

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2020

2020 TOU3 1534

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Clémentine AUZET

le 21 Avril 2020

**PRISE EN CHARGE PÉRINATALE ET DEVENIR DES EXTRÊMES
PRÉMATURÉS : ÉTUDE DE PRATIQUES AU CHU DE TOULOUSE
ET IDENTIFICATION DE FACTEURS ASSOCIÉS
À UNE ÉVOLUTION FAVORABLE**

Directeur de thèse : Dr Isabelle GLORIEUX

JURY

Monsieur le Professeur	Jacques SIZUN	Président
Monsieur le Professeur	Olivier PARANT	Assesseur
Monsieur le Professeur	Gilles CAMBONIE	Assesseur
Madame le Docteur	Isabelle GLORIEUX	Assesseur
Madame le Docteur	Odile DICKY	Suppléante`
Madame le Docteur	Virginie BLASCO	Suppléante

TABLEAU du PERSONNEL HOSPITALO-UNIVERSITAIRE
des Facultés de Médecine de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2019

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. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	Professeur Honoraire
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
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. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. ESCANDE Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. TKACZUK Jean
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
		Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques

Professeurs Émérites

Professeur ADER Jean-Louis	Professeur JOFFRE Francis
Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur LAGARRIGUE Jacques
Professeur ARBUS Louis	Professeur LARENG Louis
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur LAURENT Guy
Professeur BOCCALON Henri	Professeur LAZORTHES Yves
Professeur BONEU Bernard	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur CARATERO Claude	Professeur MANELFE Claude
Professeur CHAMONTIN Bernard	Professeur MASSIP Patrice
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAZIERES Bernard
Professeur CONTE Jean	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur COSTAGLIOLA Michel	Professeur RISMANN Pascal
Professeur DABERNAT Henri	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur SALVAYRE Robert
Professeur DELISLE Marie-Bernadette	Professeur SARRAMON Jean-Pierre
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur SIMON Jacques

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31000 TOULOUSE

Doyen : Didier CARRIE

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E.)	Hématologie, transfusion
Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE Paul (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT David	Neurologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-Entéro
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétiq
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. GAME Xavier	Urologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'urgence
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. MALVAUD Bernard	Urologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
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 (C.E)	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. PERRRET Bertrand (C.E)	Biochimie
M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. RECHER Christian (C.E)	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

Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie Cellulaire et Cytologie
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme TREMOLLIÈRES Florence	Biologie du développement
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

P.U. Médecine générale

M. MESTHÉ Pierre
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

Professeur Associé Médecine générale

M. ABITTEBOUL Yves
M. POUTRAIN Jean-Christophe

Professeur Associé en Neurologie

Mme PAVY-LE TRAON Anne

Professeur Associé en Bactériologie - Virologie ; Hygiène Hospitalière

Mme MALVAUD Sandra

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : Elie SERRANO

P.U. - P.H.

P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1^{ère} classe

2^{ème} classe

M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire
M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ACCADBLED Franck	Chirurgie Infantile	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	Mme DALENC Florence	Cancérologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	Mme FARUCH-BILFELD Marie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-entérologie	M. GARRIDO-STÖWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. CHAUFOUR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie		
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire		
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique		
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie		
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prév.	P.U. Médecine générale	
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie		
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie		
M. HUYGHE Eric	Urologie		
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	Professeur Associé de Médecine Générale	
M. LARRUE Vincent	Neurologie	M. BOYER Pierre	
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie	M. STILLMUNKES André	
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie		
Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. OTAL Philippe	Radiologie		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition		
M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
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		

M.C.U. - P.H.

M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme BELLIERE-FABRE Julie	Néphrologie
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion
M. BIETH Eric	Génétique
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAINAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie
M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme PERROT Aurore	Hématologie ; Transfusion
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
M. VIDAL Fabien	Gynécologie obstétrique

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie

M.C.U. - P.H.

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie; Hygiène Hospit.
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie ; Addictologie
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie d'Adultes ; Addictologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
Mme ESCOURROU Brigitte

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr CHICOULAA Bruno
Dr FREYENS Anne
Dr PUECH Marielle

Dr BIREBENT Jordan
Dr BOURGEOIS Odile
Dr LATROUS Leila
Dr. BOUSSIER Nathalie

REMERCIEMENTS

À Isabelle Glorieux,

Merci de m'avoir confié ce travail et de m'avoir patiemment accompagnée dans sa réalisation. Cela a été pour moi l'opportunité d'enrichir mes connaissances et d'approcher la complexité des problèmes que soulève l'extrême prématurité.

