2000*). La voie des Shh (*Sonic hedgehog*) est impliquée dans la prolifération du mésenchyme (*Pepicelli et al., 1998*). Il est également démontré que la protéine osseuse morphogénique 4 *bmp4* (*Bone morphogenic protein-4*) joue un rôle primordial dans la prolifération cellulaire à ce stade du développement (*Shu et al., 2005*).

Les premiers mouvements respiratoires sont détectés à la fin de cette période. Ces mouvements sont initialement paradoxaux et sont sous le contrôle du centre respiratoire situé dans le tronc cérébral.

### I.2.1.2. **Stade pseudo-glandulaire (8 à 16 SA)**

Le deuxième stade est le stade pseudo-glandulaire au cours duquel se développent les futures voies aériennes (partie conductrice) par 16 ramifications successives du diverticule initial. A ce stade, elles ressemblent à des glandes tubulo-acineuses et sont

constituées de cellules épithéliales ciliées et de cellules progénitrices des cellules sécrétrices (cellules de Clara). L'arbre aérien de conduction est complet jusqu'aux bronchioles terminales à l'issue de cette période (16 SA). Dans les voies pulmonaires centrales de conduction de l'air, l'épithélium commence à se différencier en cellules ciliées et en cellules en gobelet (caliciformes). Dès la 10<sup>ème</sup> semaine, on retrouve du cartilage ainsi que de la musculature lisse dans la paroi des bronches. La différenciation pulmonaire se réalise de façon centrifuge. Les pneumocytes de type II commencent à apparaître à cette période.

Parmi les gènes impliqués dans la régulation de ce stade, on trouve les gènes *Hox* régulant la formation de l'arbre bronchique. Les voies de signalisation des BMP et FGF10 régulent la prolifération épithéliale (*Bogue et al., 1994; Zhu et al., 2004*). Certains facteurs de transcription comme *gata6* ou *foxa2* sont également importants pour le développement de l'épithélium (*Weidenfeld et al., 2002*). L'inactivation de *Gata6* à ce stade permet l'augmentation de l'expression de *bmp 4* et de la voie Wnt, ce qui mène à une augmentation de la prolifération épithéliale. *Foxa2* régule également la voie Wnt et l'expression de *Shh* (*Wan et al., 2004*).

### **I.2.1.3. Stade canaliculaire (16 à 25 SA)**

Le troisième stade est le stade canaliculaire. Durant ce stade, les voies aériennes se prolongent en distalité (7 générations de la partie respiratoire) et complètent la naissance des futures régions respiratoires capables d'échanges gazeux initiés dans le stade pseudo-glandulaire (acinus). Ce stade est surtout marqué par la différenciation de l'épithélium respiratoire à la périphérie en pneumocytes de type I et II. Le pneumocyte de type I, associé au réarrangement des capillaires du mésenchyme, est responsable de la barrière air-sang. Ils sont issus des pneumocytes de type II cubiques qui deviennent pavimenteux. Les pneumocytes de type II sécrètent, quant à eux, le surfactant responsable de la future ouverture alvéolaire. Ces étapes marquent le début de la viabilité à la vie extra-utérine (22 à 24<sup>ème</sup> SA).

Le surfactant pulmonaire est un complexe protéo-lipidique qui joue un rôle tensioactif en prévention du collapsus des alvéoles respiratoires lors de l'expiration. Il est composé à

80% de phospholipides, 10% de lipides neutres et 10% de protéines A (SP-A), B (SP-B), C (SP-C) et D (SP-D) (*Haagsman and Diemel, 2001; Perez-Gil and Weaver, 2010*).

#### I.2.1.4. **Stade sacculaire (25 à 36 SA)**

Le quatrième stade est le stade sacculaire qui se caractérise par un affinement des parois alvéolaires et une maturation de la structure capillaire permettant de meilleurs échanges gazeux. Ce stade correspond à l'état de maturation pulmonaire en cas de naissance prématurée. Les espaces périphériques sont toujours très élargis. Les saccules sont séparés les uns des autres par des septa encore épais et avec de nombreuses connexions vasculaires. L'interstitium est très cellulaire et son contenu en élastine et en collagène est encore faible.

Le dépôt d'élastine par les myofibroblastes est régulé principalement par l'expression épithéliale du facteur de croissance dérivé des plaquettes A *pgdf-a* (platelet-derived growth factor) et de son récepteur *pgdfr-a* par les myofibroblastes (*Buch et al., 1994*). L'initiation et la localisation de ce processus sont régulées par la voie Shh et par l'acide rétinoïque (*Kim and Vu, 2006*). Les voies de signalisation de FGF-10, du facteur de croissance tumoral- TGF- (*Tumor growth factor*), de BMP-4, et Wnt sont également impliquées dans l'arborisation au stade sacculaire (*Alejandre-Alcazar et al., 2008*). VEGF-A est exprimé dans les cellules épithéliales distales et joue un rôle dans la vasculogénèse (*Akeson et al., 2005*).

#### I.2.1.5. **Stade alvéolaire (36 SA à 2 ans)**

Et enfin, le cinquième et dernier stade est le stade alvéolaire où l'épithélium et l'interstitium s'affinent à leur tour grâce à un dépôt plus important d'élastine et de métalloprotéases. La vascularisation des parois alvéolaires se réduit à un capillaire unique.

C'est au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre que la capacité pulmonaire totale augmente rapidement parallèlement à l'affinement des parois alvéolaires et contribue à l'augmentation de la

surface des échanges gazeux. Le développement se poursuit bien au-delà puisque que 80% des alvéoles se forment entre la naissance et l'âge de deux ans, pour atteindre jusqu'à 300 millions d'alvéoles définitives.

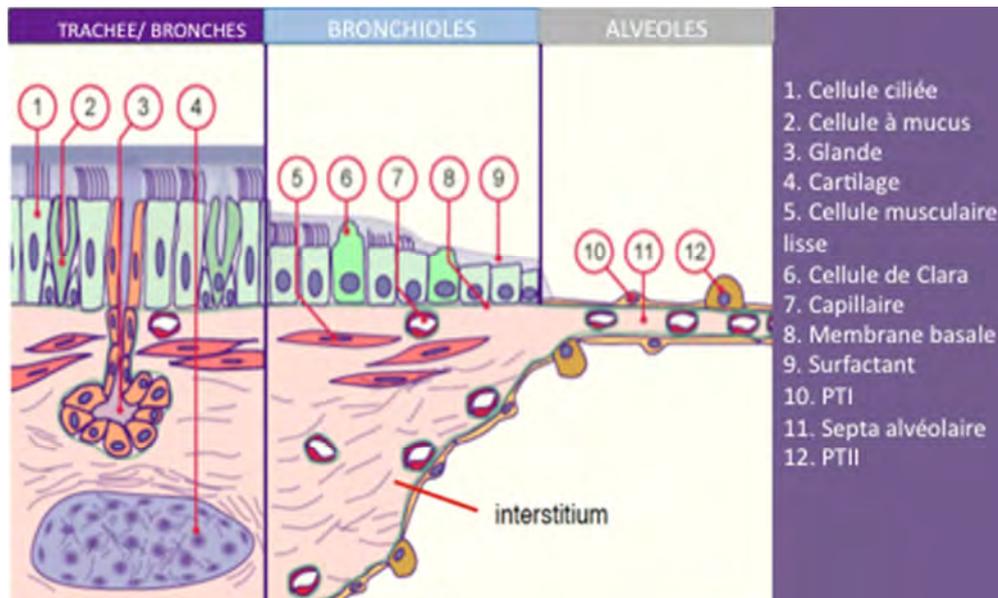


Figure 2 : histologie d'un poumon mature, d'après Ortho, M. Le développement pulmonaire, 2011

#### I.2.1.6. Glucocorticoïdes

Durant la gestation, les glucocorticoïdes produits par les surrénales maternelles et fœtales sont reconnus pour être impliqués dans de nombreux processus de développement organique, incluant le poumon<sup>7</sup>. L'accélération de la maturation pulmonaire dans les dernières semaines de grossesse est associée à l'augmentation de la production du cortisol. Elle se fait parallèlement à une augmentation d'expression de son récepteur GR (glucocorticoid receptor). L'administration de glucocorticoïde exogène durant la phase de septation inhibe la formation des alvéoles et diminue le taux de synthèse de l'ADN. Les effets sur l'interstitium et les vaisseaux suggèrent un rôle dans la terminaison de la septation, dans l'initiation de l'amincissement rapide des parois interalvéolaires et dans la maturation microvasculaire<sup>7</sup>. L'administration de corticoïde anténatale permet donc une maturation alvéolaire plus rapide mais un nombre d'alvéoles plus faible à moyen et long terme.

### **1.2.2. Historique de la physiopathologie de la DBP**

In utero, la maturation pulmonaire se déroule dans un univers hypoxique physiologique avec une Fraction Inspirée en Oxygène (FiO<sub>2</sub>) inférieure à 10%. La transition vers l'environnement atmosphérique est une agression hyperoxique qui, associée aux pressions positives de la ventilation mécanique, est responsable de la DBP.

Historiquement, il s'agit de lésions anatomopathologiques touchant les bronches en développement et provoquant une inflammation sévère, la formation d'œdème pulmonaire, une fibrose péri-bronchiale, une hyperplasie des fibres musculaires lisses, une métaplasie de l'épithélium aérien et une croissance vasculaire anormale. La DBP était définie comme la persistance de symptômes respiratoires avec anomalies radiologiques requérant une oxygénothérapie chez un nouveau-né au-delà de 28 jours de vie<sup>5</sup>.

Cette définition a évolué avec les nouvelles techniques de prise en charge des enfants prématurés : la ventilation non invasive en pression positive (*CPAP, Gregory, 1971*), les techniques de ventilation invasives moins agressives, la corticothérapie anténatale (*Liggins, 1972*), l'administration de surfactant pulmonaire (*Fujiwara, 1980*) et les soins de développement (*Heidelise 1982*). Ces avancées médicales ont permis une limitation des séquelles des interventions sur les poumons des enfants prématurés. Mais surtout, elles ont permis une prise en charge d'enfants d'âge gestationnel de plus en plus en plus bas et donc de plus en plus immatures. C'est pourquoi on parle maintenant de « nouvelle dysplasie broncho-pulmonaire ».

Cette « nouvelle DBP » se caractérise par un arrêt de la croissance des alvéoles qui deviennent moins nombreuses et plus larges. Il existe également une diminution de la septation et de la vascularisation pulmonaire (tableau 1).

Le poumon dysplasique présente de nombreuses anomalies : réduction de la surface d'échange, compliance excessive et réduction du calibre des voies aériennes<sup>8</sup>.

«Ancienne» DBP	«Nouvelle» DBP
Fibrose interstitielle	Altérations épithéliales minimales
Hypertrophie du muscle lisse bronchique	Peu d'anomalies du muscle bronchique
Zones d'atélectase et d'hyperinflation	Lésions pulmonaires plus homogènes
Diminution de la surface alvéolaire	Alvéoles plus larges et moins nombreuses
Lésions vasculaires hypertensives	Vascularisation pulmonaire anormale

*Tableau 1 : Différences histopathologiques entre ancienne et nouvelle DBP, Adapté de Hayes D et al, pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia, 2009*

Le développement d'une réponse inflammatoire dans les voies aériennes est constant au cours de la DBP. Son rôle délétère est prouvé expérimentalement chez le rat<sup>9</sup>. La réponse inflammatoire est caractérisée par un afflux de cellules inflammatoires dans les voies aériennes et par la libération de médiateurs pro-inflammatoires : interleukine 6, 8 ou 1 $\beta$  et élastase leucocytaire<sup>10</sup>, avec un déséquilibre entre oxydants et antioxydants. Cette inflammation est intense et prolongée.

### 1.2.3. Définition de la DBP

A partir de l'évolution de cette physiopathologie, le NICHD (National Institute of Child Health) et l'ORD (Office of Rare Diseases) ont défini la DBP comme la nécessité d'une oxygénothérapie pendant 28 jours de vie. La sévérité est estimée selon le support ventilatoire à 36 SA pour les enfants nés avant 32 SA et à 56 jours de vie pour les enfants nés après ce terme<sup>11</sup>. Cette définition est internationalement reconnue (tableau 2).

	Age gestationnel < 32 SAG	Age gestationnel ≥ 32 SAG
	O <sub>2</sub> pendant au minimum 28 jours de vie	
	<b>ET</b>	
<b>Légère</b>	Air ambiant à 36 SAG	Air ambiant à 56 jours de vie
<b>Modérée</b>	FiO <sub>2</sub> < 30% à 36 SAG	FiO <sub>2</sub> < 30% à 56 jours de vie
<b>Sévère</b>	FiO <sub>2</sub> > 30% ou support ventilatoire (CPAP) à 36 SAG	FiO <sub>2</sub> > 30% ou support ventilatoire (CPAP) à 56 jours de vie
<b>SAG : semaines d'âge gestationnel.</b>		

*Tableau 2 : définition de la DBP, d'après Job et al, 2001<sup>11</sup>*

Cette définition est exclusivement clinique et ne prend plus en compte d'éléments radiologiques.

#### **1.2.4. Devenir des enfants avec DBP**

A moyen-terme, les enfants avec DBP sont à plus haut risque de séquelles cardio-respiratoires<sup>12</sup>. Les signes fonctionnels respiratoires sont majorés dans les premières années de vie avec une plus grande vulnérabilité vis-vis des infections notamment par le Virus Respiratoire Syncytial (VRS). Il existe également un plus fort taux de ré-hospitalisation et un risque plus élevé de mortalité<sup>12</sup>.

A long-terme, ces enfants sont plus à risque de développer des complications telles que l'hypertension artérielle, l'asthme, la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), la diminution de la diffusion membranaire (DLCO) ou la diminution de la fonction ventilatoire. Ces complications peuvent conduire vers une insuffisance respiratoire chronique<sup>12</sup>.

## **I.3. Epipage 2**

### **I.3.1. Antériorité**

La première étude EPIPAGE (Étude Épidémiologique sur les Petits Âges Gestationnels) a inclus des enfants nés entre 22 et 32 SA dans 9 régions françaises au cours de l'année 1997<sup>13</sup>. Cette étude a recensé 772 enfants mort-nés et 2901 enfants nés vivants avec une mortalité hospitalière estimée à 15%. Les complications neurologiques étaient composées de 26% d'hémorragies cérébrales et 21% de lésions de la substance blanche. Un handicap neurologique était présent chez 40% de ces enfants à l'âge de 5 ans, dont 9% étaient atteints de paralysie cérébrale<sup>14</sup>. La paralysie cérébrale étant un terme général désignant des troubles du développement du mouvement et de la posture, responsables de limitations d'activité, causés par des atteintes non progressives survenues lors du développement du cerveau chez le fœtus ou le nourrisson, au niveau du motoneurone supérieur<sup>15</sup>.

La fréquence de survenue de DBP dans cette étude est peu interprétable à l'heure actuelle, la définition ayant évolué depuis.

Ces données varient entre les études selon l'époque ou le pays où elles sont réalisées. On peut prendre l'exemple des études suivantes :

- EPICURE : cohorte anglaise d'enfants âgés entre 22 et 26 SA qui ont été inclus sur deux périodes de temps distinctes, avec 36% de survivants à terme en 1994 et 47% en 2005<sup>16</sup>.
- EPIBEL : cohorte ayant inclus 525 enfants de moins de 26 SA dans 19 centres de néonatalogie belges, en 1999<sup>17</sup>. Parmi ces enfants, 322 (61%) étaient nés vivants dont 54% survécurent à terme. 63% de ces enfants avaient au moins une comorbidité sévère.
- Une étude norvégienne, en 2000, a inclus 636 enfants né entre 22 et 27 SA et avec un poids compris entre 500 et 999g<sup>18</sup>. Parmi ces enfants, 27% étaient mort-nés ou décédés en salle de naissance, 14% étaient décédés dans les services de néonatalogie et 59% survécurent à terme.

Comme nous l'avons vu précédemment, la population d'enfants pris en charge et les pratiques médicales ont beaucoup évolué au cours des dernières années. Ces avancées

permettent une évolution positive de ces données de mortalité et de morbidité. Par exemple, l'étude MOSAIC, en 2003, composée d'enfants prématurés nés à Paris entre 24 et 31 SA<sup>3</sup>, a montré une augmentation de 12% du nombre d'enfants nés vivants par rapport à la cohorte Epipage, réalisée 6 ans plus tôt. Elle a également montré une augmentation de 20% du nombre de survivants à terme. D'où l'intérêt d'étudier une nouvelle cohorte nationale.

### **I.3.2. Description de l'étude Epipage 2**

EPIPAGE 2 est une étude de cohorte prospective nationale de suivi d'enfants nés prématurés entre 22 et 34 SA dans 25 régions françaises en 2011<sup>4</sup>. Cette population a été classée en deux groupes : les très grands prématurés nés entre 22 et 31 SA et les prématurés modérés nés entre 32 et 34 SA.

Différentes données concernant la grossesse, l'accouchement, les événements néonataux et l'évolution des enfants à 1, 2, 5, 8 et 12 ans ont été recueillies. Les données anténatales et néonatales ont concerné 6696 enfants. Parmi les 4467 enfants vivants à la sortie de l'hospitalisation, 4290 ont été inclus pour le suivi<sup>19</sup>.

Les objectifs principaux de cette cohorte étaient d'évaluer les pratiques des différentes maternités et unités de néonatalogie françaises et d'évaluer la mortalité et la morbidité chez cette population d'enfants vulnérables, notamment comparativement à la cohorte EPIPAGE 1 de 1997<sup>4</sup>.

## **I.4. Contexte**

Dans l'ex région Midi-Pyrénées, il n'existe qu'un seul centre de néonatalogie de type 3 accueillant les enfants très grands prématurés : il est situé à l'hôpital des enfants du CHU de Purpan à Toulouse. Trois autres centres sont de type 2b : la clinique Ambroise Paré à Toulouse, le centre hospitalier de Rodez et celui de Tarbes. La nouvelle région Occitanie est également pourvue des centres de type 3 situés à Montpellier, Nîmes et Perpignan.

Avant 2017, tous les enfants prématurés nécessitant une ventilation invasive étaient hospitalisés initialement dans l'unité de réanimation polyvalente, seule unité disposant des capacités techniques d'accueil adéquates. Ces enfants étaient secondairement transférés dans le service de néonatalogie après extubation et lorsque que leur stabilité respiratoire était établie.

Dans le cadre d'un projet de réorganisation des soins critiques de néonatalogie sur le CHU de Toulouse visant à individualiser la réanimation néonatale de la réanimation pédiatrique, une nouvelle unité de réanimation a été ouverte. La première étape de ce projet a ainsi consisté en l'ouverture de 4 lits de réanimation néonatale en mars 2017 au sein du service de néonatalogie. Dès lors, certains des enfants nécessitant des soins de réanimation néonatale ont pu être hospitalisés d'emblée dans le service de néonatalogie. Cela permet désormais une limitation du nombre de transferts intra-hospitaliers et une limitation de la déstabilisation de ces enfants vulnérables qui en découlait. Cela permet également une simplification du parcours des familles au sein d'un même service et une continuité dans la prise en charge.

### **1.5. Organisation du service de néonatalogie toulousain**

Le service de néonatalogie de l'hôpital des enfants de Toulouse comprend 41 lits d'hospitalisation et sont répartis comme suit :

- 4 lits de réanimation néonatale pouvant accueillir des enfants nécessitant une ventilation invasive, ainsi que les nouveau-nés les plus fragiles notamment du fait de leur petit poids de naissance et/ou de leur faible âge gestationnel.
- 21 lits de soins intensifs accueillant des enfants avec un support ventilatoire non invasif de type CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) ou lunettes nasales à haut débit (LHD), ainsi que les enfants nécessitant un support perfusionnel par cathéter central.
- 16 lits de soins standards accueillant des enfants bénéficiant d'un support ventilatoire par lunette à oxygène simple ou en ventilation spontanée. Parmi ces lits, 6 sont des chambres parents-enfants permettant une prise en charge des enfants auprès de leurs parents.

L'architecture du service ne permet pas que les enfants bénéficient d'une chambre individuelle, sauf pour les chambres parents-enfants. Les enfants sont en effet au nombre de 4 par chambre lorsqu'ils sont pris en charge en unités de réanimation ou de soins intensifs, puis 5 en unités de soins standards. Il existe également une grande chambre de 9 lits de soins intensifs.

L'assistance ventilatoire est assurée par un respirateur VN 500® (Dräger®) pour les enfants intubés. Les dispositifs de ventilation non invasive sont composés par des Infant flow® (TSC Sebac®) avec interface CPAP par masque ou canules nasales et LHD. L'enfant peut ensuite bénéficier d'une oxygénothérapie nasale aux lunettes ou être en ventilation spontanée en air ambiant.

Les images d'illustration sont issues des sites marchands Dräger® et TCH Sebac®.



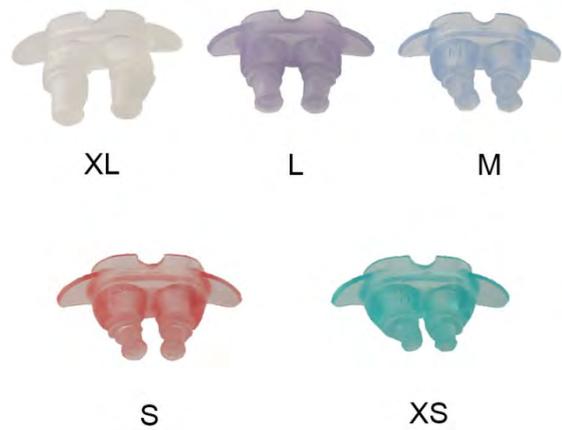
**Respirateur VN 500®**



**Infant Flow®**



CPAP avec interface masque nasal



CPAP avec interface canule nasale



**Lunettes à oxygène**



**LHD**

En réanimation néonatale, une infirmière est responsable des soins de deux enfants. Ils sont au nombre de trois pour les soins intensifs de néonatalogie. Enfin, pour les soins standards, une infirmière et une auxiliaire de puériculture prennent en charge ensemble 6 à 10 enfants.

### **I.6. Objectif**

L'objectif de notre travail était d'évaluer nos pratiques dans la prise en charge d'enfants très grands et extrêmes prématurés, mais également l'évolution à court et moyen terme de ces enfants au sein de notre unité en les comparant à la population EPIPAGE 2.

Pour répondre à cet objectif, nous avons pris l'exemple de l'évolution vers la DBP qui est la complication la plus fréquente chez cette population d'enfants vulnérable. Nous avons donc relevé les caractéristiques associées et les différences de prise en charge entre les enfants ayant évolués vers la DBP et les autres.

## II. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Nous avons réalisé une étude de cohorte observationnelle, monocentrique et rétrospective au sein du service de néonatalogie du CHU de Toulouse.

### II.1. Définition des cas

#### II.1.1. Critères d'inclusion

Les dossiers des nouveau-nés inclus ont été recensés de façon rétrospective à partir des informations fournies par le Département d'Information Médicale (DIM), correspondant au codage des hospitalisations de la nouvelle unité de réanimation néonatale.

Le recueil de données s'est intéressé aux enfants nés entre le 1<sup>er</sup> Mars 2017, date d'ouverture de l'unité, et le 31 Août 2018.

Les critères d'hospitalisation dans cette unité concernaient les nouveau-nés avec :

- Un âge gestationnel de naissance de moins de 31 SA.
- Un poids de naissance de moins de 1200g.
- Une ventilation Invasive.
- Une ventilation non invasive de type CPAP ou LHD avec une FiO<sub>2</sub> supérieure à 30% avant 8 jours de vie.
- Une ventilation non invasive CPAP ou LHD avec une FiO<sub>2</sub> supérieure à 40% après 8 jours de vie.
- Une instabilité clinique sévère.

#### II.1.2. Critères de non inclusion

A partir de cette liste d'enfants, nous n'avons pas inclus les nouveau-nés :

- Nés dans une autre maternité que la maternité du CHU de Toulouse Paule de Viguier (naissance dite « outborn »).
- Nés après l'âge gestationnel de 32 SA.

- Dont la première période d'hospitalisation n'était pas le service de néonatalogie (service de réanimation polyvalente).

## **II.2. Mode de recueil de données**

Les données ont été collectées de façon rétrospective par analyse des courriers d'hospitalisation de néonatalogie, ou de l'hôpital périphérique si un transfert avait eu lieu secondairement, des données recueillies via le réseau P'tit MIP et du dossier médical de néonatalogie.

Les données maternelles ont été recueillies par analyse des courriers obstétricales, du dossier d'hospitalisation du service des grossesses pathologiques et du dossier de l'accouchement.

## **II.3. Réseau P'tit MIP**

Le réseau P'tit Mip est un réseau régional de suivi d'enfants vulnérables.

Ce réseau de l'ex-région Midi Pyrénées a été fondé en 2007 pour suivre, accompagner et prendre en charge les enfants nés à terme ou prématurés, ayant présenté des complications périnatales ou de faible poids de naissance.

Depuis 2013, le réseau P'tit Mip a en charge la mise en place d'un parcours coordonné et d'aide à l'organisation du dépistage des troubles spécifiques des apprentissages. Il est constitué de professionnels de la petite enfance et de professionnels du dépistage des troubles des apprentissages : médecins (pédiatres libéraux ou hospitaliers, médecins de PMI (protection maternelle et infantile), médecins de CAMSP (Centre d'action médico-sociale précoce) et d'autres institutions, pédopsychiatres de CMP (Centre Médico-psychologique), CMPP (Centre Médico-Psycho-Pédagogique)); professionnels paramédicaux libéraux ou institutionnels (kinésithérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes,...) et psychologues.

Leur rôle est d'assurer le suivi des enfants inclus dans le réseau, à des dates régulières, selon des protocoles précis. Les professionnels s'assurent de la bonne réalisation des consultations et de l'adhésion des enfants et de leurs parents aux prises en charges

rééducatives qui leurs ont été proposées. Ils accompagnent et soutiennent les parents et les aident à découvrir les compétences de leur enfant.

Ce réseau de suivi des enfants vulnérables permet de soutenir le développement et de dépister précocement les éventuelles difficultés, afin d'optimiser la prise en charge de l'enfant et de réunir le maximum de conditions pour améliorer le devenir neuro-développemental, familial, social et scolaire de l'enfant.

(<http://www.ptitmip.fr/>).

## **II.4. Critère de jugement principal**

Notre critère de jugement principal était l'évolution vers la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) définie, selon les critères du NICHD, par la nécessité de 28 jours d'oxygénothérapie. La sévérité a été évaluée à 36 SA : elle a été caractérisée comme mineure en cas de ventilation spontanée en air ambiant, modérée si nécessité d'oxygénothérapie inférieure à 0,3 L/min et sévère si nécessité d'un support ventilatoire en pression positive (CPAP ou LHD) ou d'oxygénothérapie supérieure à 0,3 L/min<sup>20</sup>.