À l'ensemble des membres du Jury,

Merci d'avoir accepté de juger ce travail. Veuillez recevoir ma profonde reconnaissance, et ma sincère admiration.

À tous ceux qui ont contribué à ce travail, par leur aide logistique, leurs conseils, leur écoute et leur disponibilité, leur lecture attentive.

Je vous remercie chaleureusement.

Aux enfants, aux parents et à tous les professionnels rencontrés pendant mes études médicales, à Marseille, à Quito, à Toulouse, Tarbes, Rodez et Montpellier. Tous à leur manière et à leur mesure ont participé à ma formation et m'ont fait avancer et grandir.

À mes amis, rencontrés au fil du chemin qui m'a portée de la Provence à l'Occitanie. A mes colocataires marseillais, de la Grotte et de la Yourte, aux habitués des Tilleuls et à mes irremplaçables « co-internes ». Votre présence et votre soutien me sont précieux. Votre écoute, vos dires et vos rires le sont encore plus.

À ma famille et à Julien, qui me soutiennent sans condition dans tout ce que j'entreprends. Même lorsque ça n'est pas bien raisonnable... Cela n'a pas de prix !



Enquête n°4

est-ce que le futur est pour vous présent ?

est-il un plafond auquel vous cognez ?

est-il autre chose, est-il familier ?

s'il prend trop de place où vous mettez-vous ?

avez-vous été l'herbe que l'on foule ?

savez-vous pourquoi l'on passait par là ?



Enquêtes, E. Guillevic



Au moment d'être admise 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.



Serment d'Hippocrate

TABLE DES MATIÈRES

<u>INTRODUCTION</u>	12
Définitions : prématurité, viabilité, zone grise	12
Épidémiologie de l'extrême prématurité	15
Principes de prise en charge du nouveau-né extrême prématuré	17
Éthique et extrême prématurité	21
Objectifs de l'étude	23
<u>MÉTHODE</u>	24
Schéma de l'étude	24
Parcours des nouveau-nés prématurés au CHU de Toulouse	24
Sources des données	25
Sélection des patients	26
Données recueillies et définition des variables.....	27
Analyse statistique	28
Aspects éthiques	29
<u>RÉSULTATS</u>	30
Population de l'étude	30
Caractéristiques de la population	31
Prise en charge anténatale	33
Prise en charge en salle de naissance	36
Survie	39
Complications liées à la prématurité et morbidité sévère	41
Comparaison avec EPIPAGE 2 : synthèse	46
Identification des facteurs périnataux associés à une issue favorable	47
<u>DISCUSSION</u>	51
<u>CONCLUSION</u>	60

<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	61
<u>ANNEXES</u>	64
1) Liste des figures et tableaux	64
2) Liste des abréviations	65

INTRODUCTION

Définitions : prématurité, viabilité, « zone grise »

Prématurité

La prématurité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme une naissance survenant avant 37⁺⁰ semaines d'aménorrhées (SA), la durée théorique d'une grossesse étant estimée entre 280 et 290 jours (soit 40⁺⁰ SA à 41⁺³ SA) et le terme étant considéré comme dépassé au-delà de 42⁺⁰ SA, par convention [1,2]. Cette définition de la prématurité repose exclusivement sur l'âge gestationnel, estimé d'après la datation échographique du début de la grossesse par la mesure de la longueur crano-caudale, réalisée entre 11⁺⁰ et 13⁺⁶ SA, ou, à défaut, d'après la date des dernières règles. La détermination échographique du terme théorique de la grossesse à son premier trimestre implique un degré d'imprécision de +/- 5 jours, pour un intervalle de confiance à 95% [3].

L'OMS stratifie la prématurité en fonction de l'âge gestationnel, ainsi qualifiée de :

- « tardive » de 35 à 36 SA⁺⁶ jours
- « modérée » de 32 à 34 SA⁺⁶ jours
- « grande » de 28 à 31 SA⁺⁶ jours
- « très grande » avant 28 SA, le terme « extrême prématuré » étant ambigu et souvent réservé aux nouveau-nés de moins de 27, voire moins de 26 SA.

Cette classification « chronologique » de la prématurité s'explique par l'existence d'un pronostic vital comme fonctionnel, statistiquement très corrélé à l'âge gestationnel : les taux de survie globale et de survie sans morbidité sévère augmentent avec le terme de naissance [4,5].

Le poids de naissance est un second marqueur pronostic bien connu. Un « petit poids pour l'âge gestationnel » (PAG), défini par un poids néonatal inférieur au 10^e percentile, est associée à une morbi-mortalité périnatale significative. L'évaluation de la trophicité des nouveau-nés s'appuie sur l'usage de courbes de croissance adaptées aux prématurés. Les courbes Audipog, réalisées en population

française, en sont un exemple et sont différenciées en fonction du sexe. Une approche plus individualisée de la croissance fœtale consiste à ajuster le poids cible en fonction de caractéristiques maternelles et obstétricales, ce qui permet de différencier les petits poids « constitutionnels » des petits poids inattendus au regard du potentiel de croissance théorique de l'enfant. Un de ces modèles est disponible sur Audipog [6]. Avant la naissance, la mesure échographique des paramètres anthropomorphiques fœtaux permet d'estimer le poids fœtal. Une formule largement répandue est celle d'Hadlock, qui implique une précision de +/- 7,5 % [7]. Cette marge d'erreur dans l'estimation du poids fœtal, combinée à l'absence de superposabilité des courbes anté- et post-natales expliquent la fréquente discordance entre le percentile de poids attendu et celui observé. Dans la cohorte française EPIPAGE 2 (2011), la discordance entre prédiction anténatale et existence post-natale d'un PAG était de 14% pour la population des grands prématurés ; le risque relatif de décès périnatal des grands-prématurés PAG était deux fois supérieur à celui des grands-prématurés non PAG. Il faut par ailleurs noter que l'existence d'une restriction de la croissance fœtale intra-utérine, indépendamment de la confirmation néonatale d'un PAG, est aussi associée à une morbidité post-natale non négligeable [8].

La prématurité peut également être qualifiée en fonction de ses causes, qu'elle soit spontanée, dans les cas de ruptures prématurées des membranes ou de menaces d'accouchement prématuré, ou induite pour cause maternelle (pré-éclampsie, maladie chronique) ou fœtale (retard de croissance sévère surtout). Il est parfois difficile de classer de manière aussi dichotomique une naissance prématurée, les différents déterminants de l'issue de la grossesse étant souvent intimement liés, interconnectés, de même que le sont le bien-être maternel et fœtal.

Viabilité

La notion de « viabilité », également définie par l'OMS, repose à la fois sur un âge gestationnel (≥ 22 SA) et un poids néonatal (≥ 500 g) seuils, l'un des deux critères devant être présent pour considérer le nouveau-né viable [1].

La législation française prévoit qu'un nouveau-né acquière sa personnalité juridique, par la rédaction d'un acte de naissance, sous réserve de la présentation d'un

certificat médical attestant que l'enfant est né « vivant et viable ». La notion de viabilité se rapporte ici à la définition de l'OMS (circulaire n° 50 du 22 juillet 1993 relative à la déclaration des nouveau-nés décédés à l'état civil) et le terme « vivant », à l'existence de « signes de vie ». A l'opposé, la définition de l'enfant « né sans vie » n'est pas subordonnée à un terme ni un poids précis ; elle s'applique notamment aux enfants nés vivants mais non viables [9].

Zone grise

Le terme de « zone grise » définit une tranche d'âge gestationnel « à la limite de la viabilité », pour laquelle l'opportunité d'une prise en charge néonatale active, c'est-à-dire de soins réanimatoires dont l'objectif est de maintenir en vie, est laissée à l'appréciation de l'équipe en charge de l'enfant, par opposition à des soins de confort. En dessous de cette zone grise, il n'est pas recommandé d'entreprendre une réanimation. Au dessus, il n'est pas envisageable de limiter les thérapeutiques actives sur l'unique critère du terme de naissance.

Les bornes de cette zone grise, ou équivalent conceptuel, varient d'un pays à l'autre. En France, elle englobe classiquement les nouveau-nés de 24⁺⁰ SA à 25⁺⁶ SA [10]. Dans ses recommandations, datant de 2015, l'European Resuscitation Council (ERC) évoque plutôt les bornes de 23⁺⁰ et 24⁺⁶ SA, incitant néanmoins à interpréter ces recommandations selon les conditions locales d'exercice de la néonatalogie [11]. Le concept de zone grise s'oppose à une stratégie qui reposerait sur un terme seuil comme seul déterminant de la prise en charge en salle de naissance et vise à s'affranchir, d'une part, de l'imprécision de l'âge gestationnel, et d'autre part, de la variabilité physiologique de maturité effective entre nouveau-nés de même terme. Elle appelle ainsi à considérer d'autres facteurs pronostiques dans la décision médicale de réanimation, comme la croissance fœtale (poids néonatal), l'adaptation du nouveau-né à la vie extra-utérine (score d'Apgar) ou encore le contexte maternel et périnatal (infection etc.).