## **II.5. Données recueillies**

### **II.5.1. Caractéristiques de la population**

Nous avons d'abord recueilli les caractéristiques propres à chaque enfant, à savoir :

- Le sexe.
- L'âge gestationnel : en semaines d'aménorrhée, défini sur la première échographie (échographie de datation) ou, à défaut, par la date des dernières règles.
- Le poids de naissance (PN).
- Le percentile restrictif du poids de naissance, qui est un élément de comparaison du poids de l'enfant avec celui de la population générale de même âge gestationnel en tenant compte également des données de la grossesse et de l'auxologie maternelle.

Les courbes de référence utilisées étaient les courbes de croissance AUDIPOG<sup>®</sup>.

Puis nous avons collecté les données issues de la grossesse :

- La parité.
- Le recours à une Assistance Médicale à la Procréation (AMP).
- L'existence d'un diabète maternel : insuliné ou nécessitant un régime alimentaire seul.
- La prise de toxique pendant la grossesse : tabac, alcool ou drogue.
- L'existence d'un emploi maternel, reflet du contexte social.

La durée de rupture des membranes a également été colligée. Tout comme la cause de la prématurité qui a été définie comme :

- Spontanée si menace d'accouchement prématuré (MAP) ou rupture prématurée des membranes (RPM).
- Maternelle en cas de pathologie de la mère nécessitant un sauvetage de celle-ci en interrompant la grossesse et faisant donc naître l'enfant prématurément.
- Fœtale en cas de troubles du rythme cardio-fœtale, hématome rétro-placentaire ou suspicion de chorioamniotite.
- Combinée en cas de causes fœtales et maternelles associées.

Et enfin nous avons noté l'état de l'enfant à la naissance en utilisant les deux principales données qu'ont été :

- Son adaptation à la vie extra-utérine avec le score d'Apgar.
- L'asphyxie per-partum avec les valeurs biologiques au cordon (pH artériel, pH veineux et lactates).

### **II.5.2. Prise en charge**

Nous avons analysé la prise en charge anténatale par le recours à :

- Une corticothérapie maternelle, qui a été définie par l'utilisation d'au moins une dose de bétaméthasone. Compte tenu de la participation de notre centre à l'étude BETADOSE, le recours à deux doses n'a pas pu être évalué.

Cette étude visant à comparer l'efficacité et la tolérance de l'administration d'une dose de corticothérapie anténatale versus deux doses.

- Une administration maternelle de sulfate de magnésium.
- Une césarienne ou une naissance par voie basse.

Puis la prise en charge respiratoire a été étudiée avec les données concernant :

- Les intubations.
- Les administrations de surfactant (Curosurf®).
- Les différents modes ventilatoires, notamment la ventilation par Oscillations à Haute Fréquence (OHF), et leur durée.
- L'utilisation d'une corticothérapie post-natale avec administration systémique (bethamétasone ou Hémissuccinate d'hydrocortisone) ou inhalée (budésonide).
- L'utilisation de doxapram.

L'allaitement à terme a été décrit en artificiel, maternel strict ou mixte.

Ensuite, les complications infectieuses ont été examinées avec séparation en :

- Précoces, composées :
  - De la chorioamniotite, confirmée par l'examen anatomopathologique du placenta.
  - Des sepsis précoces, soit avant 3 jours de vie. Elles étaient soit certaines (hémoculture positive), probables (augmentation de la CRP seule sans hémoculture positive), absentes mais avec colonisation (prélèvements périphériques gastrique ou du conduit auditif externe positifs sans décalage de la CRP ni hémoculture positive) ou encore absentes (hémocultures, prélèvements périphériques stériles et aucun décalage de la CRP) <sup>21,22</sup>.
  - De la nécessité d'une Antibiothérapie (ATB) initiale et ses modalités.
- Tardives, après 3 jours de vie<sup>23</sup>, qui ont été séparées comme suit en :
  - Sepsis bactérien : hémocultures positives ou réalisation de plus de 7 jours d'une antibiothérapie.
  - Sepsis viral confirmé sur un prélèvement de selle ou un prélèvement nasal.
  - Sepsis mycologique : traitement prolongé par fluconazole.

Par la suite, nous avons extrait les données concernant les soins de développement avec :

- L'âge du premier peau à peau de l'enfant avec un de ses parents.
- Le suivi NIDCAP® (Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program). Il s'agit d'un programme de soin, qui repose sur l'évaluation comportementale individuelle de l'enfant prématuré. Cette approche permet une adaptation de l'environnement et des soins aux compétences et aux vulnérabilités de l'enfant prématuré, en intégrant les parents comme acteurs essentiels.

Les données hémodynamiques ont également été recueillies dont :

- Les Canaux Artériels Persistants (CAP) :
  - Le dépistage précoce et le nombre d'échocardiographies trans-thoracique (ETT) durant l'hospitalisation complète.
  - Le traitement de ce canal.
  - Son évolution à 1 mois de vie et à terme.
- La présence d'une hypotension dans les 72 premières heures de vie qui a été définie comme une pression artérielle moyenne inférieure à l'âge gestationnel sur deux valeurs consécutives<sup>24</sup>.

Nous avons relevé la prise en charge alimentaire selon :

- L'âge de la première alimentation entérale en heures de vie.
- L'Alimentation Entérale Complète (AEC) correspondant à l'âge d'arrêt de l'alimentation parentérale. Les enfants ayant bénéficié d'un apport intraveineux pour d'autres raisons que le besoin nutritionnel ont été considérés en AEC. Elle a été exprimée en jours de vie et en âge gestationnel corrigé (en semaines d'aménorrhée + jours).
- L'âge à l'acquisition d'une autonomie alimentaire ou « Tétées Complètes » (TTC) : alimentation orale exclusive sans recours à une alimentation entérale par l'utilisation d'une sonde nasogastrique ou d'une gastrostomie.
- Les apports parentéraux quotidiens moyens durant les 7 premiers jours de vie : associant tous les apports intraveineux qu'ont été l'alimentation, les traitements par voie intraveineuse à la seringue électrique (ou IVSE), les remplissages et les transfusions.

- Les apports entéraux quotidiens moyens durant les 7 premiers jours de vie.
- Le pourcentage de perte de poids initial, dans les jours suivant la naissance.
- L'âge à la reprise du poids de naissance en jours de vie.
- La croissance pondérale quotidienne moyenne durant l'hospitalisation en grammes par jour et la croissance pondérale relative rapportée au poids de naissance en grammes par kilogramme et par jour.

Enfin, nous avons enregistré les informations relatives aux voies d'abords :

- Les cathéters veineux ombilicaux (KTVO) et cathéters épicutanéocaves (KTECC).
- Leur position : centrale si en regard d'une veine cave sur la radiographie de thorax. Sinon, ils ont été considérés comme en position périphérique.
- La durée de leur utilisation.

### II.5.3. Devenir

L'évolution ainsi que les complications de ces enfants ont également été étudiées.

Les complications digestives ont été définies selon le score de Bell modifié<sup>25</sup> en :

- Entéropathie si le grade était évalué Ia ou Ib, soit correspondant à un enfant qui avait présenté des signes cliniques d'inconfort digestif mais sans anomalie radiologique associée.
- Entérocolite Ulcéro Nécrosante (ECUN) si le grade était supérieur ou égal à IIa, correspondant aux ECUN prouvées de cette classification.

Puis, nous avons relevé les complications liées aux voies d'abord<sup>26</sup> telles que:

- Les sepsis : si un sepsis tardif était diagnostiqué avec un germe compatible à une porte d'entrée cutanée, le plus fréquent étant le staphylocoque.
- Les diffusions : épanchement péricardique, pleural ou ascite.
- Les thromboses, avec diagnostic confirmé à l'échographie.
- D'autres complications de cathéter, plus exceptionnelles et non classifiables.

L'évolution neurologique radiologique avait ensuite été appréciée par la réalisation d'échographies transfontanellaires (ETF). Elles avaient recherché des hémorragies intraventriculaires (HIV) classées en quatre grades selon Papile<sup>27</sup>, des leucomalacies périventriculaires (LMPV), des ventriculomégalies, des hyperéchogénicités et d'autres atteintes particulièrement sévères, non classifiables, mais associées dans la littérature à un pronostic neurologique péjoratif.

Ces atteintes ont ensuite été classées selon leur gravité :

- Mineures en cas d'HIV 1 ou 2, de ventriculomégalies ou d'hyperéchogénicité n'ayant pas évolué vers une LMPV ou vers une cavitation.
- Sévères si présence d'une HIV 3 ou 4, LMPV ou d'une autre atteinte sévère.

Les examens cliniques réalisés à terme, à l'occasion du P'tit MIP, entre 37 et 41 SA, ont permis de classer les atteintes neurologiques cliniques de l'enfant en examen normal ou avec des atteintes mineures, modérées ou sévères.

La rétinopathie du prématuré (ROP) avait été évaluée sur un examen du fond d'œil et classée ensuite selon la classification internationale<sup>28</sup>.

Nous avons recueilli le mode de sortie, notamment le recours à une hospitalisation à domicile (HAD), ainsi que l'âge et le poids de l'enfant le jour de sa sortie.

Enfin, nous avons considéré qu'un enfant avait présenté une complication néonatale sévère au moment de la sortie d'hospitalisation s'il avait au moins eu l'une des complications suivantes : une DBP sévère, une ROP sévère, une atteinte neurologique radiologique sévère à au moins une ETF, ou une ECUN<sup>4</sup>.

## II.6. **Analyses statistiques**

Comme bien souvent dans les cohortes d'enfants prématurés, notre population comporte des enfants issus de grossesses dites « simples » ou « uniques » (ces enfants sont appelés des singletons) et des enfants issus de grossesses multiples (jumeaux, triplés et quadruplés). Or, les enfants issus d'une même grossesse présentent une ressemblance génétique non négligeable et ils partagent également les mêmes expositions durant la

grossesse<sup>29</sup>. Les variables mesurées sur des jumeaux, triplés ou quadruplés sont donc corrélées et il est important de prendre en compte cette non-indépendance des données concernant les grossesses multiples. C'est pourquoi, dans nos analyses, nous avons pris en considération le fait que notre population comportait des clusters représentés par les mères.

Pour les variables qualitatives, nous avons effectué un test du Chi<sup>2</sup> de Pearson lorsque les conditions d'application étaient respectées (lorsque tous les effectifs théoriques étaient supérieurs ou égaux à 5). Lorsque ces conditions n'étaient pas respectées, nous avons alors réalisé un test exact de Fisher.

Pour les variables quantitatives, nous avons effectué un test comparaison de moyennes de Wald ajusté, lorsque les variances étaient homogènes et que la distribution de chaque variable étudiée suivait une loi normale. Quand ces conditions d'applications n'étaient pas respectées, nous avons réalisé un test non paramétrique de Mann-Whitney.

Nous avons ensuite réalisé des analyses comparatives multivariées afin d'étudier la relation entre nos différents critères recueillis et la DBP en tenant compte de potentielles variables de confusion. Nous avons réalisé une procédure pas à pas descendante en introduisant initialement dans le modèle toutes les éventuelles variables de confusion. Au cours de la procédure pas à pas descendante, nous avons retiré progressivement du modèle les variables non significatives au seuil de 5%. Pour les variables qualitatives, un modèle de régression de Poisson a été utilisé lorsque la fréquence de l'évènement dans notre population était inférieure à 5%, sinon nous avons réalisé un modèle de régression logistique. Pour les variables quantitatives, nous avons utilisé des modèles de régression linéaire.

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA© version 11. Les différences observées avec une p-value inférieure à 0,05 étaient considérées comme étant statistiquement significatives.

## II.7. **Éthique**

L'ensemble des données a été anonymisé.

L'étude étant rétrospective, hors loi Jardé, l'avis d'un comité de protection des personnes n'a pas été nécessaire.

Pour chaque enfant prématuré inclus dans le réseau P'tit MIP, un consentement avait été recueilli auprès des parents concernant l'utilisation des données du réseau. Tous les enfants inclus dans notre cohorte étaient également inclus dans ce réseau.

### III. RESULTATS

#### III.1. Sélection de la population

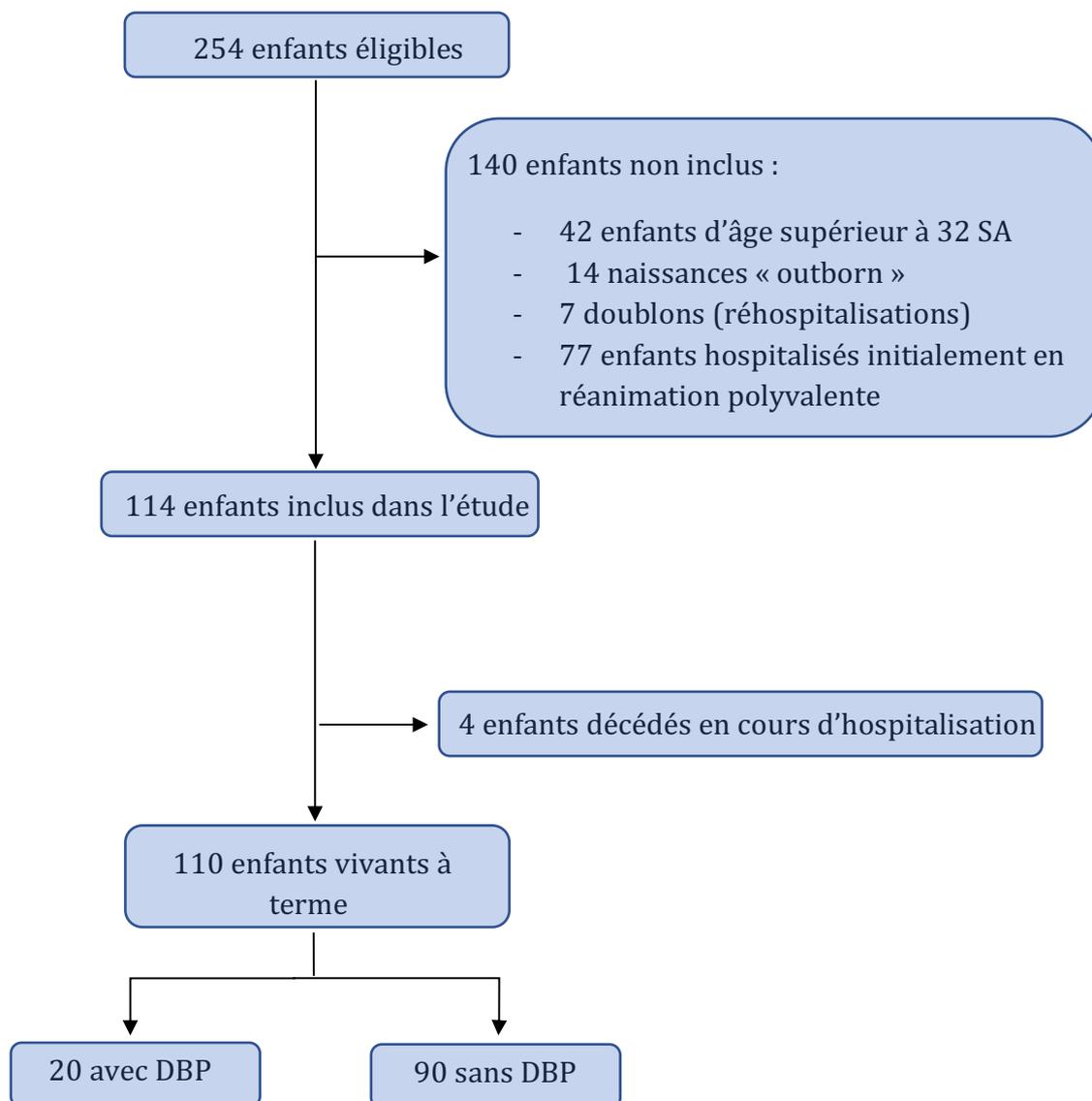


Figure 3 : flow chart de l'étude

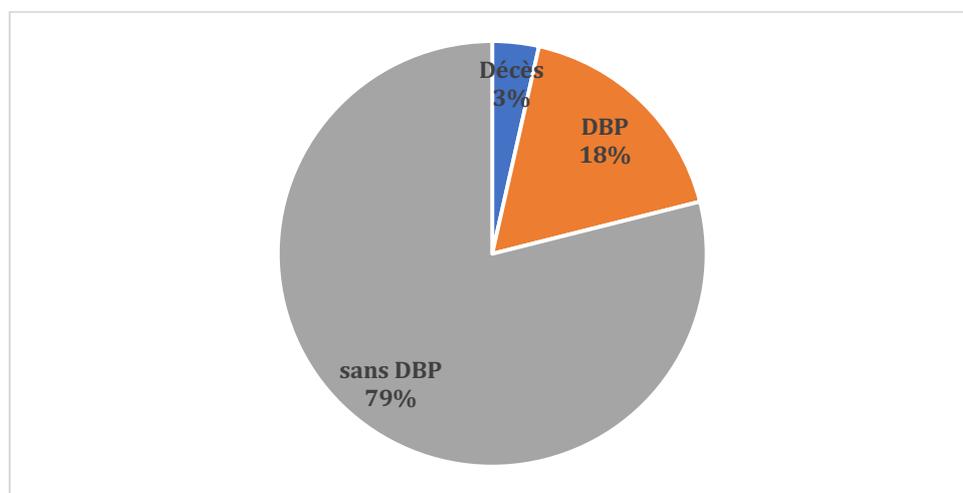
Au total, durant cette période, 254 séjours d'enfants hospitalisés dans le service ont été recensés. Quarante-deux enfants avaient un âge gestationnel supérieur à 32 SA. Quatorze enfants étaient nés dans une maternité autre que la maternité Paule de Viguier. Sept séjours concernaient des réhospitalisations en unité de réanimation d'enfants transférés

initialement en unité de soins intensifs et dont l'état clinique s'était dégradé secondairement. Et enfin, 77 enfants étaient hospitalisés à la naissance dans le service de réanimation polyvalente du CHU de Toulouse.

Au total, 114 enfants ont donc été inclus dans l'étude. Peu de données étaient manquantes, sauf pour un enfant dont le dossier médical avait été perdu.

Quatre enfants sur les 114 étaient décédés (3,5%). Un enfant était né à 24 SA, deux étaient nés à 26 SA et le dernier à 30 SA. Nous avons noté deux décisions de limitation de la prise en charge après réunion de concertation pluridisciplinaire : le premier suite à une HIV 4 et le deuxième chez un enfant qui présentait une HIV 3 associée à une hémorragie pulmonaire massive avec échec de ventilation. Un autre était décédé d'un choc septique à staphylocoque doré. Le dernier était décédé suite à une défaillance multi viscérale possiblement secondaire à un sepsis mais non documenté.

Parmi les enfants vivants à terme, 20 avaient développé une DBP et 90 avaient eu une bonne évolution respiratoire, sans DBP (figure 4).



*Figure 3 : évolution vers la DBP*

## III.2. Population et prise en charge

### III.2.1. Caractéristiques de la population

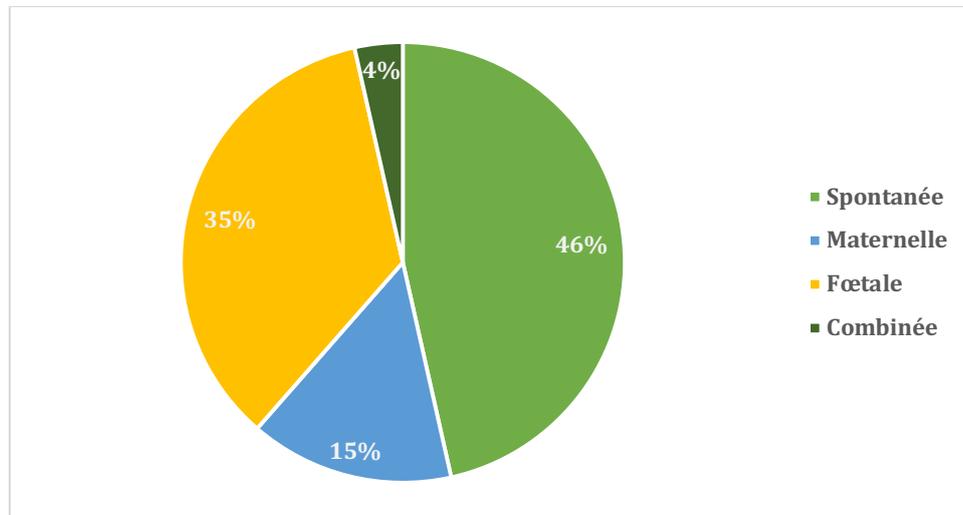
La population était composée de 65 garçons et 49 filles, soit un sexe ratio de 1,3. L'âge gestationnel moyen était de 29,5 SA (écart type à 1,7) (tableau 3).

	24-25 SA (n=6)	26-27 SA (n=14)	28-29 SA (n=41)	30-31 SA (n=53)	Total (n=114)
<b>Caractéristiques de la grossesse</b>					
Primiparité	100%	50%	36,6%	35,8%	41,2%
Assistance médicale à la procréation (AMP)	17%	7%	7%	11%	9,6%
Grossesse gémellaire	0%	14%	29,3%	26,4%	24,5%
Diabète gestationnel	0%	14,3%	20%	20,8%	18,4%
Régime seul	0%	14,3%	10%	3,8%	7,1%
Insuliné	0%	0%	10%	17%	11,6%
Consommation tabagique	0%	14,3%	15%	22,6%	17,7%
Âge maternel <sup>1</sup>	31,5(3,8)	29,4(5,6)	31,4(5,2)	31,1(6,1)	31(5,7)
Emploi maternel	66,7%	50%	66,7%	68%	65%
Rupture des membranes :					
Membranes intactes	50%	21,4%	58,5%	47,2%	48,2%
<12h	50%	14,3%	12,2%	18,9%	17,5%
12-24h	0%	0%	4,9%	3,8%	3,5%
>24h	0%	64,3%	24,4%	30,2%	30,7%
Chorioamnionite	50%	57,1%	31,7%	17%	28,9%
Présentation :					
Céphalique	50%	42,9%	59,5%	56,6%	55,5%
Siege	50%	50%	35,1%	37,7%	39,1%
Transverse	0%	7,1%	5,4%	5,7%	5,5%
Césarienne	33,3%	50%	70,7%	69,8%	65,8%
<b>Cause de la prématurité</b>					
Spontanée	66,7%	64,3%	39%	45,2%	46,5%
Maternelle	33,3%	0%	19,5%	13,2%	14,9%
Fœtale	0%	35,7%	39%	35,8%	35,1%
Combinée	0%	0%	2,4%	5,7%	3,5%
<b>Caractéristiques des enfants</b>					
Sexe masculin	50%	43%	54%	64%	57%
Poids de naissance (g) <sup>1</sup>	648(42)	967(143)	1123(245)	1358(295)	1193(315)
Percentile restrictif <sup>1</sup>	31,6(13,6)	60,1(25,2)	45,1(37,7)	36(33,6)	42,3(35,6)
Apgar 1 min <sup>1</sup>	3,2(3,1)	5,3(2,5)	6,8(2,9)	6,9(2,9)	6,6(3)
Apgar 5 min <sup>1</sup>	5,5(2,4)	7,8(2)	8,2(2,3)	8,8(1,7)	8,3(2,2)
Lactates cordon (mmol/l) <sup>1</sup>	4,1(1,2)	3,4(1,4)	4,6(2,3)	5(2,4)	4,5(2)
pH artériel cordon <sup>1</sup>	7,21(0,03)	7,31(0,05)	7,25(0,11)	7,24(0,10)	7,25(0,10)
pH veineux cordon <sup>1</sup>	7,28(0,07)	7,33(0,11)	7,29(0,09)	7,3(0,09)	7,3(0,09)

<sup>1</sup>moyenne (écart type)

Tableau 3 : caractéristiques de la population

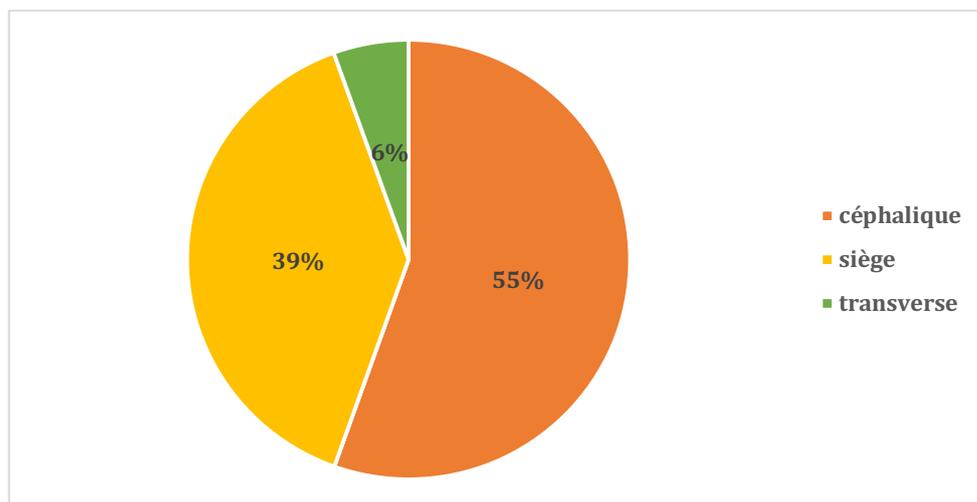
La cause de la prématurité était le plus souvent spontanée puis elle était d'origine fœtale (figure 5).



*Figure 4 : cause de la prématurité*

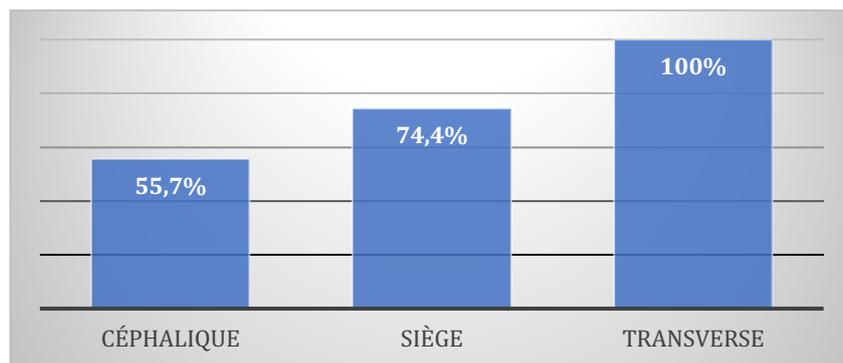
Cette répartition était uniforme entre les différents âges gestationnels, à l'exception des enfants nés extrêmes prématurés (24-25 SA) où la cause fœtale était inexistante.

La majorité des enfants avaient une présentation céphalique (figure 6).



*Figure 5 : présentation*

La réalisation d'une césarienne était influencée par la présentation de l'enfant, la voie basse ayant été privilégiée dans la mesure du possible lorsque les enfants étaient en présentation céphalique (figure 7).