Épidémiologie de l'extrême prématurité

La prématurité est la première cause mondiale de mortalité périnatale mais aussi plus largement, la première cause de mortalité infantile avant 5 ans [12]. En 2010, l'incidence mondiale des naissances prématurées était estimée à 11,1%, avec une tendance à la hausse et de grandes disparités régionales. Les très grands prématurés, nés avant 28⁺⁰ SA, représentaient quant à eux, 5% des naissances prématurées [4].

En France, l'enquête nationale périnatale réalisée en 2016 par l'équipe de recherche en Épidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique (EpOPé) de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), nous procure une estimation récente du taux de prématurité. L'échantillon étudié se compose de l'ensemble des naissances survenues en France au cours d'une semaine de 2016. Cette enquête révèle une tendance à l'augmentation du taux de prématurité globale qui passe de 6,5% en 2010 à 7,5% en 2016, tendance qui s'affirme depuis les années 90. Les très grands prématurés (22⁺⁰-27⁺⁶ SA), représentent quant à eux 0,4% des naissances (0,2% en 2010), soit 3% de l'ensemble des naissances prématurées [13].

Ces naissances très précoces font l'objet d'une surveillance épidémiologique régulière, grâce au suivi prospectif de grandes cohortes nationales et internationales, sur lesquelles reposent des études qui évaluent les modalités de prise en charge des enfants et leur évolution à plus ou moins long terme, dont voici deux exemples :

- en France, la cohorte « EPIPAGE 2 » (Etude éPIdémIologique sur les Petits Âges Gestationnels n°2), suivie par les chercheurs de l'équipe EPOPé de l'INSERM, a inclus en 2011 des nouveau-nés prématurés de moins de 35 SA. Cette étude faisait suite à EPIPAGE1, étude comparable menée en 1997, l'évolution des pratiques médicales obstétrico-pédiatriques et du devenir des nouveau-nés prématurés nécessitant l'actualisation des connaissances sur le sujet [14],
- en Europe, la cohorte internationale EPICE (Effective Perinatal Intensive Care in Europe) a regroupé de grands prématurés issus de plusieurs pays, de 2011 à 2012. Elle faisait également suite à un premier projet nommé MOSAIC qui s'intéressait, en 2003, à la même population.

L'extrême prématurité reste grevée d'une mortalité néonatale importante. En France, les résultats d'EPIPAGE 2 montrent, en 2011, un taux de survie global progressivement croissant de 0% à 75% entre 22^{+0/6} SA et 26^{+0/6} SA [4]. Au-delà de la survie, variable en fonction des régions du monde, mais qui augmente partout progressivement avec le terme des enfants [4], c'est surtout le pronostic fonctionnel des survivants qui questionne. En effet, les complications respiratoires, cardio-hémodynamiques, digestives mais surtout neurologiques, dans le cas où elles n'entraînent pas le décès de l'enfant, peuvent engendrer des séquelles sources de handicap, de sévérité variable. D'après l'étude EPIPAGE 2 s'intéressant au neuro-développement à 2 ans d'âge corrigé, les extrêmes prématurés français nés en 2011 entre 24⁺⁰ et 26⁺⁶ SA présentent dans 6,9% des cas une paralysie cérébrale (48,4% d'entre eux ayant néanmoins acquis la marche). D'après la même étude, près de la moitié des extrêmes prématurés (48,5%) sont exempts de morbidité neurosensorielle modérée ou sévère à 2 ans, c'est-à-dire qu'ils ne présentent pas de paralysie cérébrale, de surdité ni de cécité y compris unilatérale [15].

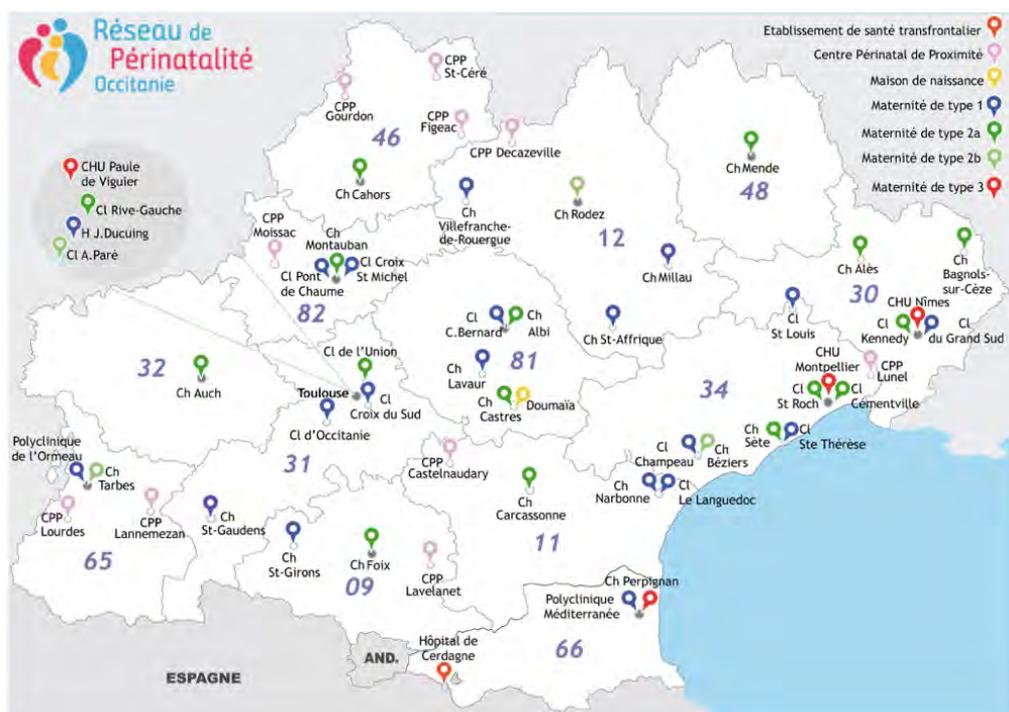
Ces données sont en constante évolution, parallèlement à l'amélioration des pratiques de soin. La comparaison entre EPIPAGE 1 et 2 (1997-2011), met en évidence, pour les grands prématurés (moins de 32 SA), une augmentation de la survie globale de 6%, de la survie sans morbidité neurosensorielle modérée ou sévère de 7,2% et une diminution des paralysies cérébrales de 3,3%. Cette tendance qui n'est pas retrouvée pour les nouveau-nés de 24^{+0/6} SA, existe de manière non significative pour les 25^{+0/6} et 26^{+0/6} SA et se confirme au-delà [15].

Le manque de recul sur le devenir des extrêmes prématurés, dont la prise en charge réanimatoire est encore récente mais surtout évolutive, rend complexe l'estimation et l'anticipation du devenir des enfants que nous accueillons actuellement dans nos unités. L'évaluation renouvelée et actualisée de leur survie et des complications qui les affectent à court, moyen et long terme est un préalable indispensable à la prise de décision médicale en termes de réanimation et de limitation des soins.

Principes de prise en charge du nouveau-né extrême prématuré

La prise en charge des extrêmes prématurés implique des stratégies et des thérapeutiques spécifiques visant à accompagner leur transition vers la vie extra-utérine puis leur développement et leur croissance post-natale.

En France, les maternités sont classées en 3 types, en fonction des possibilités de soins post-nataux qu'elles offrent : les maternités de niveau 1 accueillent les nouveau-nés matures sans nécessité de soins spécifiques, celles de niveau 2 disposent d'un service de néonatalogie (2a) voire de soins intensifs néonataux (2b) et les maternités de niveau 3 comprennent un service de réanimation néonatale dédié aux nouveau-nés les plus vulnérables, parmi lesquels les extrêmes prématurés. Les maternités d'une même région sont liées au sein d'un réseau qui coordonne le suivi périnatal et les naissances en fonction du niveau de risque des grossesses et de vulnérabilité des nouveau-nés. Cette organisation est définie juridiquement par les décrets du 9 octobre 1998 et repose sur la certification des établissements de soins selon un cahier des charges précis. Le *Réseau de Périnatalité Occitanie* relie ainsi les maternités d'Occitanie, rassemblant nouvellement les anciens réseaux périnataux *Naître et Grandir en Languedoc Roussillon* et *Maternip/P'titMip* de Midi Pyrénées.



Carte des maternités de la région Occitanie (<https://www.perinatalite-occitanie.fr>).

La maternité de type 3 est par définition la structure vouée à voir naître les extrêmes prématurés. Au vu de la présence non assurée d'un pédiatre sur place, de l'expérience moindre des professionnels en matière de réanimation néonatale, mais surtout de la nécessité d'un transport post-natal du nouveau-né, le fait d'être « out-born », c'est-à-dire de naître en dehors d'une maternité de type 3, est un critère de mauvais pronostic majeur à ce terme. La coordination obstétrico-pédiatrique et la communication au sein du réseau sont donc fondamentales pour organiser à temps le transfert in utero du couple mère-fœtus à risque d'accouchement très prématuré [16].

Les autres mesures anténatales pouvant contribuer à préparer la naissance d'un enfant de très petit poids et âge gestationnel sont, principalement, la corticothérapie anténatale, l'administration maternelle de sulfate de magnésium et la césarienne pour indication fœtale.