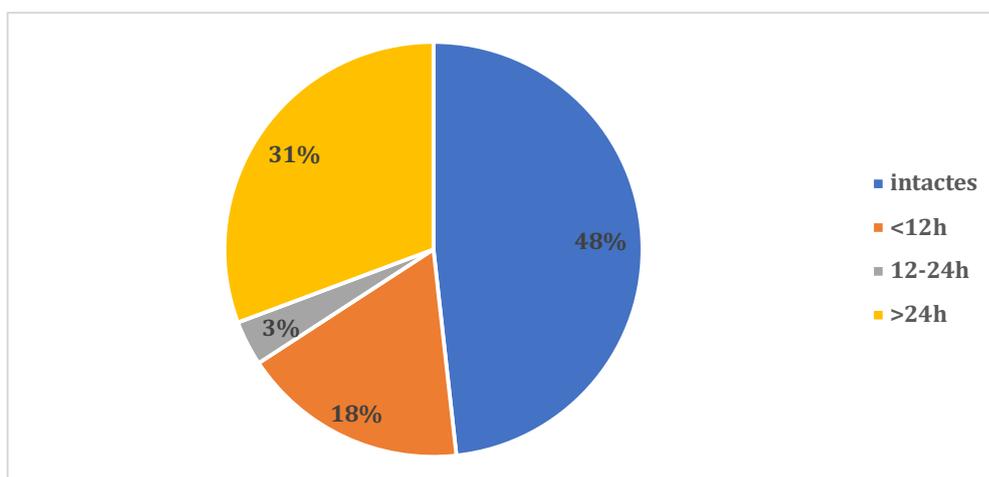


*Figure 6 : césarienne selon la présentation*

Une naissance par voie basse était également préférée pour les extrêmes âges gestationnels avec seulement 33% de césariennes pour les enfants nés à 24 et 25 SA, alors que ce taux était de 65,8% pour l'ensemble de la cohorte.

On remarque que ces enfants plus immatures s'étaient également moins bien adaptés avec un score d'Apgar moyen plus faible à 1 minute (3,2 vs 6,6) et 5 minutes (5,5 vs 7,5) et avaient des paramètres au cordon moins optimaux.

Une durée de rupture des membranes de plus de 12 heures avait concerné 34,2 % de notre population (figure 8).



*Figure 7 : durée de rupture des membranes*

Cette répartition était également différente pour les enfants nés extrêmes prématurés avec une durée de rupture des membranes systématiquement inférieure à 12 heures.

Aucune prise médicamenteuse toxique n'a été relevée dans notre cohorte. Une mère ayant une consommation tabagique durant la grossesse avait également consommé de la cocaïne.

### **III.2.2. Prise en charge hospitalière**

On constate que plus l'âge gestationnel de naissance était petit, plus la prise initiale était intensive et la prise en charge hospitalière était prolongée (tableau 4).

#### **III.2.2.1. Voies d'abord**

Un seul enfant avait nécessité deux cathéters veineux ombilicaux, pour cause d'occlusion du premier. Généralement, nous avons pour habitude de mettre en place un cathéter veineux ombilical chez les enfants pesant moins de 1500g. Il existe cependant une adaptation au cas par cas en fonction du poids exact (entre 1300 et 1500g), du terme et de l'état clinique de l'enfant à la naissance. Pour certains enfants, nous choisissons de poser une voie veineuse périphérique. Un élément à noter influençant ce choix est que la salle de naissance ne se situe pas dans le même bâtiment que la néonatalogie, nécessitant un transport, généralement via le SMUR pédiatrique.

Concernant les cathéters épicutanéocaves, 83% des enfants âgés de 24 à 25 SA avaient nécessité deux cathéters ou plus. Ils étaient 21,4% des enfants âgés de 26 à 27 SA, 7,3% de 28 à 29 SA et aucun de 30 à 31 SA.

#### **III.2.2.2. Antibiothérapie initiale**

La prescription d'antibiothérapie était réalisée plus facilement en cas de facteur de risque d'infection materno-foetale. Parmi les naissances dans un contexte de rupture de la poche des eaux de plus de 12 heures, 95% des enfants avaient bénéficié d'une antibiothérapie à la naissance. Ils étaient 96% parmi les naissances dans le contexte d'un accouchement spontané.

	24-25 SA (n=6)	26-27 SA (n=14)	28-29 SA (n=41)	30-31 SA (n=53)	Total (n=114)
<b>Anténatale</b>					
Corticothérapie maternelle	100 %	92,8 %	100 %	98,1 %	98,2 %
Sulfate de magnésium	100 %	78,6 %	87,8 %	75 %	81,4 %
<b>Respiratoire</b>					
Intubation	100 %	92,9 %	70,7 %	34 %	57,9 %
Minute de vie à l'intubation <sup>1</sup>	8 (5)	10 (5)	195 (491)	2838 (11218)	943 (6344)
Administration de surfactant	100 %	78,6 %	58,4 %	30,2 %	50 %
Minute de vie à l'administration du surfactant <sup>1</sup>	49 (5)	42 (5)	262 (491)	269 (11218)	202 (452)
2 <sup>ème</sup> dose de surfactant	66,7 %	7,1 %	12,2 %	3,8 %	10,5 %
Heure de vie à l'administration du 2eme surfactant <sup>1</sup>	27,8 (20,3)	13 (0)	12,4 (6,4)	14,5 (5,5)	18 (15,8)
Durée de ventilation initiale (h) <sup>1</sup>	335 (235)	73 (129)	38 (54)	15 (14)	59 (124)
Ventilation en OHF	100 %	23,1 %	20,7 %	16,7 %	27,2 %
Durée de ventilation totale (j) <sup>1</sup>	24,3 (10,5)	4,4 (6,8)	1,9 (2,5)	1,1 (2)	3,9 (8)
Corticothérapie inhalée	66,7 %	25 %	17,1 %	5,7 %	15,2 %
Corticothérapie systémique	100 %	14 %	4,8 %	1,9 %	9,6 %
Doxapram	66,7 %	28,6 %	4,8 %	1,9 %	9,6 %
<b>Hémodynamique</b>					
Transfusion	100 %	71,4 %	36,6 %	7,5 %	30,7 %
Hypotension lors des premières 72h	33,3 %	42,9 %	25 %	20,8 %	25,7 %
Remplissage	0 %	0 %	2,4 %	5,7 %	3,5 %
Inotrope	0 %	7,1 %	4,8 %	1,9 %	3,5 %
Réalisation d'une ETT précoce	100 %	100 %	92,5 %	39,6 %	69 %
Canal artériel (CA) ouvert à la 1ere ETT	100 %	78,6 %	56,1 %	7,5 %	38,6 %
Traitement médical	83,3 %	100 %	47,8 %	50 %	65,9 %
Persistance du CA à 1 mois de vie	80 %	33,3 %	12,2 %	0 %	11,8 %
Persistance du CA à terme	20 %	25 %	7,3 %	0 %	6,3 %
<b>Infectieuse</b>					
Antibiothérapie initiale	66,7 %	92,8 %	58,4 %	56,6 %	62,2 %
Bi-antibiothérapie	66,7 %	71,4 %	48,8 %	49,1 %	52,6 %
Tri-antibiothérapie	0 %	21,4 %	9,8 %	7,5 %	9,6 %
Durée totale d'antibiothérapie(j) <sup>1</sup>	20 (9,2)	8 (6,7)	4,2 (4,6)	2,2 (5,7)	4,5 (7)
<b>Prothèse</b>					
Cathéter veineux ombilicale (KTVO)	100 %	100 %	97,6 %	86,8 %	93 %
KTVO périphériques	50,0 %	14,3 %	24,4 %	47,8 %	34,5 %
Cathéter épicutanéocave (KTECC)	100 %	100 %	100 %	69,8 %	86 %
KTECC périphériques	14,3 %	23,5 %	9,1 %	14,0 %	13,6 %
Durée par KTECC (j) <sup>1</sup>	13,2 (5,9)	14,2 (7,3)	12,7 (8)	8,7 (7,6)	11,5 (9,7)
<b>Nutritionnel et digestive</b>					
Apport parentéral quotidien moyen durant la 1ère semaine de vie (ml/kg/j) <sup>1</sup>	127,1 (5)	114,8 (8,2)	105,8 (16,8)	79,5 (22,9)	95,3 (24,9)
Apport entérale quotidien moyen durant la 1ère semaine de vie (ml/kg/j) <sup>1</sup>	8,6 (4,5)	23,4 (11)	28,7 (17,3)	50,2 (20,7)	37,3 (22,4)
Apport totaux quotidien moyen durant la 1ère semaine de vie (ml/kg/j) <sup>1</sup>	135,7 (7,6)	138,2 (6,5)	134,5 (10,1)	129,6 (12,7)	132,6 (11,5)
Âge de début de l'alimentation (h) <sup>1</sup>	33,8 (23,4)	18,5 (15,3)	18,4 (10,8)	14,4 (10,7)	17 (12,4)
Allaitement maternel durant l'hospitalisation	83,4 %	85,7 %	80 %	83 %	81,4 %
Alimentation entérale complète (AEC) (j) <sup>1</sup>	37,6 (7,8)	22,2 (8,3)	15,3 (5,9)	10,4 (5,2)	14,8 (8,7)
Âge à l'acquisition d'une AEC (en SA) <sup>1</sup>	30+3 (1,3)	30+2 (1,1)	31+1 (0,9)	32+3 (0,8)	31+5 (1,2)
Tétées complètes (TTC) (j) <sup>1</sup>	109,6 (4)	68,6 (16,8)	55,2 (13,1)	40,6 (11,3)	52,7 (20,5)
Tétées complètes (en SA) <sup>1</sup>	40+6 (0,8)	37 (2,2)	36+6 (1,6)	36+6 (1,5)	37 (1,8)
Insuline	100 %	7,1 %	12,2 %	1,9 %	11,8 %
<b>Soins de développement</b>					
Suivi NIDCAP	50 %	14,3 %	12,2 %	0 %	8,8 %
Âge lors du premier peau à peau (h) <sup>1</sup>	95,8 (134,6)	32,6 (21,3)	52,6 (34,9)	39,6 (35,8)	47,1 (48,1)

<sup>1</sup>moyenne (écart type)

**Tableau 4 : prise en charge**

La durée d'antibiothérapie initiale était de 2 jours en cas d'absence de sepsis précoce ou de colonisation bactérienne. Cela correspondait au temps nécessaire à la récupération des prélèvements microbiologiques de naissance et à la réalisation de 2 mesures de la CRP. Elle était de 13 jours en cas de sepsis néonatal précoce certain et de 6 jours en cas de sepsis probable.

### III.2.2.3. Respiratoire

Sur les 66 enfants intubés, il avait été administré du surfactant chez 85% d'entre eux (figure 9). Un seul enfant avait bénéficié de l'administration de surfactant sans intubation selon la méthode LISA (Less Invasive Surfactant Administration).

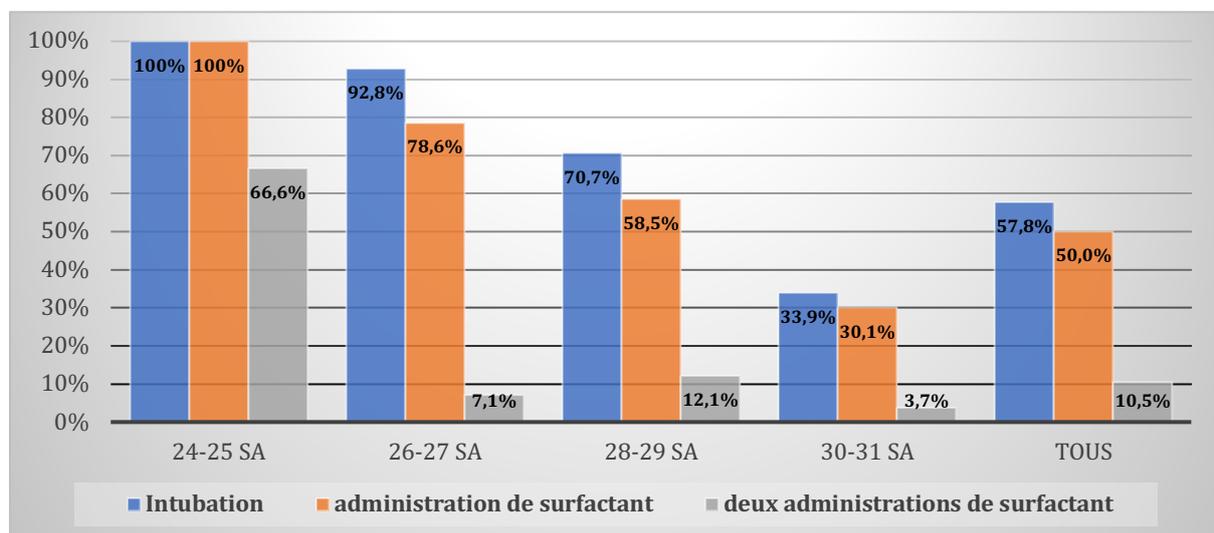
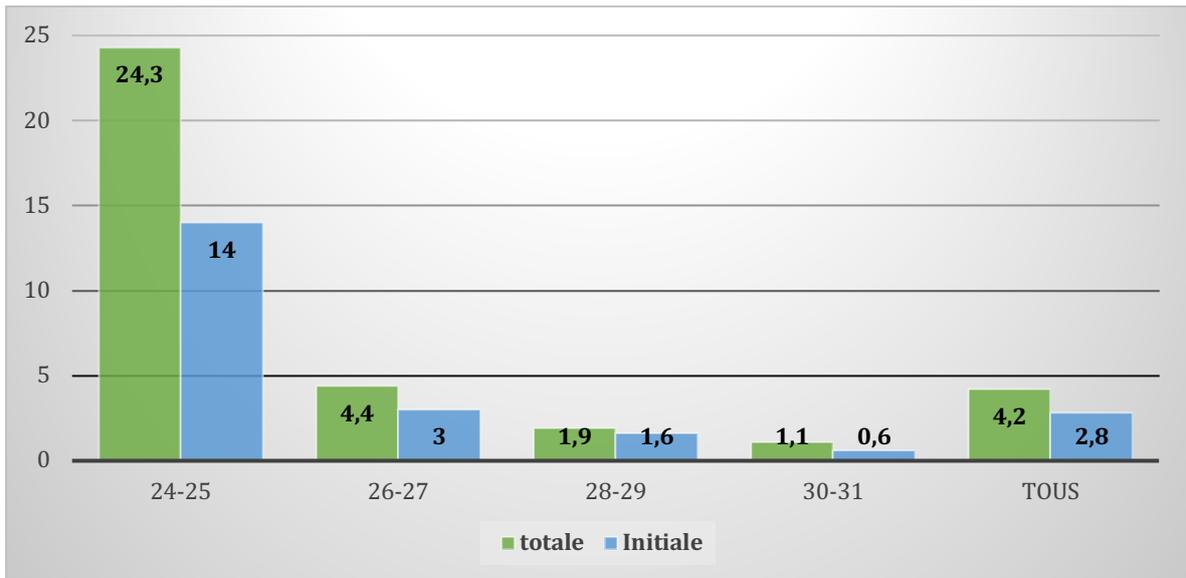


Figure 8 : intubation et administration de surfactant

Sur les 51 enfants ayant bénéficiés d'une administration de surfactant, 21% avaient nécessité une deuxième administration.

Au moment de l'extubation, 11 enfants (9,6%) avaient reçu une cure de corticoïdes : il s'agissait de bétaméthasone à la dose de 10 gouttes par kilogramme et par jour (0,125 mg/kg/j) pour 2 enfants et de l'hémisuccinate d'hydrocortisone à 5mg/kg/j pour les 9 autres.

La durée de ventilation initiale et la durée de ventilation totale étaient d'autant plus longues que l'âge gestationnel était petit (figure 10).

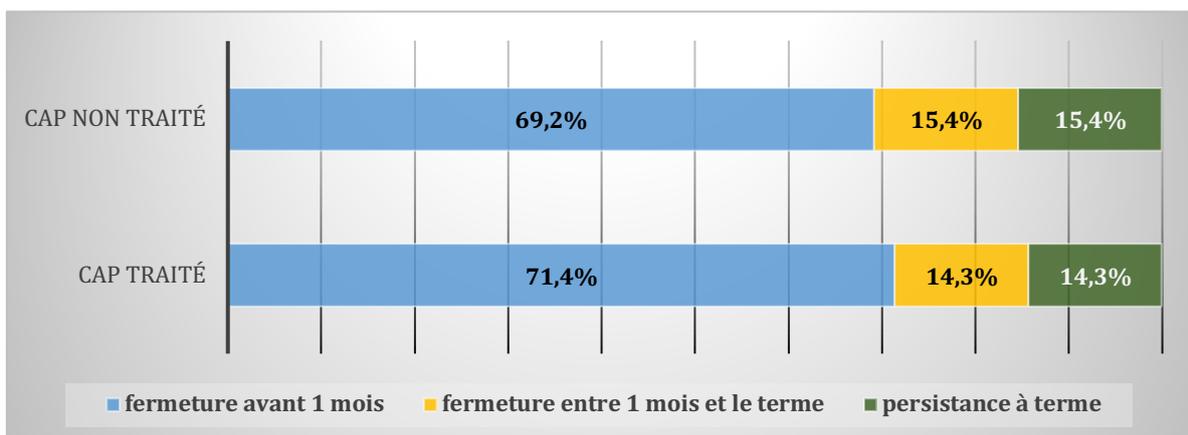


*Figure 9 : durée de ventilation (en jours)*

#### III.2.2.4. Hémodynamique

L'échocardiographie (ETT) précoce de dépistage du canal artériel était le plus souvent réalisée par les néonatalogistes. Elle n'était réalisée par les cardiologues qu'en cas de signes d'appels de cardiopathies autres que la persistance du canal artériel.

L'évolution des canaux artériels étaient similaires entre ceux qui étaient hémodynamiquement significatifs et qui avaient donc bénéficié d'un traitement par AINS et ceux qui ne l'étaient pas (figure 11).



*Figure 10 : évolution des canaux artériels*

Aucun enfant de notre population n'avait nécessité de fermeture chirurgicale du canal artériel.

L'hypotension lors des 72 premières heures de vie avait concerné 29% des enfants : 7% de ces enfants avaient nécessité un remplissage, 7% avaient nécessité une prise en charge par inotrope, 7% avaient nécessité un remplissage puis une prise en charge par inotrope et enfin 79% n'avaient pas bénéficié de traitement médical.

### III.2.2.5. Soins de développement

Bien que le père participe de plus en plus au premier peau à peau, la césarienne restait un facteur limitant de sa précocité avec un âge moyen de 51 heures contre 37 heures si la naissance s'était réalisée par voie basse. Ces mères, pour lesquelles une césarienne avait été pratiquée, étaient généralement autorisées à se lever plus tardivement. Elles étaient également plus algiques et n'étaient donc aptes au transport de la maternité vers le service de néonatalogie que de façon plus tardive.

### III.2.3. Devenir et complications

#### III.2.3.1. Comorbidités sévères

Les comorbidités sévères concernaient 23,6% des enfants vivants à terme. Elles étaient réparties comme suit (figure 12).

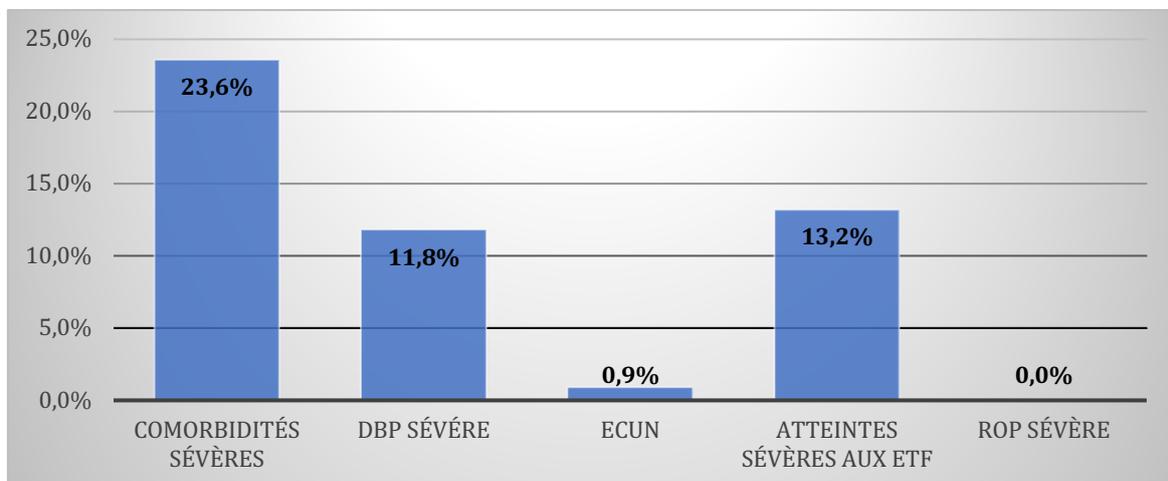


Figure 11 : répartition des comorbidités sévères

	24-25 SA n=6	26-27 SA n=14	28-29 SA n=41	30-31 SA n=53	Total n=114
<b>Général</b>					
Enfants vivants à terme	83,3 %	85,8 %	100 %	98,1 %	96,5 %
Comorbidités sévères	80 %	16,7 %	31,7 %	13,5 %	23,6 %
<b>Respiratoire</b>					
Dysplasie Broncho-Pulmonaire (DBP)	100 %	25 %	24,4 %	3,8 %	18,2 %
légère	0 %	0 %	2,4 %	0 %	0,9 %
modérée	20 %	16,7 %	7,3 %	0 %	5,5 %
sévère	80 %	8,3 %	14,6 %	3,8 %	11,8 %
<b>Infectieux</b>					
Sepsis bactériens précoces					
Certain	0 %	7,1 %	2,4 %	1,9 %	2,6 %
Probable	0 %	7,1 %	12,2 %	0 %	5,2 %
Colonisation	0 %	7,1 %	12,2 %	9,4 %	9,6 %
Sepsis secondaires					
Aucun	0 %	64,3 %	73,2 %	94,3 %	78,1 %
Bactérien	83,3 %	35,7 %	19,5 %	7,5 %	19,3 %
Viral	50 %	14,3 %	7,3 %	9,4 %	11,4 %
Mycologique	83,3 %	7,1 %	2,4 %	3,8 %	7,9 %
<b>Prothèses</b>					
Aucune complication	50 %	78,6 %	90,2 %	94,6 %	87,8 %
Sepsis	50 %	14,3 %	7,3 %	0 %	8,2 %
Nombre de jours de cathéter pour un sepsis <sup>1</sup>	61,7 (5,9)	120,5 (7,3)	186,3 (8)	0	169,6 (9,7)
Thrombose	0 %	0 %	0 %	2,7 %	1 %
Diffusion	0 %	0 %	2,4 %	0 %	1 %
Autres complications	33,3 %	9,1 %	2,7 %	12,9 %	4,7 %
<b>Digestif</b>					
Entéropathie	33,3 %	50 %	31,7 %	22,6 %	29,8 %
ECUN	26,7 %	0 %	0 %	0 %	0,9 %
Pourcentage de perte pondérale <sup>1</sup>	9,5 (6,4)	9,1 (4,4)	9,6 (3,9)	8,4 (4,2)	9,0 (4,3)
Age à la reprise du Poids de Naissance (j) <sup>1</sup>	5,2 (3,7)	6,6 (3,3)	7,4 (2,5)	8,1 (2,9)	7,6 (3)
Croissance pondérale (g/j) <sup>1</sup>	22,0 (1,1)	21,9 (3,8)	21,8 (4,7)	18,3 (9,1)	20,1 (7,2)
Croissance pondérale relative (g/kg/j) <sup>1</sup>	34,1 (2,9)	22,4 (3,8)	20,4 (6)	14,5 (7,8)	18,5 (8,1)
Allaitement à terme					
artificiel	60 %	66,7 %	32,5 %	40,4 %	41,3 %
mixte	20 %	16,7 %	42,5 %	30,8 %	33 %
maternel	20 %	16,7 %	25 %	28,8 %	25,7 %
<b>Neurologique</b>					
Aucune atteinte aux ETF	0 %	28,6 %	29,3 %	41,5 %	33,3 %
Atteintes mineures aux ETF	100 %	57,1 %	53,6 %	47,2 %	53,5 %
Atteintes sévères aux ETF	0 %	14,3 %	17,1 %	11,3 %	13,2 %
Examen neurologique à terme					
non fait	20 %	16,7 %	7,9 %	7,8 %	9,4 %
normal	50 %	60 %	77,1 %	78,7 %	75 %
avec anomalies mineures	50 %	20 %	20 %	21,3 %	21,9 %
avec anomalies modérées	0 %	20 %	2,9 %	0 %	3,1 %
<b>Ophtalmologique</b>					
Rétinopathie (ROP)	20 %	0 %	2,4 %	0 %	1,8 %
<b>Mode de sortie</b>					
Domicile	80 %	25 %	17,1 %	19,2 %	21,8 %
HAD	20 %	8,3 %	39 %	23,1 %	27,3 %
Transfert en hôpital périphérique	0 %	66,7 %	43 %	57,7 %	50,9 %
Durée hospitalisation (j) <sup>1</sup>	113,6 (4,8)	63,4 (20,6)	53,7 (16,8)	32,6 (15,7)	47,5 (24,9)

<sup>1</sup> moyenne (écart type)

**Tableau 5 : devenir et complications**

Un seul enfant avait présenté une ECUN, de stade IIa de Bell, et n'avait pas nécessité de prise en charge chirurgicale.

Aucune rétinopathie sévère n'a été noté parmi les 2 enfants pour lesquels une rétinopathie avait été dépistée.

### III.2.3.2. Respiratoires

La sévérité de la DBP a été définie selon la persistance du support ventilatoire à la 36<sup>ème</sup> semaine d'âge gestationnel corrigé. A ce terme, la plupart des enfants étaient en ventilation spontanée (68,1%), 10,9% bénéficiaient d'une oxygénothérapie nasale aux lunettes, 19,1% de LHD et 0,9% d'une CPAP. Plus le terme de naissance était petit, plus le support ventilatoire était important, comme le montre le graphique suivant (figure 13).