La corticothérapie anténatale repose sur l'administration maternelle intramusculaire d'un corticoïde passant la barrière placentaire, comme la bétaméthasone ou la dexaméthasone. L'effet attendu est la « maturation » fœtale, notamment pulmonaire. La corticothérapie anténatale a démontré son efficacité et modifié le pronostic des nouveau-nés prématurés depuis les années 1990, diminuant significativement la mortalité périnatale, l'incidence des détresses respiratoires néonatales, des hémorragies intra-ventriculaires et de l'entérocolite ulcéro-nécrosante [17]. Cet effet est maximal lorsque la naissance survient entre 24h et 7 jours après la fin de la cure. Ses bénéfices à long terme, en particulier sur le neuro-développement, sont supposés mais moins bien étayés par la littérature. S'il est recommandé de réaliser une cure de corticoïdes en cas de naissance prématurée imminente avant 34 SA, la répétition des cures ne l'est pas, car il n'est pas certain que les effets bénéfiques attendus contrebalancent sa sécurité d'emploi. En effet, la littérature suggère une diminution du poids de naissance et l'existence de complications neurologiques en cas de cures multiples [18]. Ces notions contraignent la réflexion médicale concernant l'indication d'une première cure de corticoïdes à un terme très précoce, sa répétition ou l'anticipation des doses en cas d'échappement d'une menace d'accouchement prématuré. Néanmoins, les craintes quant aux effets secondaires de la répétition des cures de corticoïdes ne pèsent pas de la même manière dans toutes les recommandations ; l'OMS recommande par exemple en 2015, à l'inverse du Collège National des Gynéco-Obstétriciens de France (CNGOF) en 2016, le recours à une

seconde cure de corticoïdes si la naissance n'est pas survenue 7 jours après la première cure et que le risque de prématurité persiste [18,19].

L'administration maternelle de sulfate de magnésium ($MgSO_4$) par voie intraveineuse est recommandée en cas d'accouchement prématuré imminent avant 32 SA [18]. Son objectif est la neuro-protection fœtale, et cette thérapeutique a démontré son efficacité dans la prévention de la paralysie cérébrale liée à la prématurité [20]. Elle ne semble pas poser de problème significatif en termes de tolérance maternelle ni fœtale. Une récente revue de la littérature ayant inclus 197 études de 1987 à 2018 ne met pas en évidence d'effet secondaire néonatal [21]. À ce titre, l'administration de sulfate de magnésium peut à ce jour être répétée.

La prématurité ne pose pas en soi l'indication d'une césarienne [18,19]. La césarienne d'indication fœtale reste débattue pour les nouveau-nés d'âge gestationnel compris dans la zone grise. En urgence c'est parfois la seule manière de mettre au monde l'enfant vivant, par exemple dans les cas de procidence du cordon ou d'hématome rétro-placentaire. Pour autant, le pronostic incertain de l'enfant extrême prématuré et l'impact d'une césarienne à membranes intactes sur la qualité de l'adaptation à la vie extra-utérine comme sur le risque de détresse respiratoire néonatale s'associent au risque obstétrical de ce geste, plus délabrant pour l'utérus qu'à un terme plus avancé, pour questionner son indication. Si elle est réalisée pour cause fœtale à ce terme, la césarienne indique l'engagement de l'équipe obstétricale dans la réanimation du nouveau-né à venir, engagement qui se doit d'être partagé par les pédiatres et consenti par les parents, au vu des enjeux maternels et néonataux.

En salle de naissance la problématique principale pour les nouveau-nés extrêmement prématurés est l'adaptation cardiorespiratoire. S'ils montrent souvent des signes de vitalité, leur adaptation à la vie extra-utérine requiert néanmoins un soutien ventilatoire sans lequel la survie est généralement compromise. Il faut par ailleurs s'attacher à maintenir, dès les premières minutes de vie, une température corporelle et une glycémie capillaire normales [11]. En l'absence de ventilation spontanée efficace, la ventilation invasive ou non, en pression expiratoire positive, et l'administration précoce de surfactant exogène à visée curative d'une maladie des membranes hyalines sont les principales mesures de réanimation. Le recours au

massage cardiaque externe voire à l'administration intraveineuse d'adrénaline est moins consensuel dans cette tranche d'âge.