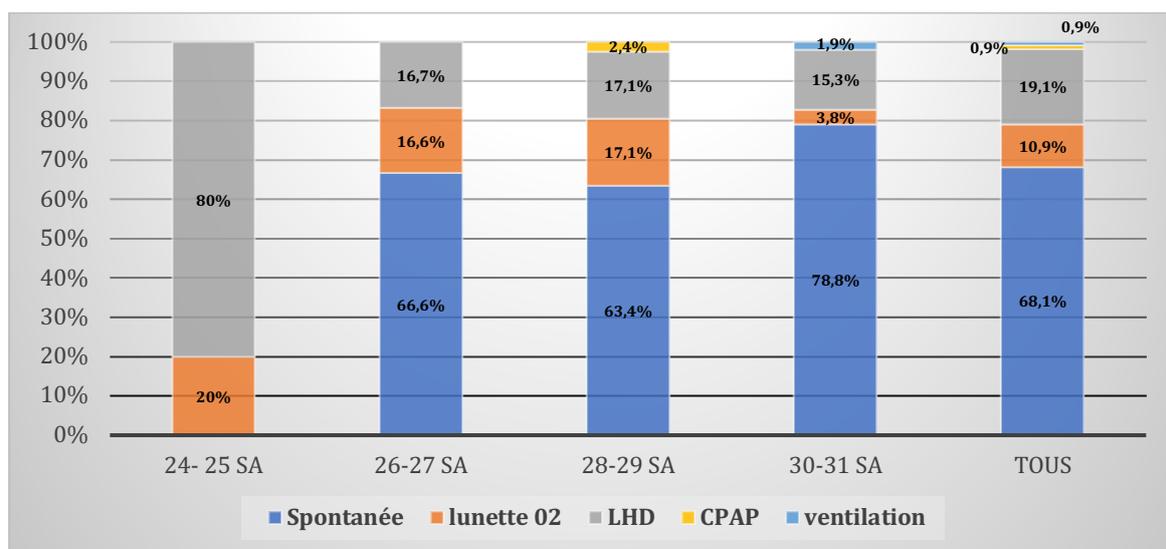
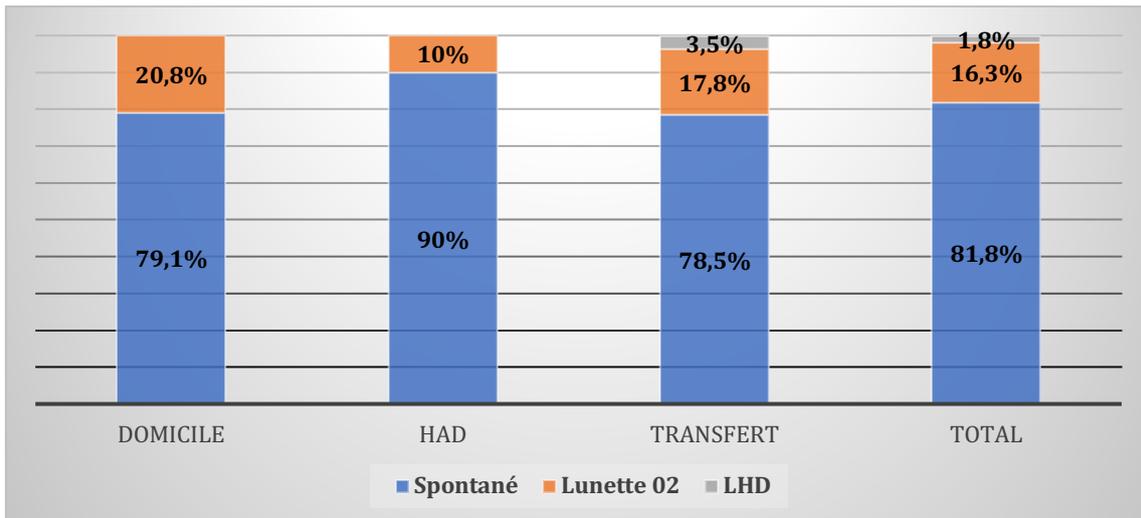


Figure 12 : support ventilatoire à 36 SA

A noter qu'un seul enfant était intubé à 36 SA (0,9%), mais pour cause de dégradation aiguë secondaire à une méningite, et ne présentait donc pas de DBP.

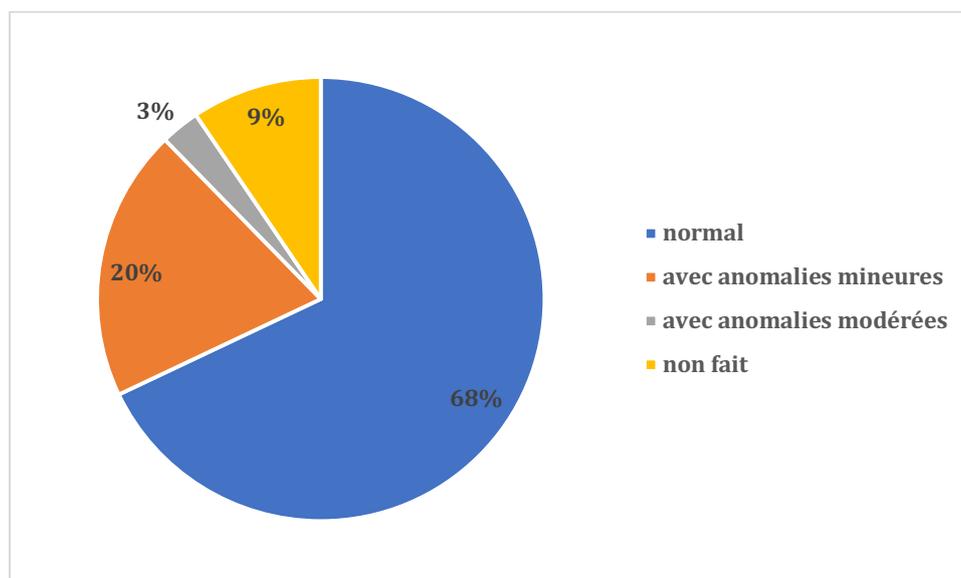
Le support ventilatoire à la sortie d'hospitalisation variait, entre autres, avec le mode de sortie (figure 14).



*Figure 13 : support ventilatoire à la sortie*

### III.2.3.3. Neurologiques

Aucun enfant de cette cohorte n'avait d'anomalies sévères lors de son examen neurologique à terme. Un examen normal était retrouvé chez 68% des enfants (figure 15).



*Figure 14 : examen neurologique à terme*

Ces anomalies cliniques à terme dépendaient en partie de la gravité des anomalies radiologiques diagnostiquées durant l'hospitalisation (figure 16).

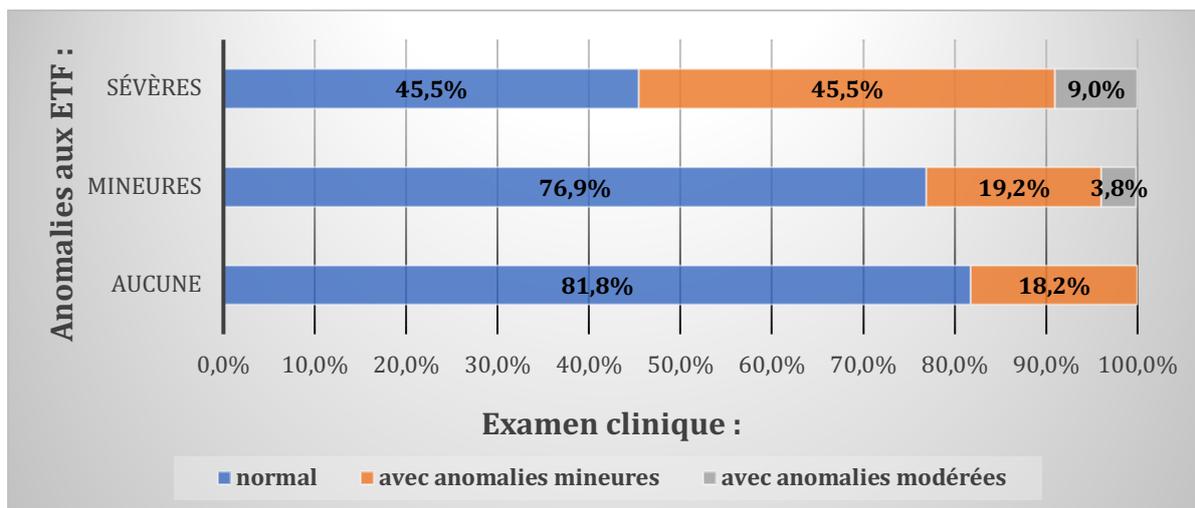


Figure 15 : anomalies cliniques selon les anomalies radiologiques neurologiques

Une anomalie sévère radiologique non classée avait été relevée chez 7 enfants de notre population. Parmi ces atteintes, on retrouvait une cavitation post hyperéchogénicité, une micro cavité spontanée, une hémorragie frontale, une hémorragie du noyau lenticulaire gauche, une leucomalacie frontale et enfin des séquelles ischémiques chez deux jumeaux monozygotes. Le premier avait des séquelles post centrales droites et l'autre avait des lésions punctiformes du centre semi-ovale gauche.

#### III.2.3.4. Infectieuses

En associant les diagnostics certains et probables, les sepsis précoces concernaient 8,8% de notre population (figure 17).

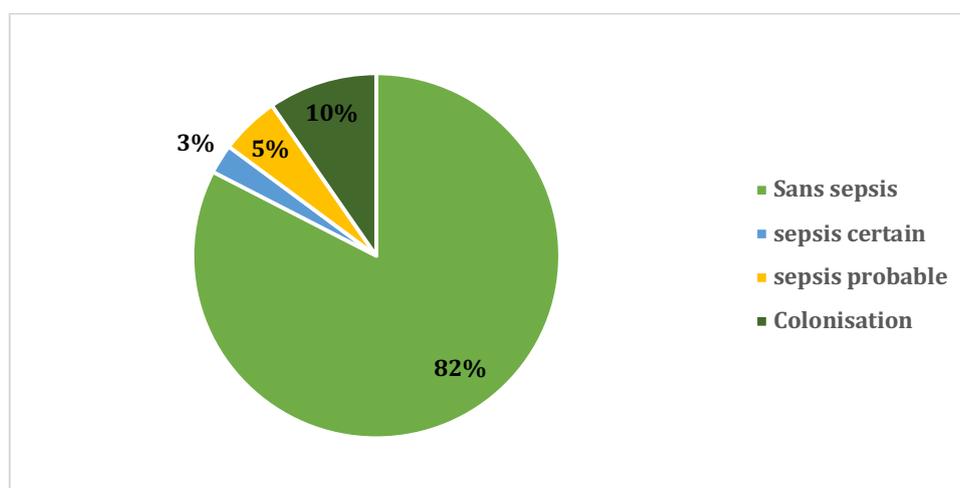
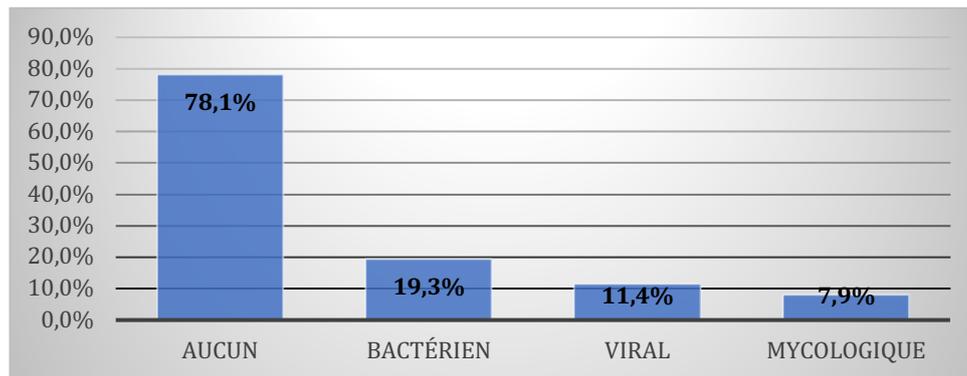


Figure 16 : sepsis précoces

La principale étiologie des sepsis secondaires était bactérienne (figure 18).



*Figure 17 : sepsis tardifs*

Un sepsis secondaire viral a concerné 13 enfants de notre cohorte. Les virus retrouvés étaient exclusivement respiratoires, principalement le rhinovirus.

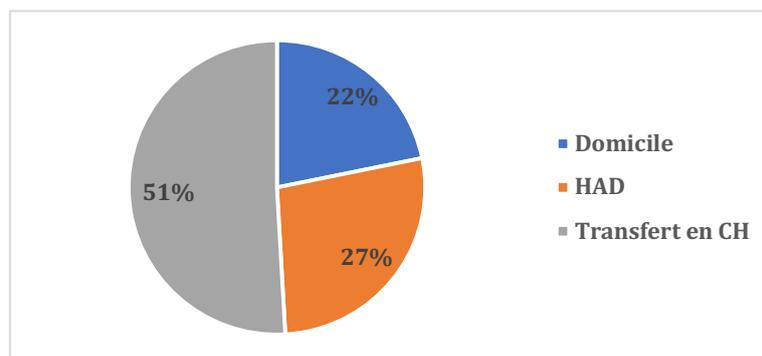
Les enfants nés extrêmes prématurés étaient indemnes d'infections précoces mais avaient tous, en revanche, présenté un sepsis tardif.

### III.2.3.5. Voies d'abord

Les autres complications non classées liées aux cathéters qui ont été relevées étaient : une occlusion du filtre, une brûlure secondaire au pansement, un KTECC occlus (mécanisme inconnu) et un KTECC percé avec fuites.

### III.2.3.6. Mode de sortie

A Toulouse, environ la moitié des enfants bénéficient d'un rapprochement vers un hôpital périphérique de proximité. C'était le cas dans notre recueil (figure 19).



*Figure 18 : mode de sortie*

Ces transferts vers les hôpitaux périphériques, en plus d'un rapprochement familial, permettaient une sortie d'enfants d'âge gestationnel plus faible et de poids plus petit (figure 20 et 21).

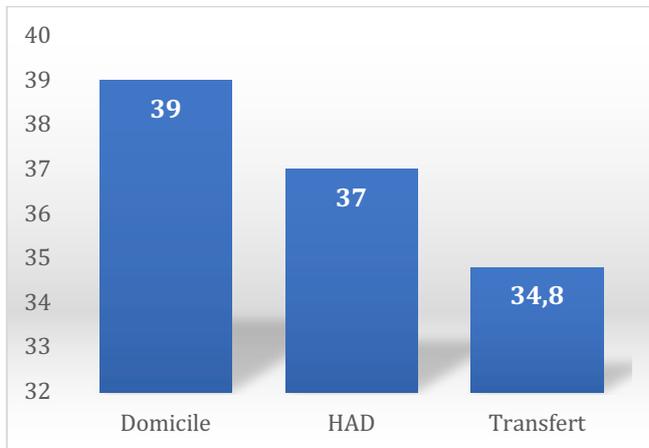


Figure 19 : âge gestationnel de sortie (SA)

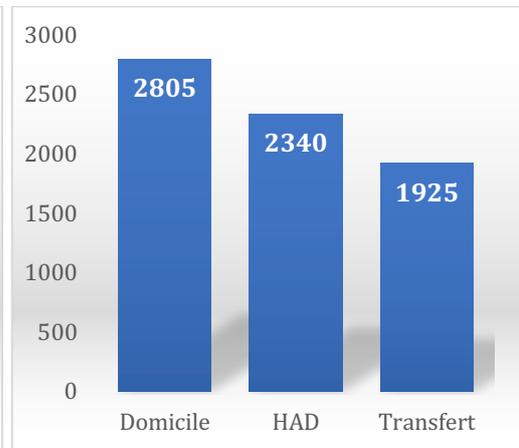


Figure 20 : poids de sortie (g)

Pour les familles domiciliées dans l'agglomération toulousaine, une sortie en HAD permettait également de raccourcir ce temps d'hospitalisation (figure 20). Le taux d'allaitement maternel était supérieur comparativement aux enfants qui n'avaient pas pu bénéficier d'une hospitalisation à domicile (figure 22 et 23).

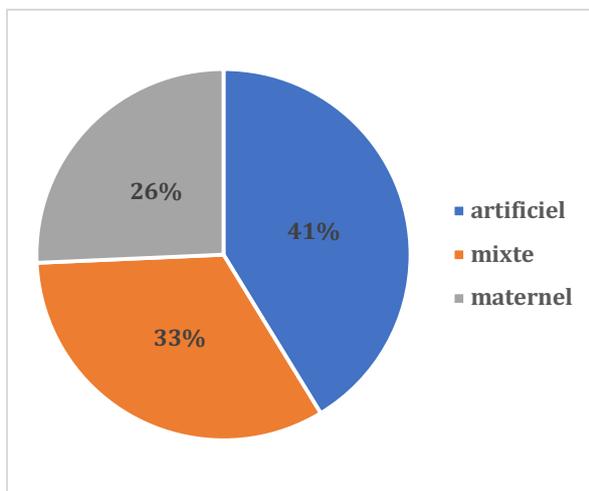


Figure 21 : allaitement à terme

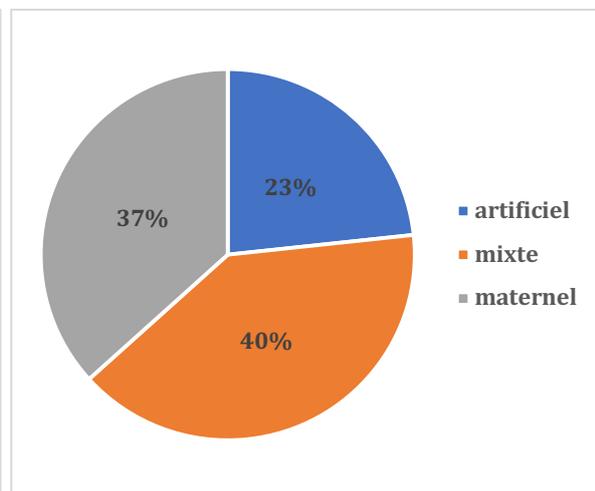


Figure 22 : allaitement à terme en HAD

### III.3. Analyse univariée

#### III.3.1. Caractéristiques de la population

	Sans DBP (n=90) % (95% CI)	DBP (n=20) % (95% CI)	p	test
<b>Caractéristiques de la grossesse</b>				
<i>Primiparité</i>	37.8 (27.6-49.2)	50 (28.2-71.8)	0.34	Chi 2
<i>AMP</i>	11.1 (5.1-22.4)	5 (0.7-29.1)	0.69	Fisher
<i>Grossesse gémellaire</i>	27.8 (17.3-41.5)	15 (3.6-45.8)	0.34	Chi 2
<i>Diabète gestationnel</i>	20.2 (12-32.1)	15.8 (5-40)	1	Fisher
<i>insuliné</i>	12.4 (6-23.7)	10.5 (2.6-34.6)	1	Fisher
<i>Consommation tabagique</i>	19.1 (11.7-29.6)	10 (2.4-33.2)	0.52	Fisher
<i>Âge de la mère</i> <sup>1</sup>	31.0 (29.6-32.4)	31.1 (28.8-33.4)	0.94	Wald
<i>Poids de la mère (kg)</i> <sup>1</sup>	65.5 (62.6-68.6)	66.4 (59.4-73.3)	0.84	MW
<i>Taille de la mère (cm)</i> <sup>1</sup>	163.1 (161.8-164.3)	163.8 (159.7-167.8)	0.55	MW
<i>Emploi maternel</i>	62.4 (50.2-73.1)	75 (51.3-74.2)	0.31	Chi 2
<i>Rupture membranes &gt;12h</i>	35.6 (25.3-47.4)	25 (10.5-48.7)	0.38	Chi 2
<i>Chorioamniotite</i>	29.9 (20.3-41.7)	21.1 (7.9-45.5)	0.45	Chi 2
<i>Césarienne</i>	66.7 (54.9-76.7)	65 (40.1-83.7)	0.89	Chi 2
<i>Présentation en siège</i>	30 (13.7-53.7)	39.5 (29.4-50.7)	0.41	Chi 2
<b>Cause de la prématurité</b>				
<i>Spontanée</i>	46.7 (35.2-58.5)	40 (20.1-63.9)	0.62	Chi 2
<i>Maternelle</i>	17.8 (10.9-27.6)	25 (10.5-48.7)	0.53	Fisher
<i>Fœtale</i>	38.9 (28-51)	40 (20.7-63.1)	0.93	Fisher
<b>Caractéristiques des enfants</b>				
<i>Sexe masculin</i>	58.9 (47.7-69.3)	45 (24-67.9)	0.29	Chi 2
<i>Age gestationnel (SA)</i> <sup>1</sup>	29.9 (29.5-30.2)	27.8 (26.9-28.6)	<0.001	MW
<i>Poids naissance (g)</i> <sup>1</sup>	1241.9 (1175.3-1308.5)	974.8 (831-1118.5)	0.001	Wald
<i>Percentile restrictif</i> <sup>1</sup>	42.1 (34.2-50)	43.3 (27-59.6)	0.91	MW
<i>Apgar à 1 min</i> <sup>1</sup>	7 (6.4-7.6)	4.9 (3.4-6.4)	0.007	MW
<i>Apgar à 5 min</i> <sup>1</sup>	8.7 (8.3-9.1)	6.6 (5.5-7.6)	<0.001	MW
<i>Lactates cordon (mmol/l)</i> <sup>1</sup>	4.5 (4.1-4.9)	4.7 (3.3-6)	0.62	MW
<i>pH Artériel cordon</i> <sup>1</sup>	7.26 (7.24-7.28)	7.2 (7.12-7.28)	0.19	MW
<i>pH Veineux cordon</i> <sup>1</sup>	7.31 (7.29-7.33)	7.28 (7.23-7.33)	0.27	MW

<sup>1</sup> moyenne (intervalle de confiance à 95%)

*Tableau 6 : DBP et caractéristiques de la population*

### III.3.2. Prise en charge

	Sans DBP (n=90) % (95% CI)	DBP (n=20) % (95% CI)	p	test
<b>Anténatale</b>				
Corticothérapie maternelle	98.9 (92.3-99.9)	95 (70.9-99.3)	0.33	Fisher
Sulfate magnésium	80.9 (69.5-88.7)	80 (56.4-92.5)	1	Fisher
<b>Respiratoire</b>				
Intubation	47.8 (37.5-58.2)	95 (70.9-99.3)	<0.001	Chi 2
Administration de surfactant	37.8 (28.1-48.5)	95 (70.9-99.3)	<0.001	Chi 2
2 <sup>ème</sup> dose de surfactant	14.7 (6.3-77)	31.6 (14.2-56.3)	0.17	Fisher
Durée de ventilation initiale (h) <sup>1</sup>	21.4 (3.8-13.8)	142.5 (50.9-234)	<0.001	MW
Ventilation en OHF	14 (6.2-28.5)	47.4 (25.4-70.4)	0.009	Fisher
Durée de ventilation totale (j) <sup>1</sup>	1.1 (0.6-1.6)	10.4 (4.7-16.2)	<0.001	MW
Corticothérapie inhalée	3.3 (1.1-10.1)	70 (46.3-86.3)	<0.001	Fisher
Corticothérapie systémique	2.2 (0.5-8.7)	40 (20.7-63.1)	<0.001	Fisher
Doxapram	4.4 (1.7-11.4)	30 (14.5-51.9)	0.002	Fisher
<b>Hémodynamique</b>				
Nombre de transfusions <sup>1</sup>	0.26 (0.13-0.38)	1.75 (0.95-2.55)	<0.001	MW
Hypotension dans les 72 premières heures	22.5 (15-32.3)	40 (20.7-63.1)	0.22	Chi 2
Remplissage	4.8 (1.1-17.9)	7.7 (1.4-73)	0.56	Fisher
Inotrope	4.8 (1.1-17.9)	15.4 (3.7-46.4)	0.23	Fisher
Canal artériel (CA) initial	42.4 (30-55.8)	94.4 (68.1-99.3)	<0.001	Chi 2
Canal artériel traité	66.7 (45.6-82.7)	70.6 (43.9-88)	0.80	Chi 2
Persistance CA à 1 mois	10 (4.5-20.8)	38.9 (18.9-63.5)	0.008	Fisher
Persistance CA à terme	6.7 (2.5-16.7)	16.7 (5.2-42)	0.34	Fisher
<b>Infectieuse</b>				
Antibiothérapie initiale	61.1 (49.3-71.7)	60 (36.9-79.4)	0.93	Fisher
Durée antibiothérapie initiale (j) <sup>1</sup>	3.3 (2.4-4.2)	2.8 (2.1-3.5)	0.80	MW
Durée antibiothérapie totale (j) <sup>1</sup>	3.2 (1.9-4.5)	10.1 (6.4-13.8)	<0.001	MW
<b>Prothèses</b>				
Cathéter veineux ombilical (KTVO)	92.2 (84.5-96.3)	95 (70.9-99.3)	1	Fisher
KTVO périphérique	36.1 (25.8-48)	26.3 (11.8-48.9)	0.40	Chi 2
Cathéter épicutanéocave (KTECC)	83.3 (74.3-89.7)	95 (70.9-99.3)	0.30	Fisher
KTECC périphérique	20 (11.1-26.9)	12,2 (5-23.5)	0.36	Chi 2
Durée totale de KTECC (j) <sup>1</sup>	11.9 (10.2-13.6)	23.8 (17.7-30)	<0.001	MW
<b>Nutrition et digestif</b>				
Apport parentéral durant les 7 premiers jours de vie (ml/kg/j) <sup>1</sup>	90.6 (85.3-95.9)	116.3 (108.7-124)	<0.001	MW
Alimentation entérale durant les 7 premiers jours de vie (ml/kg/j) <sup>1</sup>	41.2 (36.8-45.6)	20 (9.2-30.8)	<0.001	MW
Apports totaux durant les 7 premiers jours de vie (ml/kg/j) <sup>1</sup>	131.8 (129.5-134.1)	136.3 (129.6-143)	0.31	MW
Âge au début de l'alimentation (h) <sup>1</sup>	14.5 (12.6-16.3)	28.1 (19.4-36.9)	0.001	MW
Allaitement maternel durant hospitalisation	82 (71.6-89.2)	80 (56.4-92.5)	0.76	Fisher
Alimentation Entérale Complète (AC) <sup>1</sup>	31.7 (31.4-32)	31.1 (30.6-31.7)	0.07	Wald
Tétées Complètes (TTC) (AC) <sup>1</sup>	36.6 (36.2-36.9)	38.6 (37.8-39.4)	<0.001	MW
Insuline	4.5 (1.7-11.5)	35 (17.1-58.5)	0.001	Fisher
<b>Soin développement</b>				
Âge lors du premier peau à peau (h)	40.5 (32.2-48.8)	76.4 (39.4-113.3)	0.06	MW

<sup>1</sup> moyenne (intervalle de confiance à 95%)

Tableau 7 : DBP et prise en charge

### III.3.3. Devenir

	Sans DBP (n=90) % (95% CI)	DBP (n=20) % (95% CI)	p	test
<b>Infectieux</b>				
<i>Sepsis bactérien précoce</i>	7.8 (3.7-15.7)	10 (2.4-33.2)	0.67	Fisher
<i>Sepsis secondaires</i>	11.1 (5.7-20.4)	70 (46.3-86.3)	<0.001	Fisher
<i>Bactérien</i>	1.1 (0.15-7.7)	35 (18.1-56.7)	<0.001	Fisher
<i>Viral</i>	1.1 (0.15-7.7)	25 (11.1-47)	0.001	Fisher
<i>Fongique</i>	0	30 (13.7-53.7)	<0.001	Fisher
<b>Prothèse</b>				
<i>Complications de KTECC</i>	9.3 (4.5-18.3)	21.1 (7.8-45.5)	0.22	Fisher
<b>Nutritionnel et digestive</b>				
<i>Entéropathie</i>	22.2 (14.7-32.1)	60 (38.7-78.1)	<0.001	Chi 2
<i>Pourcentage perte pondérale<sup>1</sup></i>	9 (8.1-10)	8.9 (6.7-11.1)	0.93	Wald
<i>Âge reprise PN<sup>1</sup></i>	7.8 (7.2-8.4)	6.6 (5-8.2)	0.18	Wald
<i>Croissance en g/j<sup>1</sup></i>	19.7 (17.9-21.5)	22.3 (20-24.6)	0.15	MW
<i>Croissance en g/kg/j<sup>1</sup></i>	17 (15.2-18.8)	25 (21.4-28.5)	<0.001	Wald
<i>Allaitement maternel à terme</i>	57.3 (45.3-68.5)	65 (41.5-82.9)	0.55	Chi 2
<i>exclusif</i>	13.5 (7.4-23.4)	10 (2.4-33.2)	0.38	Fisher
<b>Neurologique</b>				
<i>Atteintes sévères aux ETF</i>	12.2 (6.5-21.8)	10 (2.4-33.2)	1	Fisher
<i>Atteintes mineures aux ETF</i>	48.9 (38.1-59.7)	75 (53-88.9)	0.03	Chi 2
<i>Examen anormal à terme</i>	18.8 (10.6-31)	56.3 (30.9-78.7)	0.003	Fisher
<b>Ophtalmologique</b>				
<i>Rétinopathie</i>	1.9 (0.3-13.1)	5.3 (0.7-30.7)	0.33	Fisher
<b>Mode de sortie</b>				
<i>Domicile</i>	17.8 (10.7-28.1)	40 (20.1-63.9)	0.10	Fisher
<i>HAD</i>	27.8 (18.7-39.2)	25 (10.5-48.7)	0.10	Fisher
<i>Transfert</i>	54.4 (42.7-65.7)	35 (17.1-58.5)	0.10	Fisher
<i>Durée d'hospitalisation<sup>1</sup></i>	40,8 (36.6-45.1)	77.7 (65.4-89.9)	<0.01	MW

<sup>1</sup> moyenne (intervalle de confiance à 95%)

*Tableau 8 : DBP et devenir*

### III.3.4. Différences significatives

Concernant les caractéristiques initiales, les enfants avec DBP étaient significativement :

- D'âge gestationnel plus petit.
- De poids de naissance plus faible.
- Avec un score d'Apgar à 1 et 5 minutes plus bas traduisant une moins bonne adaptation à la vie extra-utérine.

La prise en charge différait de façon significative avec :

- Des enfants plus fréquemment intubés.
- Un plus grand nombre d'administrations de surfactant.
- Des durées de ventilations initiales et totales plus longues.
- Un plus grand nombre de ventilations en OHF.
- Une utilisation de corticothérapies systémiques et inhalées plus importante.
- Une prescription d'insuline et de doxapram plus fréquente.
- Un nombre de transfusions plus conséquent.
- Une durée d'antibiothérapie totale plus longue.
- Plus de canaux artériels persistants à la première échocardiographie et à 1 mois.
- Des apports parentéraux plus volumineux et des apports entéraux plus faibles.
- Une alimentation entérale débutée moins précocement
- Une autonomie alimentaire d'obtention plus longue.

Enfin, l'évolution vers la DBP était significativement associée à :

- Plus sepsis secondaires, qu'ils soient bactériens, viraux ou mycologiques.
- Plus d'entéropathies.
- Plus d'atteintes neurologiques mineures aux ETF ou d'anomalies à l'examen clinique neurologique à terme.
- Une croissance pondérale relative plus élevée.
- Une durée d'hospitalisation plus longue.

#### **III.4. Analyse multivariée**

Nous avons ensuite essayé d'identifier des facteurs associés au risque d'évolution vers la DBP en reprenant les variables qui différaient significativement entre les enfants avec DBP et sans DBP et en tenant compte de potentielles variables de confusion. Seules les facteurs de confusions significatifs ont été conservés dans le modèle final. Le groupe « DBP » était le groupe de référence.

### III.4.1. Caractéristiques de la population

L'âge gestationnel et le poids de naissance étaient statistiquement fortement associés à la DBP et semblaient constituer les principaux facteurs de confusion pour l'étude des autres caractéristiques.

	Coefficient $\beta$ (95% CI)	p	Facteurs de confusions
Apgar à 1 min	-0.4 (-1.6 ; 0.9)	0,55	Apgar à 5 min
Apgar à 5 min	-1.6 (-2.5 ; -0.6)	<b>0,001</b>	Apgar à 1 min, intubation

*Tableau 9 : DBP et caractéristiques en analyse multivariée*

Dans notre population, le score d'Apgar à 5 minutes était significativement plus bas dans le groupe d'enfants présentant une DBP comparativement aux enfants qui n'en présentaient pas (tableau 9).

### III.4.2. Prise en charge

En analyse multivariée, l'administration de surfactant était significativement plus fréquente chez les enfants avec DBP. Il en était de même pour la corticothérapie systémique ou inhalée (tableau 10).

	<b>OR (95% CI)</b>	<b>p</b>	<b>Facteurs de confusions</b>
<i>Canal artériel initial</i>	3.2 (0.4 ; 25.8)	0,21	AG, Apgar à 5 min
<i>Persistance du CA à 1 mois</i>	2.9 (0.7 ; 11.7)	0,14	AG
<i>Corticothérapie inhalée</i>	40.3 (5.6 ; 293)	<0,001	CA initial
<i>Corticothérapie systémique</i>	27.4 (3 ; 249.4)	0,003	PN, doxapram
<i>Intubation</i>	0.5 (0.04 ; 5.1)	0,53	AG, administration de surfactant
<i>Ventilation en OHF</i>	0.8 (0.2 ; 4.5)	0,82	Durée de ventilation initiale
<i>Administration de surfactant</i>	21.4 (4.6 ; 100.3)	<0,001	Intubation
<i>Doxapram</i>	0.4 (0.04 ; 4.3)	0.45	AG, ventilation initiale, apport parentéraux, NIDCAP, corticothérapie anténatale, insuline
<i>Insuline</i>	3.9 (0.7 ; 22.4)	0.13	NIDCAP

	<b>β (95% CI)</b>	<b>p</b>	<b>Facteurs de confusions</b>
<i>Apport parentéral durant les 7 premiers jours de vie (ml/kg/j)</i>	-0.7 (-6.4 ; 5.1)	0,82	AG, PN, apport entéral
<i>Alimentation entérale durant les 7 premiers jours de vie (ml/kg/j)</i>	-1.6 (-10.6 ; 7.5)	0,73	Apport parentéral, corticothérapie anténatale
<i>Début alimentation (h)</i>	4.8 (-2.2 ; 11.9)	0,18	Apport entérale, OHF
<i>Nombre de transfusions</i>	0.04 (-0.4 ; 0.5)	0,83	Durée ventilation initiale, corticothérapie systémique, insuline
<i>Durée de ventilation initiale (j)</i>	23.3 (-26.7 ; 73.3)	0,35	Nombre d'ETT, NIDCAP
<i>Durée de ventilation totale (j)</i>	1.3 (-1 ; 3.6)	0,27	Doxapram, insuline, corticothérapie systémique
<i>Durée de KTECC (j)</i>	3.3 (-2.6 ; 9.2)	0,27	PN, apport parentéral, Doxapram

*Tableau 10 : DBP et prise en charge en analyse multivariée*

### III.4.3. Devenir et complications

Les sepsis secondaires d'origine mycologique n'ont pu être comparés entre les deux groupes car aucun enfant indemne de DBP n'avait développé de sepsis mycologique.

Après ajustement sur les facteurs de confusions, les enfants présentant une DBP avaient un risque significativement plus élevé de sepsis secondaire, et plus spécifiquement de sepsis viral. Ils avaient également un risque plus élevé d'avoir une entéropathie, une

atteinte neurologique mineure aux ETF et une diminution de la probabilité d'avoir un examen clinique neurologique normal à terme. Leur durée d'hospitalisation était également plus longue (tableau 11).

	OR % (95% CI)	p	Facteurs de confusions
<i>Sepsis secondaires</i>	9.2 (2.3 ; 36.6)	0,002	AG, allaitement maternel durant l'hospitalisation
<i>Bactérien</i>	4.8 (0.6 ; 38.2)	0,14	Nombre d'ETT
<i>Viral</i>	18.8 (1.8 ; 190.5)	0,01	PN
<i>Entéropathie</i>	3x10 <sup>7</sup> (10 <sup>7</sup> ; 9x10 <sup>7</sup> )	<0,001	Apport entéral, sulfate de magnésium anténatale, corticothérapie inhalée
<i>Atteintes mineures aux ETF</i>	3.4 (1.2 ; 10)	0,03	Sulfate de magnésium anténatal
<i>Examen clinique neurologique normal</i>	0.2 (0.05 ; 0.89)	0,03	Apgar à 1 min

	RR % (95% CI)	p	Facteurs de confusions
<i>Rétinopathie</i>	0.1 (0.01 ; 0.86)	0,04	Durée de ventilation initiale, NIDCAP

	β % (95% CI)	p	Facteurs de confusions
<i>Durée ATB totale (j)</i>	4.3 (0.2 ; 8.4)	0,04	Corticothérapie anténatale, sepsis précoce, allaitement maternel durant hospitalisation
<i>Croissance relative (g/kg/j)</i>	2.9 (0.4 ; 5.4)	0,02	PN, Age reprise PN, NIDCAP
<i>Tétées Complètes (AC)</i>	0.4 (-0.8 ; 1.6)	0,54	Nombre d'ETT, NIDCAP
<i>Durée hospitalisation (j)</i>	13.4 (4.6 ; 22.1)	0,003	AG, PN, apport entérale, doxapram

**Tableau 11 : DBP et devenir en analyse multivariée**

La DBP était associée à une diminution significative du risque de rétinopathie et une meilleure croissance pondérale relative.

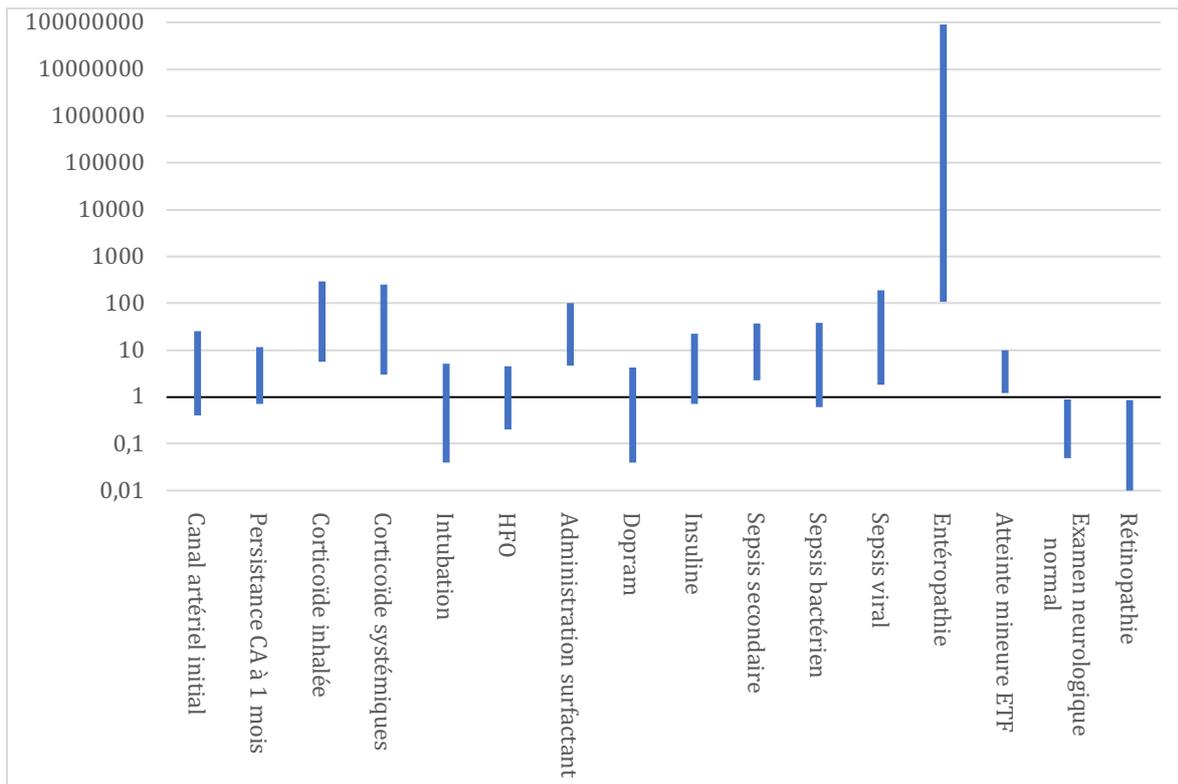


Figure 23 : distribution des odds ratio et risques relatifs

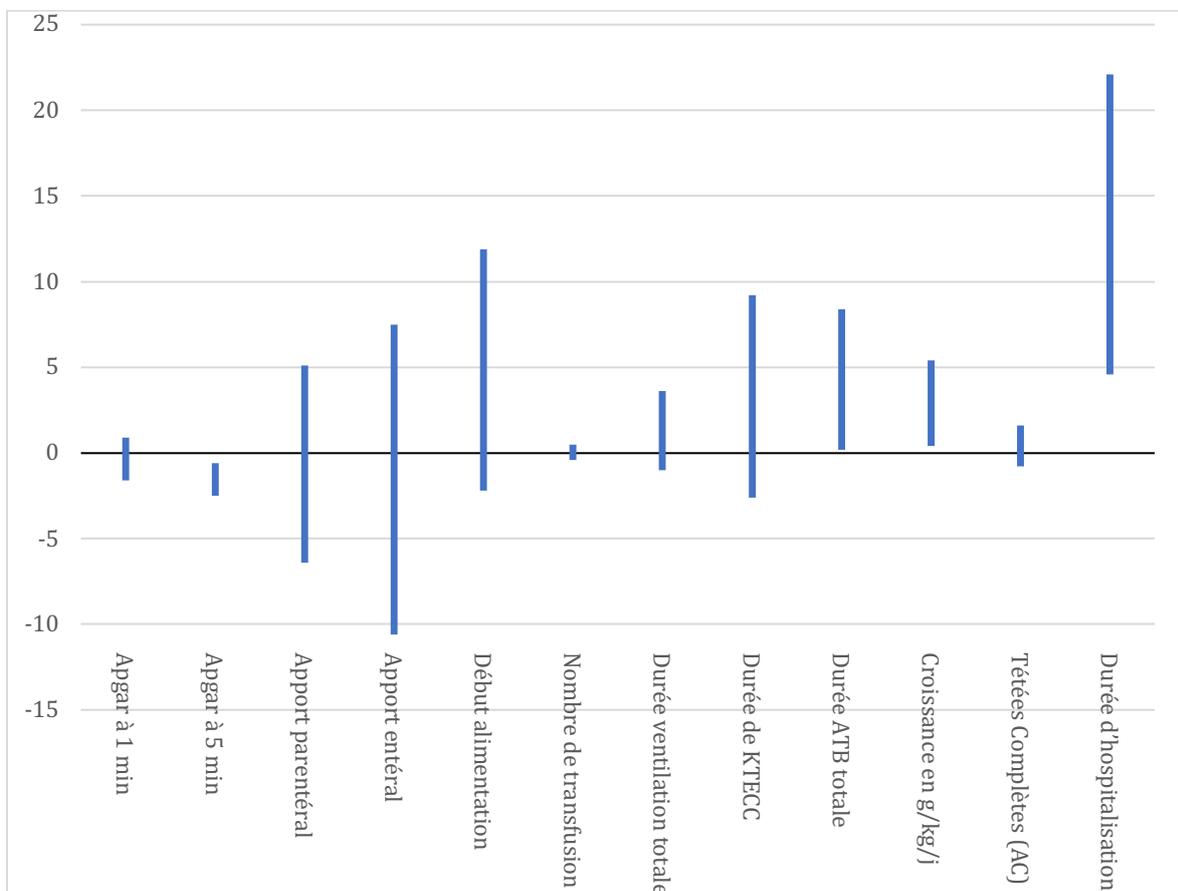


Figure 24 : distribution des coefficients  $\beta$

## IV. DISCUSSION

### IV.1. Intérêts et limites de l'étude

L'objectif de notre étude était d'évaluer les pratiques de notre nouvelle unité de réanimation néonatale. Les patients inclus étaient donc des enfants uniquement pris en charge par cette unité, en excluant les naissances outborn, ainsi que les enfants pour lesquels une prise en charge palliative en salle de naissance avait été décidée, que ce soit en anténatal ou à la naissance. La comparabilité avec la cohorte nationale est donc non évaluable sur certains critères tels que la mortalité précoce, la prise en charge anténatale ou la proportion d'enfant à terme sans complication néonatale sévère<sup>4</sup>.

On observe également une différence dans la répartition des enfants entre les différents âges gestationnels de naissance avec moins d'enfants extrêmement prématurés dans notre étude (figure 26). En effet, dans la cohorte nationale<sup>4</sup>, sur les 3273 enfants inclus, 240 (7,3%) étaient nés entre 24 et 25 SA, 640 (19,6%) entre 26 et 27 SA, 897 (27,4%) entre 28 et 29 SA et 1496 (45,7%) entre 30 et 31 SA.

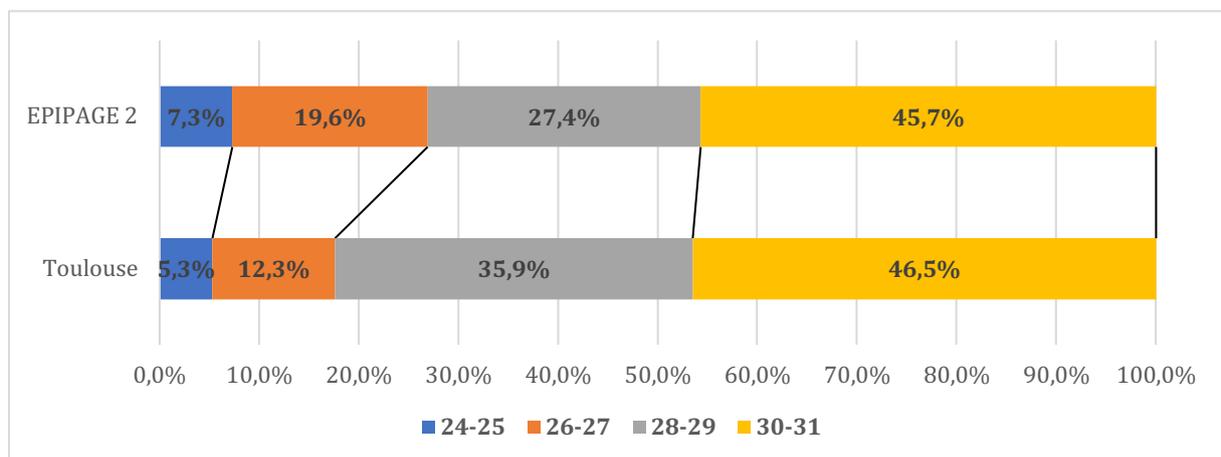


Figure 25 : répartition entre les âges gestationnels

Cette répartition peut être expliquée par le fait que l'unité de réanimation néonatale accueillait initialement uniquement des nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 27 SA. Cette limite ne s'était que secondairement abaissée à 24 SA.

Une autre limite vient de la définition même de la DBP : l'oxygénothérapie pendant 28 jours. Les enfants pris en charge dans les centres utilisant cette définition qui nécessitent une assistance respiratoire prolongée mais sans supplémentation en oxygène, ne seront pas considérés comme dysplasique. On peut supposer tout de même une fragilité pulmonaire ultérieure chez ces enfants et donc un sous-diagnostic.

Toutefois, cette définition a été retenue car elle est la plus utilisée, notamment dans les études portant sur la cohorte Epipage 2, et permet donc de réaliser des comparaisons. Cette définition, comme le montre l'étude comparative de *Poindexter et Al*<sup>30</sup>, semble également apporter un meilleur diagnostic. Elle a été comparée à la méthode de Shennan, basée sur un diagnostic porté par la nécessité d'une oxygénothérapie ou d'un support ventilatoire à 36 SA, et à la méthode dite physiologique, basée sur le test de Walsh ou test de réduction en oxygène.

Si la définition de Shennan avait été retenue, le pourcentage d'enfants qui aurait évolué vers la DBP aurait été de 31,9% dans notre cohorte (figure 13). Le test de Walsh n'est pas utilisé dans notre pratique courante.

Le taux de DBP sévère de notre population peut également être influencé par la manière dont était assuré le sevrage ventilatoire à 36 SA. En effet, à ce terme, certains enfants bénéficiaient toujours d'un support ventilatoire de principe ou par précaution, alors que leur état clinique ne le justifiait pas toujours. Malheureusement, il n'a pas été possible de quantifier précisément ce biais.

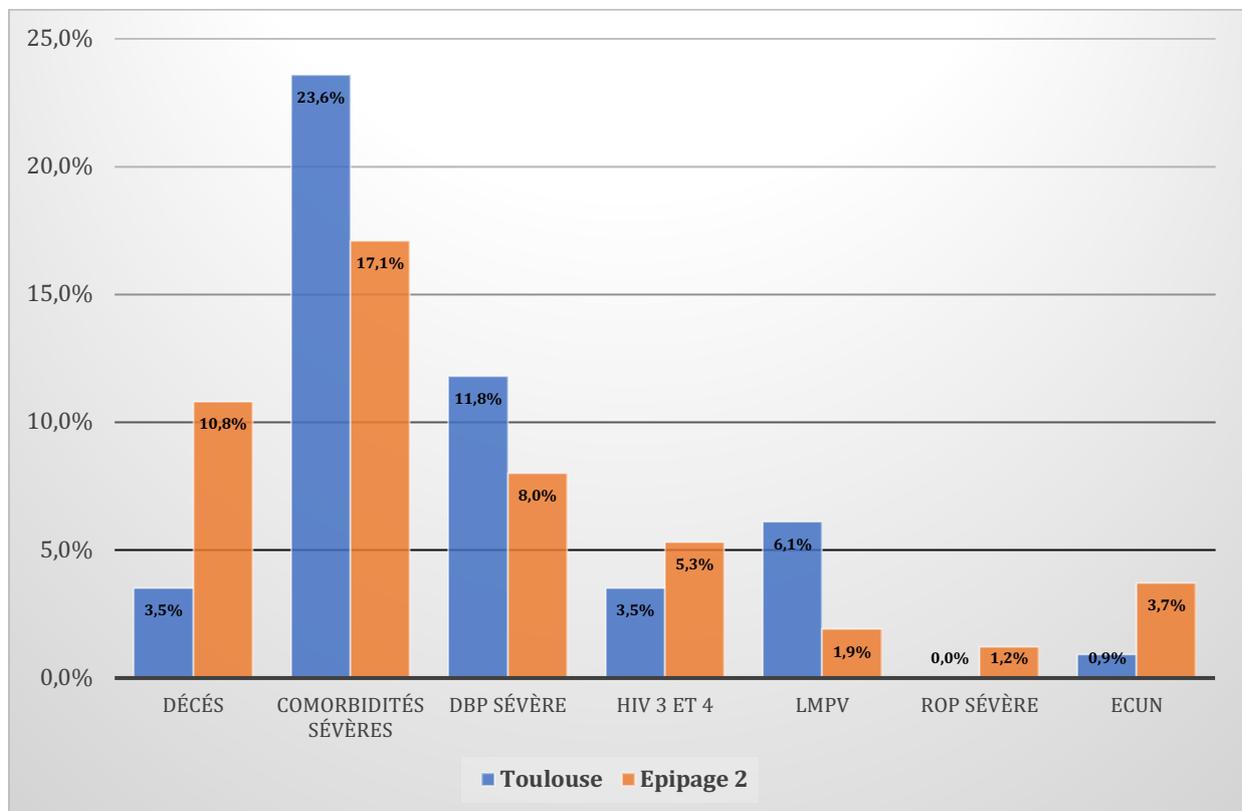
Enfin, une dernière limite est l'évaluation des complications digestives. Un seul enfant a développé une entérocolite (ECUN) authentique. Nous avons donc retenu comme critère de mauvaise évolution digestive l'entéropathie, que l'on pourrait dénommer également ECUN suspecté ou probable (classification de Bell<sup>25</sup>). Mais son évaluation est exclusivement clinique et sa définition est très subjective.

C'est en partie à cause de ce dernier point que le choix du critère d'évaluation de l'impact de nos pratiques quotidiennes sur le devenir des enfants grands prématurés s'est porté sur la DBP. Elle semblait être le critère le plus objectif, en plus d'être la complication la plus fréquente. De plus, cette approche permettait également une évaluation plus rapide, dès le terme de l'enfant. En effet, par exemple, une évaluation sur l'évolution neurologique

aurait nécessité un suivi sur plusieurs années en y incluant le développement psychomoteur.

## IV.2. Données de morbi-mortalité

La comparaison des données sur la morbidité montre une plus importante proportion de comorbidités sévères dans notre cohorte comparativement à la cohorte nationale EPIPAGE 2<sup>4</sup> (figure 27), mais réparties de façon hétérogène (tableau 12). Les critères définissant ces complications étaient les mêmes entre les deux cohortes.



*Figure 26 : comparaison de la morbi-mortalité*

Ce fait est avant tout expliqué par la part plus importante de DBP sévères dans notre population. Il existe également un nombre plus important de leucomalacie périventriculaire (LMPV).