Lorsque le nouveau-né extrême prématuré est vivant et que la décision de prise en charge active est retenue, il est rapidement transféré en unité de réanimation néonatale. L'enjeu sera, outre sa survie, de minimiser les séquelles liées à sa prématurité. Soins de réanimation et de développement se conjuguent alors pour concourir au meilleur développement de l'enfant. La prise en charge post-natale repose ainsi sur la prévention, le dépistage et le traitement des complications redoutées de la prématurité, sources de mortalité et de handicap, et dont les principales sont les suivantes :

- infections bactériennes néonatales précoces et tardives, en particulier, sepsis bactériens sur voies veineuses centrales, dispositifs requis pour la prise en charge nutritionnelle des premiers jours de vie
- hémorragies intra-ventriculaires (HIV) et leucomalacie périventriculaire (LMPV) dont l'évolution, variable selon la localisation et l'extension des lésions, peut être celle d'un handicap neuro-développemental et sensoriel
- persistance du canal artériel, à risque d'hémorragie broncho-pulmonaire et de vol vasculaire cérébral ou mésentérique
- maladie des membranes hyalines puis dysplasie bronchopulmonaire, réalisant une insuffisance respiratoire parfois oxygénorequérante au long cours
- entérococolite ulcéro-nécrosante pouvant évoluer vers un syndrome de grêle court responsable d'une malabsorption digestive chronique
- rétinopathie du prématuré à risque de cécité

Lorsque la situation clinique, enrichie de l'avis parental, oriente la prise en charge vers des soins de confort, dès la salle de naissance ou dans un second temps, ceux-ci doivent être mis en œuvre en coopération avec les parents : du peau à peau, lorsqu'il est souhaité, à l'analgésie, lorsqu'elle est requise, cette démarche s'inscrit dans le cadre de la loi Leonetti du 22 avril 2005 et se conçoit de manière collégiale [22].

Éthique et extrême prématurité

L'incertitude pronostique, en particulier neuro-développementale, rend complexe l'établissement de recommandations consensuelles concernant la prise en charge périnatale des extrêmes prématurés. Chaque stratégie décisionnelle présente en effet des avantages mais également des inconvénients, et la hiérarchisation différentielle et subjective de ces inconvénients rend compte des disparités de prise en charge entre différents pays, différents établissements, voire différents membres d'une même équipe médicale [23].

Les membres du Groupe de Réflexion sur les Aspects Éthiques de la Périnatalogie (GRAEP) reconnaissent, dans leur rapport publié en 2010, l'existence d'une grande disparité de prise en charge des extrêmes prématurés au sein même du territoire français et encouragent à la plus grande transparence à ce sujet auprès des couples concernés. Cependant, le recours à un transfert vers un autre centre pour obtenir un second avis obstétrico-pédiatrique est souvent impossible du fait de la distance qui sépare les maternités de niveau 3, des risques inhérents au transport et du manque de temps disponible en cas d'accouchement prématuré imminent.

Ce rapport explicite le dilemme éthique que représente l'extrême prématuré pour les médecins de périnatalogie et détaille les différentes stratégies médicales développées de par le monde, leurs bénéfices et leurs écueils. Ainsi, choisir de réanimer systématiquement au-delà d'un terme et/ou d'un poids seuil pourrait conduire à transgresser le principe éthique de « non-malfaisance », en infligeant à certains patients des soins déraisonnables. À l'inverse, prendre le parti de ne jamais réanimer en dessous d'un certain seuil exposerait au risque de heurter le principe éthique de « bienveillance » en n'apportant pas de soutien vital à des individus qui auraient pu survivre sans séquelle. Enfin, décider que chaque situation doit faire l'objet d'une réflexion individualisée prenant en compte le contexte général de la naissance pourrait ouvrir la porte à des discriminations plus ou moins conscientes et être source d'inégalités, méprisant ainsi le principe éthique de « justice ».

C'est néanmoins cette dernière stratégie qui est encouragée dans ce rapport, à travers la définition d'une « zone grise », intervalle au sein duquel les équipes sont invitées à apprécier l'ensemble des éléments pronostiques à leur disposition afin de

se positionner sur les modalités de prise en charge de l'enfant à venir. Ainsi, en cas de naissance au cœur de la « zone grise » (de 24⁺⁰ à 25⁺⁶ SA), la question de la réanimation néonatale oppose les principes légaux « d'obstination déraisonnable » (loi 22 avril 2005) et d'obligation médicale de « délivrer des soins indispensables » (art L 1111-4). L'équipe médicale doit alors faire le choix de soins de « survie » ou de « confort » pour le tout juste né. Ce choix, dont la difficulté peut encore être aiguïée par l'urgence de la naissance, doit être guidé par le « meilleur intérêt de l'enfant ». Le rapport du GRAEP insiste sur deux éléments qui doivent soutenir la décision, afin de la consolider : la cohérence obstétrico-pédiatrique, c'est-à-dire la concordance des informations et des pratiques pré- et post-natales, et l'intégration de l'avis des parents. A ces termes extrêmes, une réanimation risquée dont l'issue est incertaine comme une limitation de soin malgré l'existence de marqueurs pronostiques favorables ne peuvent s'envisager qu'en accord avec le couple géniteur. Pour autant, cet avis ne peut être recueilli qu'après une information claire et objective de l'évolution attendue et des risques encourus et après s'être assuré de leur bonne compréhension [24].