	24-25 SA	26-27 SA	28-29 SA	30-31 SA	Total
<b>Décès en cours d'hospitalisation dans le service de néonatalogie</b>					
Toulouse	16,7% (1/6)	14,3% (2/14)	0% (0/41)	1,9% (1/53)	3,5% (4/114)
Epipage 2	39,4% (156/396)	18,5% (146/786)	6% (57/954)	2,4% (37/1533)	10,8% (396/3659)
<b>Comorbidités néonatales sévères</b>					
Toulouse	80% (4/5)	16,7% (2/12)	31,7% (13/41)	13,5% (7/52)	23,6% (26/110)
Epipage 2	48,6% (105/216)	31,3% (186/594)	14,9% (125/839)	7,6% (109/1429)	17,1% (525/3078)
<b>Dysplasie broncho-pulmonaire sévère</b>					
Toulouse	80% (4/5)	8,3% (1/12)	14,6% (6/41)	3,8% (2/52)	11,8% (13/110)
Epipage 2	30,1% (66/219)	18,7% (113/603)	5,4% (46/857)	1,7% (25/1465)	8% (250/3144)
<b>HIV 3 et 4</b>					
Toulouse	0% (0/5)	7,1% (1/12)	4,9% (2/42)	1,9% (1/52)	3,5% (4/110)
Epipage 2	16,4% (39/238)	9,1% (58/636)	4,5% (40/881)	2,2% (33/1470)	5,3% (170/3225)
<b>LMPV</b>					
Toulouse	0% (0/5)	7,1% (1/12)	9,8% (4/41)	3,8% (2/52)	6,1% (7/110)
Epipage 2	2,1% (5/240)	2,7% (17/638)	2,3% (20/888)	1,3% (19/1477)	1,9% (61/3243)
<b>ROP sévère</b>					
Toulouse	0%	0%	0%	0%	0%
Epipage 2	11,3% (27/238)	1,6% (10/633)	0,2% (2/890)	0,007% (1/1485)	1,2% (40/3246)
<b>ECUN</b>					
Toulouse	20% (1/5)	0%	0%	0%	0,9% (1/110)
Epipage 2	5,5% (13/238)	4,9% (31/633)	4,1% (36/885)	2,7% (40/1482)	3,7% (120/3238)

**Tableau 12 : comparaison avec la cohorte Epipage 2<sup>4</sup>**

On remarque aussi une incidence moins importante d'hémorragies intra-ventriculaires graves, ainsi que moins de complications digestives sévères (1 ECUN) et de rétinopathies.

Cependant concernant ce dernier point, on peut craindre un sous diagnostic de complication oculaire. En effet, parmi les enfants dont un fond d'œil était indiqué, celui-ci n'avait malheureusement pas été réalisé chez 8 d'entre eux (7,2%).

## IV.3. Dysplasie broncho-pulmonaire

### IV.3.1. Déterminants anténataux

L'étude de *Morrow et al* avait pour but la recherche des facteurs prédisposant à la DBP<sup>31</sup>. Elle a permis de mettre en évidence, en ayant inclus 587 enfants, le poids de naissance, l'ethnie caucasienne, l'âge gestationnel, le tabagisme et l'hypertension artérielle maternelle comme des facteurs statistiquement associés à la DBP. Ils correspondent soit à des éléments relatifs à l'immaturation de l'enfant, soit à des éléments anténataux perturbant le développement pulmonaire fœtal. Une autre conclusion de cette étude concernait le tabagisme maternel, qui était un déterminant anténatal de DBP mais également un facteur associé à la survenue de comorbidités respiratoires pendant la petite enfance. Tous ces critères n'étaient pas significatifs dans notre recueil, probablement à cause d'un manque de puissance de notre étude. Seuls l'âge gestationnel, le poids de naissance et le score d'Apgar à 5 minutes.

Le score d'Apgar était également retrouvé comme facteur significativement associé au risque d'évolution vers la DBP dans une cohorte de *Eriksson et al* comprenant 2255 enfants en 2015<sup>32</sup>. Il y avait également dans cette étude comme autres facteurs significatifs une rupture des membranes de plus d'une semaine et un petit âge gestationnel.

Dans une autre étude publiée en 2014 et incluant 106 339 enfants, *Eriksson et al*<sup>33</sup> ont montré que la pré éclampsie maternelle augmentait le risque de DBP alors que le diabète gestationnel le diminuait significativement. L'hypothèse d'un agent angiogénique était alors évoquée.

L'étude de *Lapcharoensap et al*<sup>34</sup>, publiée en 2015 et incluant 15 779 enfants, retrouvait, quant à elle, comme facteurs prédisposant à un risque plus élevé de DBP : l'HTA maternelle, la rupture prématurée des membranes, la mauvaise adaptation à la vie extra-utérine, l'âge gestationnel faible, le poids de naissance petit, le sexe masculin, l'absence de corticothérapie anténatale et les naissances de causes spontanées. Le diabète gestationnel et l'ethnie afro-américaine apparaissaient comme des facteurs protecteurs.

La chorioamniotite reste un facteur de risque discuté. Elle n'était pas significative dans notre étude. Une méta-analyse en 2012<sup>35</sup>, regroupant 59 études, retrouvait un lien entre

l'évolution vers la DBP et la chorioamniotite. Toutefois, toutes ces études étaient très hétérogènes et il existait très probablement des biais. En 2017, *Torchin et al* dans une étude incluant 2513 naissances<sup>35</sup>, n'avait pas retrouvé de lien significatif entre la chorioamniotite confirmée sur le plan anatomopathologique et l'évolution vers la DBP.

Les caractéristiques de notre population (tableau 3) étaient semblables à celle de la cohorte Epipage 2<sup>4</sup>. La seule spécificité était une proportion d'enfants avec une présentation en siège plus élevée, caractéristique de la région Midi-Pyrénées (INSEE). Mais la présentation ne semble pas être associée à la DBP, que ce soit dans notre étude ou dans la littérature.

Les facteurs anténataux n'expliquent donc pas, à eux seuls, l'incidence de DBP élevée dans notre population.

#### **IV.3.2. Prise en charge anténatale**

La prévention anténatale la plus universellement reconnue est la corticothérapie maternelle. Une méta-analyse Cochrane de 2017<sup>36</sup>, reprenant 30 études, 7774 mères et 8158 enfants, confirmait l'effet bénéfique de la corticothérapie anténatale pour prévenir l'évolution vers la DBP.

Comme seuls les enfants avec prise en charge active ont été inclus, la couverture par corticothérapie anténatale était satisfaisante : 98,2% des enfants de notre étude contre 81,7% des enfants de la cohorte Epipage 2<sup>4</sup>. La décision de sa réalisation faisait partie pleine de la réflexion anténatale sur la prise en charge de l'enfant avant sa naissance.

Le sulfate de magnésium a montré son efficacité en terme de neuroprotection foatale<sup>37</sup> avec une diminution des décès néonataux et une diminution de l'évolution vers la paralysie cérébrale. Son effet sur l'évolution vers la DBP n'a, à ce jour, pas été mis en évidence.

Compte tenu des biais de sélection, notre étude ne peut apporter de conclusion relative à la fréquence de réalisation des thérapeutiques anténatales.

### IV.3.3. Ventilation

En 1999, *Albertine et al*<sup>38</sup> ont étudié l'effet de la ventilation sur des agneaux prématurés et ont analysé histologiquement leurs poumons au décours. Ils ont montré que la ventilation était associée à une formation alvéolaire altérée et non uniforme, ainsi qu'à une abondance anormale d'élastine et à une présence d'œdème et d'inflammation. Ces anomalies étaient plus importantes si la ventilation était lente et avec un important volume ventilatoire, que si elle était plus rapide et avec un volume plus petit<sup>38</sup>.

Certaines études sur l'Homme ont analysé des stratégies de ventilation avec de faibles volumes pulmonaires, dite ventilation protectrice, en tolérant une hypercapnie modeste définie par un objectif de capnie entre 45 et 55 mmHg et un pH supérieur à 7,20. Elles n'ont montré qu'un effet modeste sur la réduction du nombre de patients avec DBP<sup>39</sup>. Il n'y avait pas cependant pas de risque surajouté de LMPV si l'hypercapnie ou les variations de capnie étaient limitées.

En revanche, une durée de ventilation la plus courte possible semble préférable. L'étude de *Robbins et al*, en 2015 comptabilisant 224 enfants âgés de moins de 27 SA, a montré que la précocité de la première extubation était inversement corrélée au risque de développer une DBP<sup>40</sup>. L'étude de *Berger et al* retrouvait la même corrélation avec des dates d'extubation étudiées à 3 et 7 jours<sup>41</sup>. Pour les enfants de notre cohorte, la durée moyenne de ventilation initiale était de 2,8 jours mais s'étendait à 14 jours pour les enfants nés extrêmes prématurés (figure 10). L'étude de *Jensen et al*, en 2015 portant sur 3343 enfants, montrait également une association significative entre la durée de ventilation et la DBP<sup>42</sup>. En revanche, la DBP n'était pas liée au nombre de ré-intubations. Ces données nous incitent donc à des extubations plus précoces, même en cas d'incertitude de non ré-intubation chez les enfants avec un très petit âge gestationnel.

De même, les stratégies évitant l'intubation avec utilisation d'une CPAP précoce, ont montré un bénéfice certain. Une méta-analyse en 2013<sup>43</sup> regroupant 7 études avec 3289 enfants, montrait une diminution faible, mais significative, du nombre de DBP chez les enfants non intubés, sans augmentation de la fréquence de survenue des hémorragies cérébrales sévères. Une nouvelle méta-analyse publiée en 2018<sup>44</sup>, privilégiait également les prises en charge en salle de naissance par CPAP au lieu de l'intubation. Toutefois, ce bénéfice semble modeste et est à contre balancer avec les difficultés supplémentaires

qu'impose la prise en charge d'un enfant non intubé. Nous pouvons prendre comme exemple la gestion des canaux artériels. La survenue d'une hémorragie alvéolaire chez un enfant non ventilé, et la détresse respiratoire qui en découle, est de gestion en urgence plus délicate, avec notamment une nécessité d'intubation avec un geste plus difficile, et peut avoir des conséquences beaucoup plus graves. Cela incite donc à un traitement préventif de la persistance des canaux artériels plus incisif et avec donc plus d'effets indésirables secondaires à l'utilisation des anti-inflammatoires.

Si l'enfant nécessite une intubation, la technique de ventilation doit être la plus optimale possible. Une méta-analyse Cochrane a comparé, en 2018, une ventilation avec pression constante à une ventilation avec un volume ventilatoire ciblé (volume garanti ou VG). Elle a regroupé 16 études ouvertes, de qualité modérée à faible, et a inclus 1065 enfants<sup>45</sup>. La qualité des études était limitée par l'absence d'aveugle, mais qui est obligatoire pour l'évaluation d'une stratégie de ventilation. Il n'a pas été montré de différence de mortalité à la sortie d'hospitalisation ou à 2 ans entre ces deux modes ventilatoires. En revanche, il y avait significativement moins de DBP pour les enfants ventilés avec un volume ciblé. Toutefois, pour les enfants nés avec un poids inférieur à 1000g, la supériorité, bien que présente, n'était pas significative. Il y avait également significativement moins de pneumothorax, une durée de ventilation plus faible, un taux d'hypocapnie plus faible et moins de complications neurologiques à type d'HIV de grade 3 et 4 ou de LMPV dans le groupe en ventilation avec volume ciblé. Il n'y avait pas de différence significative entre les études utilisant des volumes ventilatoires à 4,5 ml/kg et celle à 6 ml/kg. Les hypothèses physiopathologiques avancées étaient une limitation des sous-distensions et sur-distensions pulmonaires diminuant l'agression alvéolaire. L'uniformité du volume respiratoire apportait également une stabilité des valeurs des gaz du sang et permettait une limitation des complications neurologiques secondaires aux variations de capnie.

#### **IV.3.4. Oscillations hautes fréquences**

La ventilation par Oscillations à Haute Fréquence (OHF) est couramment utilisée dans notre cohorte, notamment pour les faibles âges gestationnels, en seconde intension après échec d'une ventilation conventionnel ou en première intention.

Sa comparaison avec la ventilation conventionnelle a mené à une méta-analyse publiée en 2015 regroupant 19 études et 4096 enfants <sup>46</sup>. Ces deux stratégies étaient équivalentes en termes de décès, avec une relative bonne homogénéité entre les études.

La ventilation par OHF était associée significativement à un moindre risque de développer une DBP mais avec une certaine hétérogénéité entre les études. Les analyses en sous-groupe avec prise en compte des facteurs de confusion (tels que l'âge gestationnel de l'enfant, l'utilisation de surfactant, le type de respirateur ou les stratégies de ventilation) n'expliquaient pas cette variabilité entre les études.

Cet effet bénéfique était plus important dans les études utilisant des techniques de ventilation à haut volume pulmonaire, c'est à dire des équipes qui utilisaient une pression plus élevée que la pression moyenne en ventilation conventionnelle et permettaient ainsi la diminution de la FiO<sub>2</sub> à moins de 30%. Cet effet bénéfique était également retrouvé dans les études utilisant des manœuvres de recrutement alvéolaire.

L'analyse du temps inspiratoire sur temps expiratoire (I:E) avec comparaison des rapports à 1:1 ou 1:2 n'avait pas montré de différence significative entre ces deux choix pour l'évolution vers la DBP.

Cette méta-analyse montrait également un nombre moins important de rétinopathie lors de l'utilisation de la ventilation par OHF.

En termes d'effets indésirables, certaines études retrouvaient un risque plus significatif d'HIV ou de LMPV, notamment lors de l'utilisation de petit volume de recrutement. Mais ce fait n'était pas significatif dans l'analyse globale.

Une autre complication suggérée par l'utilisation de l'OHF était une diminution du retour veineux systémique, de par la pression positive engendrée par la ventilation, entraînant une augmentation de la pression veineuse et une diminution du flux sanguin cérébral. Cet impact a été étudié dans l'étude *de Cambonie et al* en 2003<sup>47</sup>. Il y a été montré que la ventilation en OHF n'altérait pas la fonction cardiaque mais provoquait une diminution de la vitesse diastolique et une augmentation de l'indice de résistance dans l'artère cérébrale antérieure, ainsi qu'une incapacité du ventricule gauche à améliorer sa fonction en cas de canal artériel avec shunt significatif. Cela suggère un bon monitoring de la

pression optimale la plus faible possible, notamment en cas de persistance du canal artériel.

La ventilation par OHF était également associée à davantage de fuites autour de la sonde d'intubation.

A long terme, il n'a pas été mis en évidence de différence dans le devenir neurologique à 2 ans<sup>48</sup>. Il en est de même pour les fonctions pulmonaires dans l'enfance.

Les techniques de ventilation par OHF peuvent donc être encouragées pour diminuer le risque de DBP sans augmenter le risque de LMPV. Pour ce faire, l'utilisation de manœuvres de recrutement alvéolaire et l'utilisation d'une pression de recrutement la plus faible possible mais permettant une diminution de la FiO<sub>2</sub> à moins de 30% semblent à privilégier. Il faut également s'adapter aux modifications hémodynamiques secondaires à la persistance du canal artériel et l'utilisation d'une ventilation par OHF.

#### **IV.3.5. Ventilation non invasive**

Il n'y a actuellement pas de données significatives de supériorité distinguant les différents modes de ventilations non invasives en termes d'évolution vers la DBP.

Une méta-analyse intégrant 10 études et 1061 enfants en 2016 a montré une supériorité de la ventilation nasale précoce par pression positive intermittente comparativement à une pression positive continue en terme de diminution du nombre de ré-intubations secondaires ; mais rien de significatif concernant l'évolution vers la DBP<sup>49</sup>. Il en est de même pour une méta-analyse de 2018, regroupant 10 études et 1431 enfants, étudiant ces deux modes ventilatoire en relais d'une extubation, avec diminution du nombre de ré-intubations pour la méthode intermittente mais pas de diminution significative du taux de DBP<sup>50</sup>.

Concernant la prise en charge en salle de naissance, l'étude de *Kirpalani et al* en 2019 n'a pas montré de bénéfice pour le développement pulmonaire en terme d'évolution vers la DBP de la réalisation d'insufflations lors de la réanimation initiale en salle de naissance

de 600 enfants nés entre 23 et 26 SA, en comparaison à une ventilation au masque en pression continue<sup>51</sup>.

En 2009, *Bandari et al* a étudié la ventilation non invasive avec méthode NAVA (Neurally Adjusted Ventilator Assist) et a montré une fréquence d'évolution vers la DBP moins importante pour les prématurés avec un poids de naissance entre 500 et 750g comparativement aux nouveau-nés avec CPAP conventionnelle<sup>52</sup>. Il y avait également une incidence moindre de décès et de ré-intubations. Ces résultats nécessitent des études supplémentaires avant le développement de cette technique à plus grande échelle.

#### IV.3.6. Surfactant

L'administration de surfactant pulmonaire est l'une des mesures les plus importantes et probablement la plus efficace qui ait réduit l'incidence des DBP.

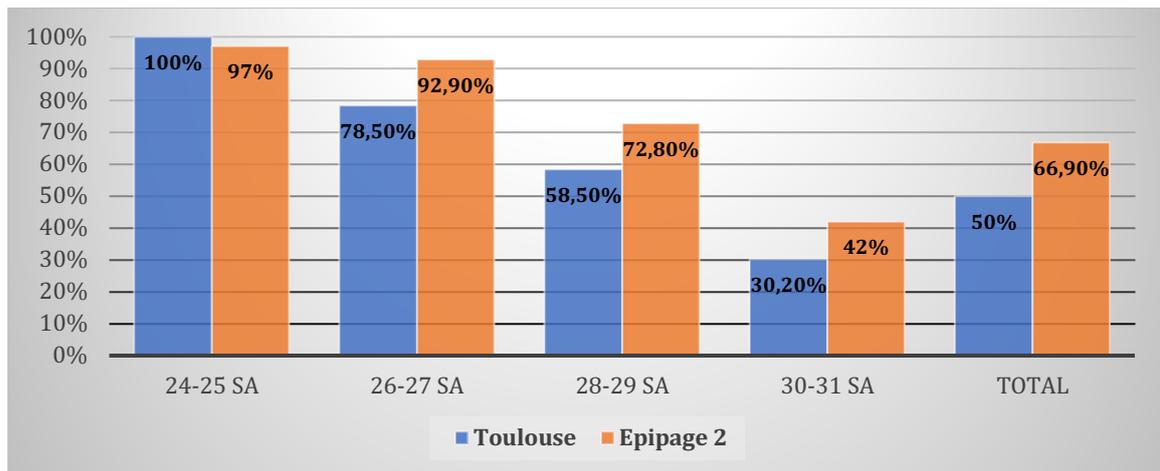
Une méta-analyse en 2007 a montré qu'une administration précoce de surfactant avec extubation rapide dans la première heure de vie, s'apparentant à une méthode INSURE (INtubate, SURfactant, Extubate), comparativement à une administration plus tardive et plus sélective de nouveau-nés avec maladie des membranes hyalines, était associée à une diminution de l'incidence DBP<sup>53</sup>.

La méthode d'instillation de surfactant sans intubation, ou méthode LISA (Less Invasive Surfactant Administration), a également montré un bénéfice en terme de diminution de mortalité, de diminution de la nécessité de recourir à une ventilation mécanique et également de diminution de la fréquence de la DBP, dans une méta-analyse de 6 études incluant 895 enfants<sup>54</sup>.

En ce qui concerne la tolérance, ces deux méthodes n'ont pas montré de différence significative en terme d'oxygénation cérébrale durant la procédure<sup>55</sup>. En ce qui concerne l'efficacité, l'évolution vers la DBP reste à définir. En effet, à l'heure actuelle, aucune étude n'a encore comparé le risque d'évolution vers la DBP en fonction de la méthode d'administration précoce du surfactant.

A Toulouse, on remarque par rapport à la cohorte nationale Epipage 2, une plus faible proportion d'administration de surfactant (figure 28).

Cela peut être expliqué par des méthodes d'administration non invasive de surfactant (LISA ou INSURE) qui étaient encore assez peu utilisées mais en progression depuis ce recueil.



*Figure 27 : comparaison de l'administration de surfactant*

Issu de l'extraction de poumon animal, le surfactant reste une thérapeutique onéreuse. Actuellement une nouvelle génération de surfactant synthétique (CHF5633) est testée sur les agneaux avec une bonne réponse en termes de diminution des lésions pulmonaires. Cela offre une perspective prometteuse uniquement en terme d'économie de santé, sa supériorité clinique n'ayant pas été actuellement prouvée<sup>56</sup>.

### **IV.3.7. Corticothérapie**

#### **IV.3.7.1. Systémique**

La corticothérapie post natale la plus utilisée à Toulouse restait la cure à 21 jours de vie pour permettre l'extubation, conformément aux recommandations AFFSAPS 2010 (présidé par le Professeur JARREAU). Elle correspond à l'équilibre historique entre les bénéfices de la corticothérapie sur la diminution de l'incidence de la DBP<sup>57</sup>, et ses effets secondaires avec des complications neurologiques (hémorragie intra ventriculaire et

LMPV)<sup>58</sup>, métabolique (hyperglycémie)<sup>59</sup>, digestive (hémorragie gastrique)<sup>59</sup>, endocriniennes (diminution de la croissance staturo-pondérale et de la minéralisation osseuse)<sup>60</sup>, pneumologiques (altération de l'alvéolarisation et diminution de la surface d'échange)<sup>61</sup> ou cardiologiques (cardiomyopathie hypertrophique et HTA)<sup>62</sup>. Comme le montrent les méta-analyses Cochrane de 2003, ces effets indésirables sont plus importants si la corticothérapie est précoce (<96 heures)<sup>63</sup>, mais également lorsqu'elle est réalisée entre le 7<sup>ème</sup> et le 14<sup>ème</sup> jour<sup>64</sup>. Elle est donc préconisée de façon plus tardive (après 3 semaines de vie)<sup>65</sup>, seulement pour permettre l'extubation. Elle concerne 9,6% des enfants de notre population, soit un pourcentage comparable aux 8,8% de la cohorte nationale Epipage 2 (311/3541)<sup>4</sup>.

La corticothérapie post natale était réalisée préférentiellement avec de l'hydrocortisone. Cette molécule a montré une efficacité équivalente avec moins d'effets secondaires que la bétaméthasone, dans une étude de 2003 de *Van der Heide-Javing et al*<sup>66</sup> qui comparait le devenir à court et long terme entre deux centres de néonatalogie qui utilisaient distinctement ces deux molécules. Elles avaient un effet équivalent sur la diminution de l'oxygénodépendance et sur l'optimisation de la croissance du périmètre crânien. Le traitement par hydrocortisone semblait supérieur avec moins de variations de la pression sanguine, de la glycémie et de l'uricémie, ainsi qu'à long terme, de meilleures performances scolaires à 5-7 ans.

Une méthode déjà étudiée est l'utilisation préventive à petites doses de l'hydrocortisone dans le cadre de l'étude PREMILOC. Elle a concerné des enfants d'âge gestationnel inférieur à 28 SA et recevant initialement 1mg/kg/j d'hydrocortisone au cours de leurs 7 premiers jours de vie puis 0,5 mg/kg/j pendant les 3 jours suivant. En 2016, une étude en double aveugle contre placebo a concerné 523 enfants dans 21 centres de néonatalogie en France<sup>67</sup>, et a montré une diminution significative de la DBP (51% contre 60% dans le groupe control). Cet effet semblait plus important chez les filles et les enfants exposés à une chorioamniotite. Il n'y avait pas plus de sepsis, excepté dans le sous-groupe d'âge gestationnel entre 24 et 25 SA. Il n'y avait également pas plus d'effets secondaires digestifs. Une évaluation à 2 ans de 379 enfants de cette cohorte n'a pas montré de différence significative en termes de troubles neuro-développementaux, quotient de développement ou de survenue de paralysies cérébrales<sup>68</sup>.

#### IV.3.7.2. Inhalée

La corticothérapie inhalée précoce chez des enfants intubés n'était pas utilisée dans notre service. Elle ne concernait uniquement que les enfants présentant une oxygénodépendance évoluant vers la DBP, avec un début des nébulisations de budésonide entre 31 et 34 SA.

La nébulisation précoce versus placebo a été étudiée dans l'étude NEUROSIS en 2015 et a concerné 369 enfants. Celle-ci a montré un bénéfice certain avec réduction de l'incidence de la DBP (27,8% versus 38%), mais une surmortalité à terme avec une physiopathologie non expliquée (16,9 versus 13,6%)<sup>69</sup>. L'évaluation à 2 ans a montré l'absence de différence significative en terme de complication neurologique, mais également une surmortalité (19,9 versus 14,5%)<sup>70</sup>. Une méta-analyse Cochrane de 2017 n'a pas montré de supériorité de la corticothérapie inhalée comparativement à la corticothérapie systémique<sup>71</sup>. Compte tenu de ces résultats, il paraît prématuré de recommander son utilisation.

L'association d'aérosols de budésonide avec du surfactant a été étudié dans une méta-analyse de 2017 reprenant 2 principales études contre placebo<sup>72</sup>. Elle retrouvait une diminution de 40% du critère composite décès et DBP. Des études sur de plus grands échantillons et à plus long terme sont nécessaires avant d'encourager son utilisation.

#### IV.3.8. Soins de développement

Depuis 2003, le NIDCAP® est à la base du projet de service et intègre les soins de développement au cœur des pratiques. Dès 1986 avec l'étude de *Als et al*<sup>73</sup>, ce programme a montré qu'il pouvait améliorer le devenir respiratoire des nouveau-nés prématurés qui en bénéficiaient avec une réduction des durées de support ventilatoire et une réduction significative des DBP modérées à sévères, par limitation des stimulations sensorielles inappropriées.

Un des soins les plus importants s'inscrivant dans le concept NIDCAP est le peau à peau parental. Sa longue durée (plus de 3 heures par jour), sa régularité (quotidiennement) et sa précocité (moins de 7 jours de vie) ont montré un avantage en terme de diminution de

la DBP dans l'étude de *Casper et al*<sup>74</sup> en 2018. Cette étude a également mis en évidence une diminution significative du nombre d'infections nosocomiales et de cholestases.

L'ensemble des enfants de notre étude ont bénéficié d'au moins un peau à peau et de manière majoritairement précoce (moyenne à 47 heures). Sa promotion fait partie des informations éclairées fournies par les soignants de notre service aux parents afin de les sensibiliser.

#### IV.3.9. Apports hydriques et nutritionnels

On ne remarque pas de différence significative dans les apports totaux entre les enfants qui ont développé une DBP et les autres dans notre étude.

L'étude de *Oh et Al*, en 2005, qui a étudié 1382 enfants avec un poids de naissance entre 400g et 1000g, a montré que les enfants ayant développé une DBP avaient reçu des apports plus élevés et avaient perdu moins de poids durant leurs 10 premiers jours de vie<sup>75</sup>. Cela va de pair avec l'étude de *Wadhawan et al* qui, en 2007, chez 4061 enfants d'âge gestationnel entre 24 et 29 SA, a montré une perte de poids moins importante durant les dix premiers jours de vie chez les enfants qui avaient développé une DBP<sup>76</sup>. Ces données concernaient aussi les nouveau-nés petits pour l'âge gestationnel. L'étude de *Verma et al* en 2015, montrait également qu'une perte de poids plus importante était associée à une diminution significative des DBP, de la persistance du canal artériel et de la survenue d'HIV<sup>77</sup>.

Ces données sont en faveur d'une restriction hydrique. Toutefois, la dépense énergétique liée à la DBP et à la corticothérapie qui y est souvent associée nécessite des apports nutritionnels optimaux. L'objectif nutritionnel doit approcher 150 kilocalories/kg/j avec 3,5 à 4 g/kg/j de protéines<sup>78</sup>. Cet apport demande un volume d'administration suffisant pour être couvert. Cette dualité a été montrée dans l'étude de *Wemhöner et al* qui, en 2011, en analysant les apports des deux premières semaines de vie chez 95 enfants prématurés âgés de moins de 31 SA, a montré que le risque de DBP était plus élevé si ces apports étaient supérieurs à 131 ml/kg/j ou si les apports caloriques étaient inférieurs à 88 kcal/kg/j et inférieurs à 3,1 g/kg/j de protéine<sup>79</sup>. Les apports hydriques des enfants de

notre étude étaient à cette limite à environ 132 ml/kg/j (tableau 4). Les apports caloriques n'ont malheureusement pas pu être évalués.

La prise en charge nutritionnelle des enfants avec DBP de notre cohorte semble néanmoins respectée avec, significativement, une prise de poids relative plus importante lors de l'hospitalisation des enfants avec DBP (25 g/kg/j). L'étude de *Ehrenkranz et al*, en 2006, a en effet montré qu'un gain pondéral supérieur à 21,2 g/kg/j était associé à une diminution du risque de complications neurologiques et à un meilleur développement psychomoteur chez les enfants avec DBP<sup>80</sup>.

#### IV.3.10. **Prise en charge hémodynamique**

Le dépistage échographique précoce du canal artériel est une pratique réalisée dans notre service. L'étude de *Rozé et al*, en 2015, incluant 1513 enfants, a établi un lien significatif entre ce dépistage précoce et une diminution de la mortalité entre le 3<sup>ème</sup> jour de vie et la sortie d'hospitalisation<sup>81</sup>. Le dépistage du canal était également associé à un taux de traitement plus important de celui-ci et une diminution des hémorragies alvéolaires. Il n'y avait en revanche pas de diminution de la fréquence de la DBP.

La méthode de traitement choisie dans notre service était le traitement précoce sur critères hémodynamiques de l'importance du shunt, évalué de façon clinique et échographique<sup>82</sup>.

La thérapeutique de première intention était l'ibuprofène par voie intraveineuse qui a montré sa supériorité pour la fermeture du canal artériel avec moins d'effets indésirables gastriques et rénaux par rapport à l'indométacine dans la méta-analyse Cochrane de 2018<sup>83</sup>. Son administration per os n'était pas pratiquée dans notre unité.

Le paracétamol était utilisé en deuxième intention après échec de deux cures d'ibuprofène. Son efficacité a été montrée contre placebo dans la méta-analyse Cochrane de 2018<sup>84</sup>. En revanche, il n'existe actuellement pas assez de données comparatives avec l'ibuprofène pour le recommander en première intention.

Toutefois, l'intérêt du traitement précoce du canal artériel pour un bénéfice respiratoire chez l'enfant prématuré reste largement débattu. L'étude multicentrique européenne BeNeDuctus trial a montré, en 2018, une non infériorité d'une attitude expectative pour la prise en charge des canaux artériels hémodynamiquement significatifs contre un traitement par ibuprofène, sur le critère composite décès, entérocolite et DBP<sup>85</sup>.

On remarque dans notre recueil un lien statistique entre dépistage échographique, sepsis secondaire et l'évolution vers la DBP. Ce fait est probablement dû à un nombre plus important de réalisation d'échographies cardiaques lors de leur hospitalisation chez les enfants les plus fragiles, notamment pour la recherche d'endocardites en cas de sepsis secondaire bactérien.

Dans notre service, la prise en charge de l'hypotension dans les 72 premières heures de vie était avant tout expectative. Puis, majoritairement en première intention, il était réalisé un remplissage et enfin une administration d'amines si l'hypotension était particulièrement intense et prolongée. L'étude de *Durrmeyer et al*, en 2017 portant sur 1532 enfants, montrait qu'une prise en charge active de l'hypotension précoce était bénéfique sur la survie et sur l'incidence des complications neurologiques<sup>24</sup>. Toutefois, comme nous l'avons vu précédemment, les remplissages, en apportant un volume hydro sodé supplémentaire, sont pourvoyeur de DBP. Les amines, notamment la dopamine, semblent être une alternative de choix<sup>86</sup>.

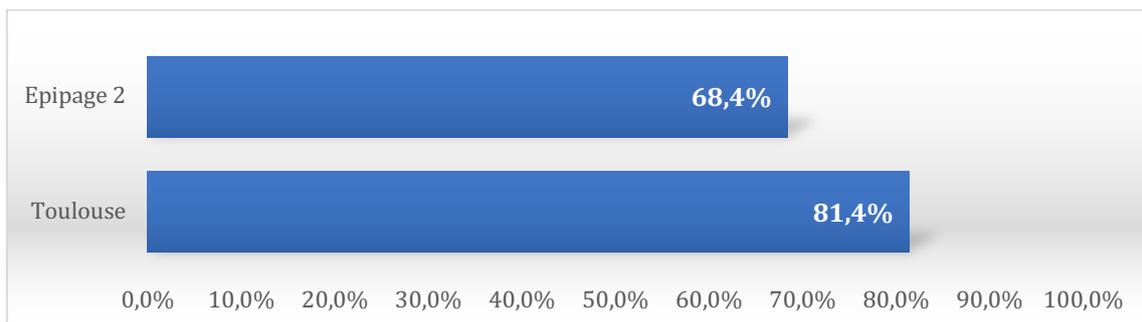
Bien que non significatif dans notre étude, la transfusion semble également associée à une augmentation du risque de DBP<sup>87</sup>. Les mécanismes possibles seraient une augmentation des lésions oxydatives, une augmentation du fer non lié à la transferrine ou la présence des médiateurs inflammatoires dans les produits sanguins<sup>87</sup>. Cependant, aucune étude ne distingue formellement l'association entre la DBP et la transfusion sanguine ou sa cause.

#### IV.3.11. **Alimentation entérale**

L'allaitement maternel est universellement reconnu comme apportant de nombreux bénéfices aux enfants, et plus particulièrement aux nouveau-nés prématurés<sup>88</sup>.

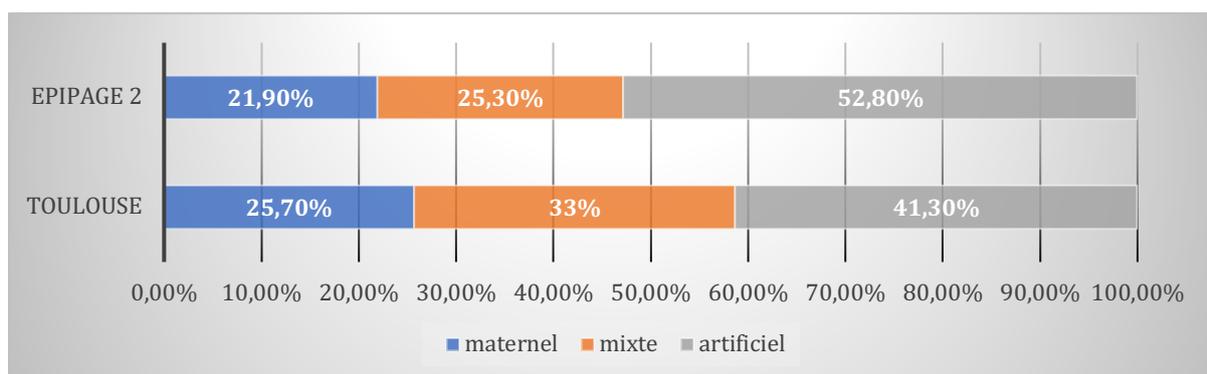
L'alimentation entérale dans notre service est constituée de lait de leur propre mère cru ou de lait de lactarium, pasteurisé. Comme cela a été montré par l'étude de *Dicky et al* en 2017, le risque de DBP était diminué chez les enfants recevant du lait cru comparativement à du lait pasteurisé. L'allaitement maternel doit donc être encouragé.

La politique locale de soutien à l'allaitement maternel porte ses fruits avec 81,4% (92/113) d'allaitement durant le séjour hospitalier dans notre population contre 68,4% (1859/2716) dans la cohorte nationale Epipage 2 (figure 29)<sup>89</sup>.



*Figure 28 : Allaitement maternel durant l'hospitalisation*

Cela se confirmait à terme avec 58,7% des enfants ayant bénéficié d'un allaitement maternel dans notre population (dont 47,2% d'allaitement maternel exclusif) contre 47,2% (dont 21,9% d'allaitement maternel exclusif) dans la cohorte Epipage 2<sup>89</sup> (figure 30).



*Figure 29 : allaitement à terme*

Grâce à la poursuite d'un suivi régulier de la croissance pondérale et un accompagnement de l'autonomisation sur le plan des tétées, l'HAD permettait un meilleur taux d'allaitement à terme (figure 23). Elle permettait également de raccourcir le temps de séparation des familles et des enfants et ainsi d'améliorer la relation précoce parents-enfants et donc le lien d'attachement.

La stratégie d'alimentation de notre service s'appuie préférentiellement sur une alimentation entérale précoce par du colostrum de la mère puis sur une augmentation de 20 ml/kg/j. Il n'existe pas de donnée significative concernant la temporalité de l'alimentation avec l'évolution vers la DBP, dans notre étude ni dans la littérature.

#### IV.3.12. **Sepsis**

##### IV.3.12.1. **Précoce**

Dans la cohorte Epipage 2, l'incidence de l'infection bactérienne néonatale précoce était de 7,6%<sup>23</sup>, soit inférieur à la prévalence de nos infections certaines (2,6%). La part des infections probable était en revanche plus conséquente (5,2%). On peut donc supposer un sous diagnostic des infections précoces certaines, lié notamment aux conditions de recueil des hémocultures. La quantité nécessaire longtemps évaluée à 0,5 ml<sup>90</sup> devrait être augmentée jusqu'à 2 ml (recommandation SFN, sept 2017). C'est pour cette raison que pour l'analyse de facteurs associés à la DBP, nous avons choisi de considérer comme ayant fait un sepsis précoce un enfant pour lequel un diagnostic d'infection certaine ou probable avait été posé.

La fiabilité de ce diagnostic et sa précocité sont importantes dans la prévention de la DBP. L'étude de *Novitsky et al*, en 2015 composée de 906 enfants, a en effet montré un lien significatif entre une antibiothérapie supérieure à 48 heures lors de la première semaine de vie et l'évolution vers la DBP<sup>91</sup>. Il y avait également une augmentation de l'incidence de portage de bactéries multi-résistantes.

#### IV.3.12.2. Secondaire

Les infections secondaires étaient significativement associées dans notre recueil au risque d'évolution vers la DBP. L'étude *Lapcharoensap et al*, a étudié deux populations d'enfants prématurés lors de deux périodes de temps différentes. Elle a montré une réduction de l'incidence des sepsis secondaires et de la DBP entre les périodes de 2006 à 2010 et de 2011 à 2013<sup>92</sup>. En analyse multivarié, 8% de la baisse des DBP était attribuable à la diminution du nombre de sepsis. Cette association était également retrouvée dans l'étude d'*Eriksson et al*<sup>32</sup> avec une diminution du nombre et de la sévérité de la DBP en cas d'absence de sepsis secondaire.

Toutefois ce constat ne doit pas conduire à une prescription déraisonnée d'antibiotiques. En effet, l'étude de *Cantey et al* en 2017 montrait, après ajustement sur la sévérité des infections, une association entre la durée de l'antibiothérapie et l'augmentation du risque de survenu d'une DBP<sup>93</sup>.

Notre cohorte est composée de 19,3% d'enfants ayant eu un sepsis secondaire bactérien contre 30,6% dans la cohorte Epipage 2<sup>23</sup>. Cela souligne les efforts de non contamination notamment lors de la manipulation des cathéters centraux.

En revanche, nous avons retrouvé un nombre conséquent d'infections virales dans notre recueil (11,4%) (tableau 5). L'étude de *Zinna et al*, en 2016, a montré l'association entre infection virale nosocomiale pendant l'hospitalisation et une incidence plus élevée de DBP<sup>94</sup>, en prenant l'exemple du rhinovirus. La poursuite des efforts doit être portée sur la promotion des mesures d'hygiène, auprès des parents et du personnel soignant pour lutter contre la transmission de germes respiratoires. Malgré les mesures d'isolement en cas de diagnostic d'un sepsis viral, l'architecture de notre service, où il y a essentiellement de chambres communes de néonatalogie, n'est pas une configuration idéale pour permettre cette lutte.

### IV.3.13. **Pharmacologie**

#### IV.3.13.1. **Caféine**

La caféine, une méthylxanthine, est utilisée dans la prévention des apnées du nouveau-né prématuré. Mais elle a également montré un intérêt dans la réduction du risque de DBP, dans l'étude de *Shmidt et al* en 2006 portant sur 963 enfants prématurés<sup>95</sup>. Son mécanisme d'action dans cette indication est mal connu. Il a été supposé une action anti-inflammatoire. Son effet positif pourrait être également dû à la diminution de la durée de ventilation, notamment si elle est administrée dans les deux premiers jours.

Son utilisation dans notre service est systématique pour les nouveau-nés intubés âgés de moins de 32 SA.

#### IV.3.13.2. **Vitamine A**

La vitamine A est un rétinoïde impliqué dans le développement et la réparation de l'épithélium pulmonaire. Il a été démontré que les enfants prématurés avaient un taux faible de vitamine A. Une méta-analyse Cochrane a montré une diminution faible mais significative du nombre de DBP en cas de réalisations de 14 injections de vitamine A par voie intramusculaire chez des enfants pesant moins de 1000g<sup>96</sup>. Toutefois, cette efficacité n'était pas retrouvée en cas de supplémentation uniquement entérale, et n'apportait pas de bénéfice en termes de développement psychomoteur. D'autre part, il existait également composante algique non négligeable.

Cette supplémentation ne fait pas partie des pratiques courante de notre service.

#### IV.3.13.3. **Macrolide**

L'infection néonatale par ureaplasma spp. est associée à un risque majoré de DBP. Une méta analyse en 2014, comprenant 6 études et 469 enfants, ne retrouvait pas de bénéfice à un traitement par macrolide en termes d'évolution vers la DBP, quel que soit le motif du traitement<sup>97</sup>. Celui-ci était soit prophylactique, soit en réponse à un prélèvement (trachéal

ou nasopharyngée) positif à ureaplasma spp. En revanche, un bénéfice était retrouvé lors de l'utilisation spécifique de l'azithromycine en traitement prophylactique<sup>97</sup>.

L'étude de *Kim et al*, en 2019, a étudié l'aspect anténatal. La colonisation maternelle vaginale à ureaplasma spp était significativement associée à un plus grand risque de DBP comparativement aux enfants nés de mère non colonisées<sup>98</sup>. Un traitement anténatal par azithromycine limitait ce risque sans l'annuler.

Ces données nécessitent toutefois des études complémentaires de pharmacodynamie et d'évolution à long terme. La recherche spécifique d'ureaplasma spp. et l'utilisation d'azithromycine ne font pas partie des pratiques courantes de notre service.

#### IV.3.13.4. **Thérapie cellulaire**

Il a été montré qu'une déficience en cellules souches et en cellules progénitrices mésenchymateuses peut favoriser le développement de la DBP. Sur la base de cette découverte, il a été supposé que l'utilisation de cellules souches ou progénitrices exogènes pourrait protéger ou régénérer un poumon endommagé.

L'étude de phase 1 de *Chang et al* en 2014, a testé l'administration intra-trachéale de cellules souches sanguines provenant du cordon ombilical. Les 9 enfants de cette étude étaient à haut risque de DBP car ils nécessitaient toujours une ventilation mécanique entre leur 5<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> jour de vie, au moment de l'administration. Ce protocole avait été bien toléré sans effet secondaire majeur. Le taux de cytokines pro-inflammatoires était diminué au 7<sup>ème</sup> jours et la DBP était moins sévère<sup>99</sup>. A deux ans, il n'avait pas été relevé d'effets secondaires majeurs respiratoires ou neurologiques<sup>100</sup>.

Ces données nécessitent des études plus larges, mais offrent une intéressante perspective pour l'avenir.

#### IV.3.13.5. **Autres**

D'autres thérapeutiques étudiées n'ont pas ou peu montré de bénéfice et ne sont pas utilisées en pratique courante : les bronchodilatateurs (albuterol, apratropium), les anti-mastocitaires (cromolyn), l'inositol ou les anti-oxydants (superoxyde dismutase, N acetyl-cystéine, vitamine E ou C)<sup>101</sup>.

#### IV.3.14. **Perspectives génétiques**

La prédisposition génétique à la DBP a été supposée par l'observation de l'évolution différente des enfants issus de différentes ethnies, notamment dans l'étude de *Morrow et al*<sup>31</sup>. L'étude de *Bhandari et al* en 2006<sup>29</sup>, a montré une concordance dans la survenue de complications chez les jumeaux monozygotes plus forte que chez les dizygotes, montrant également cette susceptibilité génétique dans le développement de la DBP.

Le gène SPOCK2 est impliqué dans le développement pulmonaire et notamment l'alvéolarisation. Il pourrait être un gène de susceptibilité à la DBP avec une plus forte prévalence chez les enfants porteur du polymorphisme rs124560<sup>102</sup>.

D'autres gènes, proches de celui codant pour la CRP (rs11265269), ont également montré une susceptibilité dans la survenue de la BDP dans une étude parue en 2017<sup>103</sup>. Cette étude montrait également qu'une CRP haute dans la première semaine de vie pourrait être un marqueur significatif de survenu de DBP.

L'étude de *Ambalavanan et al*, en 2015, montrait que des voies moléculaires telles que miR-219, une voie impliquée dans la résolution de l'inflammation aiguë, et CD44, un récepteur de surface cellulaire de l'acide hyaluronique impliqué dans le trafic leucocytaire et la septation alvéolaire, étaient associées à la DBP<sup>104</sup>.

Il y a probablement une forte part génétique à l'évolution vers la DBP. Malgré tout, peu d'études sont réellement concluantes. Il n'existe en tout cas, à l'heure actuelle, aucune méthode de dépistage génétique du risque de DBP.

#### IV.3.15. **Devenir et complications associées**

La DBP dans notre recueil était associée à une durée d'hospitalisation plus longue et à un plus grand risque d'entéropathie et de complications neurologiques aux ETF. Cela semble logique comme tenu de la vulnérabilité de cette population.

En revanche, nous avons retrouvé un lien statistiquement significatif entre l'évolution vers la DBP et un moindre risque de rétinopathie. Cet élément n'est pas en cohérence avec les données de la littérature et nous n'avons, à l'heure actuelle, pas d'explication à ce résultat.

## V. CONCLUSION

Notre étude a été motivée par la mise en place d'une nouvelle unité de réanimation néonatale en Mars 2017 à l'hôpital des enfants de Toulouse. Nous avons comparé notre cohorte à la population de l'étude Epipage 2. Nous n'avons pas mis en évidence de différences majeures de prise en charge de ces enfants nés avant 32 SA. Cependant, nous avons retrouvé une plus grande fréquence de comorbidités néonatales sévères, en lien avec l'évolution plus fréquente vers la dysplasie broncho-pulmonaire.

L'étude de facteurs potentiellement associés au risque d'évolution vers une DBP a permis de remettre en lumière la vulnérabilité des très grands prématurés et la nécessité d'une prise en charge altérant le moins possible le développement pulmonaire extra-utérin.

Notre étude n'a cependant pas permis de mettre en évidence d'autres facteurs décrits dans la littérature, probablement en lien avec la taille modeste de notre population.

Il est important de poursuivre les efforts, notamment en termes d'administration de surfactant, de façon moins invasive, sans intubation, et de limiter le nombre d'infections virales intra-hospitalières. La ventilation conventionnelle en volume contrôlé ou en OHF avec des pressions moyennes plus importantes sont des options issues de la littérature à considérer. Il en est de même pour la corticothérapie préventive précoce utilisée dans l'étude PREMILOC.

Le suivi et le devenir de cette cohorte sur un plus long terme grâce au suivi fourni par le réseau P'tit MIP, permettra d'enrichir ce premier travail.

*Vu permis d'imprimer  
Le Doyen de la Faculté  
de Médecine Toulouse - Purpan*

  
**Didier CARRIÉ**

*vu le Président du  
Jury .*

*P2 Yves CHAIX*

**Professeur Y. CHAIX  
NEUROLOGIE  
Hôpital des Enfants  
CHU TOULOUSE**

## VI. BIBLIOGRAPHIE

- (1) Blondel, B.; Coulm, B.; Bonnet, C.; Goffinet, F.; Le Ray, C.; National Coordination Group of the National Perinatal Surveys. Trends in Perinatal Health in Metropolitan France from 1995 to 2016: Results from the French National Perinatal Surveys. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* **2017**, *46* (10), 701–713. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2017.09.002>.
- (2) Sizun, J.; Westrup, B. Early Developmental Care for Preterm Neonates: A Call for More Research. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2004**, *89* (5), F384–388. <https://doi.org/10.1136/adc.2002.025114>.
- (3) Zeitlin, J.; Ancel, P.-Y.; Delmas, D.; Bréart, G.; Papiernik, E.; EPIPAGE and MOSAIC Ile-de-France Groups. Changes in Care and Outcome of Very Preterm Babies in the Parisian Region between 1998 and 2003. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2010**, *95* (3), F188–193. <https://doi.org/10.1136/adc.2008.156745>.
- (4) Ancel, P.-Y.; Goffinet, F.; EPIPAGE-2 Writing Group; Kuhn, P.; Langer, B.; Matis, J.; Hernandorena, X.; Chabanier, P.; Joly-Pedespan, L.; Lecomte, B.; et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr.* **2015**, *169* (3), 230–238. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3351>.
- (5) Northway, W. H.; Rosan, R. C.; Porter, D. Y. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. Bronchopulmonary Dysplasia. *N. Engl. J. Med.* **1967**, *276* (7), 357–368. <https://doi.org/10.1056/NEJM196702162760701>.
- (6) Delacourt, C.; Jarreau, P.-H.; Bourbon, J. [Normal and abnormal alveolar development]. *Rev. Mal. Respir.* **2003**, *20* (3 Pt 1), 373–383.
- (7) Habermehl, D.; Parkitna, J. R.; Kaden, S.; Brügger, B.; Wieland, F.; Gröne, H.-J.; Schütz, G. Glucocorticoid Activity during Lung Maturation Is Essential in Mesenchymal and Less in Alveolar Epithelial Cells. *Mol. Endocrinol. Baltim. Md* **2011**, *25* (8), 1280–1288. <https://doi.org/10.1210/me.2009-0380>.
- (8) Fakhoury, K. F.; Sellers, C.; Smith, E. O.; Rama, J. A.; Fan, L. L. Serial Measurements of Lung Function in a Cohort of Young Children with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* **2010**, *125* (6), e1441–1447. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0668>.
- (9) Franco, M.-L.; Waszak, P.; Banalec, G.; Levame, M.; Lafuma, C.; Harf, A.; Delacourt, C. LPS-Induced Lung Injury in Neonatal Rats: Changes in Gelatinase Activities and Consequences on Lung Growth. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **2002**, *282* (3), L491–500. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00140.2001>.
- (10) Kotecha, S.; Wilson, L.; Wangoo, A.; Silverman, M.; Shaw, R. J. Increase in Interleukin (IL)-1 Beta and IL-6 in Bronchoalveolar Lavage Fluid Obtained from Infants with Chronic

Lung Disease of Prematurity. *Pediatr. Res.* **1996**, *40* (2), 250–256. <https://doi.org/10.1203/00006450-199608000-00010>.

(11) Jobe, A. H.; Bancalari, E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2001**, *163* (7), 1723–1729. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>.

(12) Gasior, N.; David, M.; Millet, V.; Reynaud-Gaubert, M.; Dubus, J.-C. [Adult respiratory sequelae of premature birth]. *Rev. Mal. Respir.* **2011**, *28* (10), 1329–1339. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2011.05.015>.

(13) Larroque, B.; Bréart, G.; Kaminski, M.; Dehan, M.; André, M.; Burguet, A.; Grandjean, H.; Ledéser, B.; Lévêque, C.; Maillard, F.; et al. Survival of Very Preterm Infants: EpiPAGE, a Population Based Cohort Study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2004**, *89* (2), F139–144.

(14) Larroque, B.; Ancel, P.-Y.; Marret, S.; Marchand, L.; André, M.; Arnaud, C.; Pierrat, V.; Rozé, J.-C.; Messer, J.; Thiriez, G.; et al. Neurodevelopmental Disabilities and Special Care of 5-Year-Old Children Born before 33 Weeks of Gestation (the EPIPAGE Study): A Longitudinal Cohort Study. *Lancet Lond. Engl.* **2008**, *371* (9615), 813–820. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60380-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60380-3).

(15) The Definition and Classification of Cerebral Palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* **2007**, *49* (s109), 1–44. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00001.x>.

(16) Field, D. J.; Dorling, J. S.; Manktelow, B. N.; Draper, E. S. Survival of Extremely Premature Babies in a Geographically Defined Population: Prospective Cohort Study of 1994–9 Compared with 2000–5. *BMJ* **2008**, *336* (7655), 1221–1223. <https://doi.org/10.1136/bmj.39555.670718.BE>.

(17) Vanhaesebrouck, P.; Allegaert, K.; Bottu, J.; Debauche, C.; Devlieger, H.; Docx, M.; François, A.; Haumont, D.; Lombet, J.; Rigo, J.; et al. The EPIBEL Study: Outcomes to Discharge from Hospital for Extremely Preterm Infants in Belgium. *Pediatrics* **2004**, *114* (3), 663–675. <https://doi.org/10.1542/peds.2003-0903-L>.

(18) Markestad, T.; Kaaresen, P. I.; Rønnestad, A.; Reigstad, H.; Lossius, K.; Medbø, S.; Zanussi, G.; Engelund, I. E.; Skjaerven, R.; Irgens, L. M.; et al. Early Death, Morbidity, and Need of Treatment among Extremely Premature Infants. *Pediatrics* **2005**, *115* (5), 1289–1298. <https://doi.org/10.1542/peds.2004-1482>.

(19) Ancel, P.-Y.; Goffinet, F.; EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: A Preterm Birth Cohort in France in 2011. *BMC Pediatr.* **2014**, *14*, 97. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-97>.

(20) Ryan, R. M. A New Look at Bronchopulmonary Dysplasia Classification. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* **2006**, *26* (4), 207–209. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211449>.

(21) Haque, K. N. Definitions of Bloodstream Infection in the Newborn. *Pediatr. Crit. Care Med. J. Soc. Crit. Care Med. World Fed. Pediatr. Intensive Crit. Care Soc.* **2005**, *6* (3 Suppl), S45–49. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000161946.73305.0A>.

- (22) Modi, N.; Doré, C. J.; Saraswatula, A.; Richards, M.; Bamford, K. B.; Coello, R.; Holmes, A. A Case Definition for National and International Neonatal Bloodstream Infection Surveillance. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2009**, *94* (1), F8-12. <https://doi.org/10.1136/adc.2007.126458>.
- (23) Mitha, A.; Foix-L'Hélias, L.; Arnaud, C.; Marret, S.; Vieux, R.; Aujard, Y.; Thiriez, G.; Larroque, B.; Cambonie, G.; Burguet, A.; et al. Neonatal Infection and 5-Year Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants. *Pediatrics* **2013**, *132* (2), e372-380. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-3979>.
- (24) Durrmeyer, X.; Marchand-Martin, L.; Porcher, R.; Gascoin, G.; Roze, J.-C.; Storme, L.; Favrais, G.; Ancel, P.-Y.; Cambonie, G.; Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Abstention or Intervention for Isolated Hypotension in the First 3 Days of Life in Extremely Preterm Infants: Association with Short-Term Outcomes in the EPIPAGE 2 Cohort Study. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2017**, *102* (6), 490–496. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312104>.
- (25) Walsh, M. C.; Kliegman, R. M. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatr. Clin. North Am.* **1986**, *33* (1), 179–201.
- (26) Ohki, Y.; Maruyama, K.; Harigaya, A.; Kohno, M.; Arakawa, H. Complications of Peripherally Inserted Central Venous Catheter in Japanese Neonatal Intensive Care Units. *Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc.* **2013**, *55* (2), 185–189. <https://doi.org/10.1111/ped.12033>.
- (27) Papile, L. A.; Burstein, J.; Burstein, R.; Koffler, H. Incidence and Evolution of Subependymal and Intraventricular Hemorrhage: A Study of Infants with Birth Weights Less than 1,500 Gm. *J. Pediatr.* **1978**, *92* (4), 529–534.
- (28) International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960* **2005**, *123* (7), 991–999. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.7.991>.
- (29) Bhandari, V.; Bizzarro, M. J.; Shetty, A.; Zhong, X.; Page, G. P.; Zhang, H.; Ment, L. R.; Gruen, J. R.; Neonatal Genetics Study Group. Familial and Genetic Susceptibility to Major Neonatal Morbidities in Preterm Twins. *Pediatrics* **2006**, *117* (6), 1901–1906. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1414>.
- (30) Poindexter, B. B.; Feng, R.; Schmidt, B.; Aschner, J. L.; Ballard, R. A.; Hamvas, A.; Reynolds, A. M.; Shaw, P. A.; Jobe, A. H.; Prematurity and Respiratory Outcomes Program. Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. *Ann. Am. Thorac. Soc.* **2015**, *12* (12), 1822–1830. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201504-218OC>.
- (31) Morrow, L. A.; Wagner, B. D.; Ingram, D. A.; Poindexter, B. B.; Schibler, K.; Cotten, C. M.; Dagle, J.; Sontag, M. K.; Mourani, P. M.; Abman, S. H. Antenatal Determinants of Bronchopulmonary Dysplasia and Late Respiratory Disease in Preterm Infants. *Am. J. Respir.*

*Crit. Care Med.* **2017**, *196* (3), 364–374. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2414OC>.

(32) Eriksson, L.; Haglund, B.; Odland, V.; Altman, M.; Ewald, U.; Kieler, H. Perinatal Conditions Related to Growth Restriction and Inflammation Are Associated with an Increased Risk of Bronchopulmonary Dysplasia. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* **1992** *2015*, *104* (3), 259–263. <https://doi.org/10.1111/apa.12888>.

(33) Eriksson, L.; Haglund, B.; Odland, V.; Altman, M.; Kieler, H. Prenatal Inflammatory Risk Factors for Development of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* **2014**, *49* (7), 665–672. <https://doi.org/10.1002/ppul.22881>.

(34) Lapcharoensap, W.; Gage, S. C.; Kan, P.; Profit, J.; Shaw, G. M.; Gould, J. B.; Stevenson, D. K.; O’Brodivich, H.; Lee, H. C. Hospital Variation and Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia in a Population-Based Cohort. *JAMA Pediatr.* **2015**, *169* (2), e143676. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3676>.

(35) al, H. L., et. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. - PubMed - NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21697236> (accessed Apr 2, 2019).

(36) Roberts, D.; Brown, J.; Medley, N.; Dalziel, S. R. Antenatal Corticosteroids for Accelerating Fetal Lung Maturation for Women at Risk of Preterm Birth. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *3*, CD004454. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>.

(37) Magee, L. A.; De Silva, D. A.; Sawchuck, D.; Synnes, A.; von Dadelszen, P. No 376 - Recours Au Sulfate de Magnésium Aux Fins de Neuroprotection Fœtale. *J. Obstet. Gynaecol. Can. JOGC J. Obstet. Gynecol. Can. JOGC* **2019**, *41* (4), 523–542. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.11.033>.

(38) Albertine, K. H.; Jones, G. P.; Starcher, B. C.; Bohnsack, J. F.; Davis, P. L.; Cho, S. C.; Carlton, D. P.; Bland, R. D. Chronic Lung Injury in Preterm Lambs. Disordered Respiratory Tract Development. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **1999**, *159* (3), 945–958. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.3.9804027>.

(39) Thome, U. H.; Ambalavanan, N. Permissive Hypercapnia to Decrease Lung Injury in Ventilated Preterm Neonates. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* **2009**, *14* (1), 21–27. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2008.08.005>.

(40) Robbins, M.; Trittmann, J.; Martin, E.; Reber, K. M.; Nelin, L.; Shepherd, E. Early Extubation Attempts Reduce Length of Stay in Extremely Preterm Infants Even If Re-Intubation Is Necessary. *J. Neonatal-Perinat. Med.* **2015**, *8* (2), 91–97. <https://doi.org/10.3233/NPM-15814061>.

(41) Berger, J.; Mehta, P.; Bucholz, E.; Dziura, J.; Bhandari, V. Impact of Early Extubation and Reintubation on the Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia in Neonates. *Am. J. Perinatol.* **2014**, *31* (12), 1063–1072. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1371702>.

(42) Jensen, E. A.; DeMauro, S. B.; Kornhauser, M.; Aghai, Z. H.; Greenspan, J. S.; Dysart,

- K. C. Effects of Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr.* **2015**, *169* (11), 1011–1017. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.2401>.
- (43) Fischer, H. S.; Bühler, C. Avoiding Endotracheal Ventilation to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-Analysis. *Pediatrics* **2013**, *132* (5), e1351-1360. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-1880>.
- (44) Fischer, H. S.; Schmölzer, G. M.; Cheung, P.-Y.; Bühler, C. Sustained Inflations and Avoiding Mechanical Ventilation to Prevent Death or Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-Analysis. *Eur. Respir. Rev. Off. J. Eur. Respir. Soc.* **2018**, *27* (150). <https://doi.org/10.1183/16000617.0083-2018>.
- (45) Klingenberg, C.; Wheeler, K. I.; McCallion, N.; Morley, C. J.; Davis, P. G. Volume-Targeted versus Pressure-Limited Ventilation in Neonates. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *10*, CD003666. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003666.pub4>.
- (46) Cools, F.; Offringa, M.; Askie, L. M. Elective High Frequency Oscillatory Ventilation versus Conventional Ventilation for Acute Pulmonary Dysfunction in Preterm Infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2015**, No. 3, CD000104. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000104.pub4>.
- (47) Cambonie, G.; Guillaumont, S.; Luc, F.; Vergnes, C.; Milesi, C.; Voisin, M. Haemodynamic Features during High-Frequency Oscillatory Ventilation in Preterms. *Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992* **2003**, *92* (9), 1068–1073.
- (48) Marlow, N.; Greenough, A.; Peacock, J. L.; Marston, L.; Limb, E. S.; Johnson, A. H.; Calvert, S. A. Randomised Trial of High Frequency Oscillatory Ventilation or Conventional Ventilation in Babies of Gestational Age 28 Weeks or Less: Respiratory and Neurological Outcomes at 2 Years. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2006**, *91* (5), F320-326. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.079632>.
- (49) Lemyre, B.; Laughon, M.; Bose, C.; Davis, P. G. Early Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) versus Early Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) for Preterm Infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, *12*, CD005384. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005384.pub2>.
- (50) Lemyre, B.; Davis, P. G.; De Paoli, A. G.; Kirpalani, H. Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation (NIPPV) versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure (NCPAP) for Preterm Neonates after Extubation. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, *2*, CD003212. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003212.pub3>.
- (51) Kirpalani, H.; Ratcliffe, S. J.; Keszler, M.; Davis, P. G.; Foglia, E. E.; Te Pas, A.; Fernando, M.; Chaudhary, A.; Localio, R.; van Kaam, A. H.; et al. Effect of Sustained Inflations vs Intermittent Positive Pressure Ventilation on Bronchopulmonary Dysplasia or Death Among Extremely Preterm Infants: The SAIL Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2019**, *321* (12), 1165–1175. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.1660>.

- (52) Bhandari, V.; Finer, N. N.; Ehrenkranz, R. A.; Saha, S.; Das, A.; Walsh, M. C.; Engle, W. A.; VanMeurs, K. P.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Synchronized Nasal Intermittent Positive-Pressure Ventilation and Neonatal Outcomes. *Pediatrics* **2009**, *124* (2), 517–526. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1302>.
- (53) Stevens, T. P.; Harrington, E. W.; Blennow, M.; Soll, R. F. Early Surfactant Administration with Brief Ventilation vs. Selective Surfactant and Continued Mechanical Ventilation for Preterm Infants with or at Risk for Respiratory Distress Syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2007**, No. 4, CD003063. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003063.pub3>.
- (54) Rigo, V.; Lefebvre, C.; Broux, I. Surfactant Instillation in Spontaneously Breathing Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Pediatr.* **2016**, *175* (12), 1933–1942. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2789-4>.
- (55) al, R.-S. C., et. Cerebral oxygenation associated with INSURE versus LISA procedures in surfactant-deficient newborn piglet RDS model. - PubMed - NCBI <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30775857> (accessed Apr 4, 2019).
- (56) Rey-Santano, C.; Mielgo, V. E.; Murgia, X.; Gomez-Solaetxe, M. A.; Salomone, F.; Bianco, F.; Pelizzi, N.; Loureiro, B.; López de Heredia Y Goya, J. Cerebral and Lung Effects of a New Generation Synthetic Surfactant with SP-B and SP-C Analogs in Preterm Lambs. *Pediatr. Pulmonol.* **2017**, *52* (7), 929–938. <https://doi.org/10.1002/ppul.23685>.
- (57) Avery, G. B.; Fletcher, A. B.; Kaplan, M.; Brudno, D. S. Controlled Trial of Dexamethasone in Respirator-Dependent Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* **1985**, *75* (1), 106–111.
- (58) Noble-Jamieson, C. M.; Regev, R.; Silverman, M. Dexamethasone in Neonatal Chronic Lung Disease: Pulmonary Effects and Intracranial Complications. *Eur. J. Pediatr.* **1989**, *148* (4), 365–367.
- (59) Shinwell, E. S.; Karplus, M.; Zmora, E.; Reich, D.; Rothschild, A.; Blazer, S.; Bader, D.; Yurman, S.; Dolfín, T.; Kuint, J.; et al. Failure of Early Postnatal Dexamethasone to Prevent Chronic Lung Disease in Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **1996**, *74* (1), F33-37.
- (60) Weiler, H. A.; Paes, B.; Shah, J. K.; Atkinson, S. A. Longitudinal Assessment of Growth and Bone Mineral Accretion in Prematurely Born Infants Treated for Chronic Lung Disease with Dexamethasone. *Early Hum. Dev.* **1997**, *47* (3), 271–286.
- (61) Bourbon, J.; Boucherat, O.; Chailley-Heu, B.; Delacourt, C. Control Mechanisms of Lung Alveolar Development and Their Disorders in Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatr. Res.* **2005**, *57* (5 Pt 2), 38R-46R. <https://doi.org/10.1203/01.PDR.0000159630.35883.BE>.
- (62) Boeuf, B.; Maragnes, P.; Belzic, I.; Lacotte, J.; Bonte, J. B.; Guillois, B.

[Glucocorticoid-induced hypertrophic cardiomyopathy in premature infants: apropos of 4 cases]. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.* **1997**, 4 (2), 152–157.

(63) Halliday, H. L.; Ehrenkranz, R. A.; Doyle, L. W. Early Postnatal (<96 Hours) Corticosteroids for Preventing Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2003**, No. 1, CD001146. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001146>.

(64) Halliday, H. L.; Ehrenkranz, R. A.; Doyle, L. W. Moderately Early (7-14 Days) Postnatal Corticosteroids for Preventing Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2003**, No. 1, CD001144. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001144>.

(65) Halliday, H. L.; Ehrenkranz, R. A.; Doyle, L. W. Delayed (>3 Weeks) Postnatal Corticosteroids for Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2003**, No. 1, CD001145. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001145>.

(66) van der Heide-Jalving, M.; Kamphuis, P. J. G. H.; van der Laan, M. J.; Bakker, J. M.; Wiegant, V. M.; Heijnen, C. J.; Veen, S.; van Bel, F. Short- and Long-Term Effects of Neonatal Glucocorticoid Therapy: Is Hydrocortisone an Alternative to Dexamethasone? *Acta Paediatr. Oslo Nor. 1992* **2003**, 92 (7), 827–835.

(67) Baud, O.; Maury, L.; Lebail, F.; Ramful, D.; El Moussawi, F.; Nicaise, C.; Zupan-Simunek, V.; Coursol, A.; Beuchée, A.; Bolot, P.; et al. Effect of Early Low-Dose Hydrocortisone on Survival without Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants (PREMILOC): A Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicentre, Randomised Trial. *Lancet Lond. Engl.* **2016**, 387 (10030), 1827–1836. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00202-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00202-6).

(68) Baud, O.; Trousson, C.; Biran, V.; Leroy, E.; Mohamed, D.; Alberti, C.; PREMILOC Trial Group. Association Between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *JAMA* **2017**, 317 (13), 1329–1337. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.2692>.

(69) Bassler, D.; Plavka, R.; Shinwell, E. S.; Hallman, M.; Jarreau, P.-H.; Carnielli, V.; Van den Anker, J. N.; Meisner, C.; Engel, C.; Schwab, M.; et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N. Engl. J. Med.* **2015**, 373 (16), 1497–1506. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1501917>.

(70) Bassler, D.; Shinwell, E. S.; Hallman, M.; Jarreau, P.-H.; Plavka, R.; Carnielli, V.; Meisner, C.; Engel, C.; Koch, A.; Kreutzer, K.; et al. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *N. Engl. J. Med.* **2018**, 378 (2), 148–157. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708831>.

(71) Shah, S. S.; Ohlsson, A.; Halliday, H. L.; Shah, V. S. Inhaled versus Systemic Corticosteroids for the Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia in Ventilated Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2017**, 10, CD002057. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002057.pub4>.

- (72) Venkataraman, R.; Kamaluddeen, M.; Hasan, S. U.; Robertson, H. L.; Lodha, A. Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr. Pulmonol.* **2017**, *52* (7), 968–975. <https://doi.org/10.1002/ppul.23680>.
- (73) Als, H.; Lawhon, G.; Brown, E.; Gibes, R.; Duffy, F. H.; McAnulty, G.; Blickman, J. G. Individualized Behavioral and Environmental Care for the Very Low Birth Weight Preterm Infant at High Risk for Bronchopulmonary Dysplasia: Neonatal Intensive Care Unit and Developmental Outcome. *Pediatrics* **1986**, *78* (6), 1123–1132.
- (74) Casper, C.; Sarapuk, I.; Pavlyshyn, H. Regular and Prolonged Skin-to-Skin Contact Improves Short-Term Outcomes for Very Preterm Infants: A Dose-Dependent Intervention. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.* **2018**, *25* (8), 469–475. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2018.09.008>.
- (75) Oh, W.; Poindexter, B. B.; Perritt, R.; Lemons, J. A.; Bauer, C. R.; Ehrenkranz, R. A.; Stoll, B. J.; Poole, K.; Wright, L. L.; Neonatal Research Network. Association between Fluid Intake and Weight Loss during the First Ten Days of Life and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants. *J. Pediatr.* **2005**, *147* (6), 786–790. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.06.039>.
- (76) Wadhawan, R.; Oh, W.; Perritt, R.; Laptook, A. R.; Poole, K.; Wright, L. L.; Fanaroff, A. A.; Duara, S.; Stoll, B. J.; Goldberg, R. Association between Early Postnatal Weight Loss and Death or BPD in Small and Appropriate for Gestational Age Extremely Low-Birth-Weight Infants. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* **2007**, *27* (6), 359–364. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211751>.
- (77) Verma, R.; Shibly, S.; Fang, H.; Pollack, S. Do Early Postnatal Body Weight Changes Contribute to Neonatal Morbidities in the Extremely Low Birth Weight Infants. *J. Neonatal-Perinat. Med.* **2015**, *8* (2), 113–118. <https://doi.org/10.3233/NPM-15814104>.
- (78) Biniwale, M. A.; Ehrenkranz, R. A. The Role of Nutrition in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin. Perinatol.* **2006**, *30* (4), 200–208. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2006.05.007>.
- (79) Wemhöner, A.; Ortner, D.; Tschirch, E.; Strasak, A.; Rüdiger, M. Nutrition of Preterm Infants in Relation to Bronchopulmonary Dysplasia. *BMC Pulm. Med.* **2011**, *11*, 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-11-7>.
- (80) Ehrenkranz, R. A.; Dusick, A. M.; Vohr, B. R.; Wright, L. L.; Wrage, L. A.; Poole, W. K. Growth in the Neonatal Intensive Care Unit Influences Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics* **2006**, *117* (4), 1253–1261. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1368>.
- (81) Rozé, J.-C.; Cambonie, G.; Marchand-Martin, L.; Gournay, V.; Durmeyer, X.; Durox, M.; Storme, L.; Porcher, R.; Ancel, P.-Y.; Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality

Among Extremely Preterm Infants. *JAMA* **2015**, *313* (24), 2441–2448. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.6734>.

(82) de Boode, W. P.; Kluckow, M.; McNamara, P. J.; Gupta, S. Role of Neonatologist-Performed Echocardiography in the Assessment and Management of Patent Ductus Arteriosus Physiology in the Newborn. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* **2018**, *23* (4), 292–297. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.03.007>.

(83) Mitra, S.; Florez, I. D.; Tamayo, M. E.; Mbuagbaw, L.; Vanniyasingam, T.; Veroniki, A. A.; Zea, A. M.; Zhang, Y.; Sadeghirad, B.; Thabane, L. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* **2018**, *319* (12), 1221–1238. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1896>.

(84) Ohlsson, A.; Shah, P. S. Paracetamol (Acetaminophen) for Patent Ductus Arteriosus in Preterm or Low Birth Weight Infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2018**, *4*, CD010061. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010061.pub3>.

(85) Hundscheid, T.; Onland, W.; van Overmeire, B.; Dijk, P.; van Kaam, A. H. L. C.; Dijkman, K. P.; Kooi, E. M. W.; Villamor, E.; Kroon, A. A.; Visser, R.; et al. Early Treatment versus Expectative Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Multicentre, Randomised, Non-Inferiority Trial in Europe (BeNeDuctus Trial). *BMC Pediatr.* **2018**, *18* (1), 262. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1215-7>.

(86) Eriksen, V. R. Rational Use of Dopamine in Hypotensive Newborns: Improving Our Understanding of the Effect on Cerebral Autoregulation. *Dan. Med. J.* **2017**, *64* (7).

(87) Collard, K. J. Is There a Causal Relationship between the Receipt of Blood Transfusions and the Development of Chronic Lung Disease of Prematurity? *Med. Hypotheses* **2006**, *66* (2), 355–364. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2005.04.046>.

(88) Boyd, C. A.; Quigley, M. A.; Brocklehurst, P. Donor Breast Milk versus Infant Formula for Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **2007**, *92* (3), F169-175. <https://doi.org/10.1136/adc.2005.089490>.

(89) Mitha, A.; Piedvache, A.; Glorieux, I.; Zeitlin, J.; Roué, J.-M.; Blondel, B.; Durox, M.; Burguet, A.; Kaminski, M.; Ancel, P.-Y.; et al. Unit Policies and Breast Milk Feeding at Discharge of Very Preterm Infants: The EPIPAGE-2 Cohort Study. *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* **2019**, *33* (1), 59–69. <https://doi.org/10.1111/ppe.12536>.

(90) Brown, D. R.; Kutler, D.; Rai, B.; Chan, T.; Cohen, M. Bacterial Concentration and Blood Volume Required for a Positive Blood Culture. *J. Perinatol. Off. J. Calif. Perinat. Assoc.* **1995**, *15* (2), 157–159.

(91) Novitsky, A.; Tuttle, D.; Locke, R. G.; Saiman, L.; Mackley, A.; Paul, D. A. Prolonged Early Antibiotic Use and Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. *Am. J. Perinatol.* **2015**, *32* (1), 43–48. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1373844>.

- (92) Lapcharoensap, W.; Kan, P.; Powers, R. J.; Shaw, G. M.; Stevenson, D. K.; Gould, J. B.; Wirtschafter, D. D.; Lee, H. C. The Relationship of Nosocomial Infection Reduction to Changes in Neonatal Intensive Care Unit Rates of Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* **2017**, *180*, 105-109.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.030>.
- (93) Canteley, J. B.; Huffman, L. W.; Subramanian, A.; Marshall, A. S.; Ballard, A. R.; Lefevre, C.; Sagar, M.; Pruszyński, J. E.; Mallett, L. H. Antibiotic Exposure and Risk for Death or Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants. *J. Pediatr.* **2017**, *181*, 289-293.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.11.002>.
- (94) Zinna, S.; Lakshmanan, A.; Tan, S.; McClaughry, R.; Clarkson, M.; Soo, S.; Szatkowski, L.; Sharkey, D. Outcomes of Nosocomial Viral Respiratory Infections in High-Risk Neonates. *Pediatrics* **2016**, *138* (5). <https://doi.org/10.1542/peds.2016-1675>.
- (95) Schmidt, B.; Roberts, R. S.; Davis, P.; Doyle, L. W.; Barrington, K. J.; Ohlsson, A.; Solimano, A.; Tin, W.; Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *354* (20), 2112–2121. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054065>.
- (96) Darlow, B. A.; Graham, P. J.; Rojas-Reyes, M. X. Vitamin A Supplementation to Prevent Mortality and Short- and Long-Term Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, No. 8, CD000501. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000501.pub4>.
- (97) Nair, V.; Loganathan, P.; Soraisham, A. S. Azithromycin and Other Macrolides for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology* **2014**, *106* (4), 337–347. <https://doi.org/10.1159/000363493>.
- (98) Kim, S.-H.; Chun, J.; Ko, K.-H.; Sung, T.-J. Effect of Antenatal Azithromycin for *Ureaplasma Spp.* on Neonatal Outcome at  $\leq 30$  Weeks' Gestational Age. *Pediatr. Int. Off. J. Jpn. Pediatr. Soc.* **2019**, *61* (1), 58–62. <https://doi.org/10.1111/ped.13738>.
- (99) Chang, Y. S.; Ahn, S. Y.; Yoo, H. S.; Sung, S. I.; Choi, S. J.; Oh, W. I.; Park, W. S. Mesenchymal Stem Cells for Bronchopulmonary Dysplasia: Phase 1 Dose-Escalation Clinical Trial. *J. Pediatr.* **2014**, *164* (5), 966-972.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.12.011>.
- (100) Ahn, S. Y.; Chang, Y. S.; Kim, J. H.; Sung, S. I.; Park, W. S. Two-Year Follow-Up Outcomes of Premature Infants Enrolled in the Phase I Trial of Mesenchymal Stem Cells Transplantation for Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* **2017**, *185*, 49-54.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.02.061>.
- (101) Michael, Z.; Spyropoulos, F.; Ghanta, S.; Christou, H. Bronchopulmonary Dysplasia: An Update of Current Pharmacologic Therapies and New Approaches. *Clin. Med. Insights Pediatr.* **2018**, *12*, 1179556518817322. <https://doi.org/10.1177/1179556518817322>.
- (102) Hadchouel, A.; Durrmeyer, X.; Bouzigon, E.; Incitti, R.; Huusko, J.; Jarreau, P.-H.; Lenclen, R.; Demenais, F.; Franco-Montoya, M.-L.; Layouni, I.; et al. Identification of

SPOCK2 as a Susceptibility Gene for Bronchopulmonary Dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2011**, *184* (10), 1164–1170. <https://doi.org/10.1164/rccm.2011103-0548OC>.

(103) Mahlman, M.; Karjalainen, M. K.; Huusko, J. M.; Andersson, S.; Kari, M. A.; Tammela, O. K. T.; Sankilampi, U.; Lehtonen, L.; Marttila, R. H.; Bassler, D.; et al. Genome-Wide Association Study of Bronchopulmonary Dysplasia: A Potential Role for Variants near the CRP Gene. *Sci. Rep.* **2017**, *7* (1), 9271. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08977-w>.

(104) Ambalavanan, N.; Cotten, C. M.; Page, G. P.; Carlo, W. A.; Murray, J. C.; Bhattacharya, S.; Mariani, T. J.; Cuna, A. C.; Faye-Petersen, O. M.; Kelly, D.; et al. Integrated Genomic Analyses in Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Pediatr.* **2015**, *166* (3), 531-537.e13. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.09.052>.

**Prise en charge d'une population d'enfants prématurés âgés de moins de 32 SA dans un service de néonatalogie de type III : étude des pratiques et identifications de facteurs associés à l'évolution vers la dysplasie broncho-pulmonaire.**

---

RESUME EN FRANÇAIS :

La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est la complication la plus fréquente de la prématurité. Nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective avec recueil de données concernant des enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée, entre Mars 2017 et Août 2018, et hospitalisés dans notre nouvelle unité de réanimation néonatale toulousaine.

L'objectif était d'évaluer nos pratiques comparativement à la cohorte nationale Epipage 2 et d'identifier les facteurs associés à l'évolution vers la DBP.

Sur les 110 enfants inclus vivants à terme, 20 ont développé une DBP et 90 en ont été indemnes. La DBP était significativement associée à un âge gestationnel, un poids de naissance et un score d'Apgar à 5 min plus faibles. Le taux d'administration de surfactant de notre cohorte était inférieur à celui de la cohorte Epipage 2. La prise en charge de ces enfants avec DBP comportait une plus fréquente utilisation de corticothérapie systémique ou inhalée. Leur évolution était associée à un plus grand risque d'entéropathie mais une meilleure croissance pondérale relative. Ces enfants avaient également présenté plus de sepsis secondaires notamment viraux et de complications neurologiques échographiques.

Limiter le risque d'infection virale et augmenter la fréquence d'administration du surfactant sont des pistes qui pourraient nous permettre la diminution du risque d'évolution vers la DBP dans notre unité.

---

**TITRE EN ANGLAIS : Management of a premature children population under 32 Weeks of gestation in a neonatal intensive care unit : Study of practices and identification of factors associated with an evolution toward bronchopulmonary dysplasia.**

---

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

---

MOTS-CLÉS : prématurité, dysplasie broncho-pulmonaire, Epipage 2, sepsis viral, surfactant

---

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier  
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,  
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

---

Directrice de thèse : Dr Odile DICKY MOUTO EYOUM