L'information anténatale s'appuie essentiellement sur les données actualisées de la littérature mais également sur la connaissance des résultats du centre où viendrait à naître l'enfant. Notre étude prend ainsi sens, pour accompagner les médecins et les parents dans la prise d'une décision complexe dont les déterminants sont en constante évolution. C'est finalement sur le rapport du GRAEP publié en 2010 [24] et précédemment détaillé que reposent les plus récentes propositions du groupe de travail « prématurité extrême » qui rassemble des membres issus des Sociétés Françaises de Néonatalogie (SFN), de Médecine Périnatale (SFMP) et du CNGOF [25], propositions dont la discussion préalable à la mise en œuvre dans notre centre est à l'origine de ce travail de recherche.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de notre étude est de décrire les modalités de la prise en charge périnatale des extrêmes prématurés (22^{+0} – 26^{+6} SA) nés au CHU de Toulouse de 2016 à 2018 ainsi que leur pronostic à court terme (survie et survie sans morbidité sévère), en comparaison aux résultats de l'étude EPIPAGE 2, réalisée en 2011 sur l'ensemble du territoire français.

L'objectif secondaire est d'identifier les facteurs périnataux liés à la survie sans morbidité sévère des extrêmes prématurés nés dans notre centre.

Nous espérons grâce à nos résultats :

- mieux situer les stratégies médicales locales au regard des pratiques nationales
- apprécier le devenir des extrêmes prématurés dans notre centre, en termes de survie et survie sans morbidité sévère, afin de mieux informer les familles
- tenter d'identifier des marqueurs périnataux associés à une évolution favorable
- définir des pistes d'études et de réflexion pour améliorer nos pratiques de soins en matière de prise en charge périnatale des extrêmes prématurés.

MÉTHODE

Schéma de l'étude

Nous avons mené une étude de pratique rétrospective et monocentrique, au Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, sur une période de 3 ans (2016 - 2018). Nous avons ensuite comparé nos résultats à ceux de la cohorte française multicentrique Épipage 2 dont le recrutement a eu lieu pendant l'année 2011. Finalement, nous avons procédé à une analyse statistique visant à identifier les marqueurs périnataux associés à une issue clinique favorable dans notre cohorte.

Parcours des nouveau-nés prématurés au CHU de Toulouse

La maternité du CHU de Toulouse est une maternité de type 3. D'après les rapports d'activités du CHU, elle a accueilli 5000 naissances en 2016, 4900 en 2017 puis 5230 en 2018 soit 9% des naissances survenues en Occitanie en 2018 (58104, Insee). La maternité se trouve dans l'hôpital *Paule de Viguier*, sur le site de Purpan. Elle est installée au sein d'un pavillon qui abrite également des services d'obstétrique et de gynécologie, mais est indépendante de l'Hôpital des Enfants où se trouvent les secteurs d'hospitalisation des nouveau-nés. La salle de naissance comme les services d'hospitalisation néonatale se trouvent aux rez-de-chaussée de chacun de ces deux pavillons, qui sont mitoyens et reliés entre eux par une passerelle couverte.

À la naissance, les extrêmes prématurés sont pris en charge dans un espace dédié à la réanimation des nouveau-nés. Ils sont ensuite transportés dans une couveuse vers le secteur de réanimation néonatale. Dans notre centre, ce secteur est partagé entre les services de réanimation polyvalente et, depuis mars 2017, de néonatalogie (4 lits de réanimation). Une fois passée la phase réanimatoire, leur hospitalisation se déroule ensuite au sein du service de néonatalogie, en secteur de soins intensifs puis de soins conventionnels et se termine parfois dans un autre établissement, à proximité du domicile parental (type II a ou II b). Les enfants sont ensuite suivis au long cours au sein d'un réseau régional, anciennement nommée *P'tit Mip*, et récemment renommé *Réseau de Périnatalité Occitanie*.

Sources des données

La liste des naissances ayant eu lieu à la maternité Paule de Viguier entre le 01/01/2016 et le 31/12/2018 à un terme compris entre 22⁺⁰ et 26⁺⁶ SA nous a été communiquée par le Département d'Informations Médicales (DIM) du CHU de Toulouse.

Les données ont ensuite été recueillies dans les dossiers médicaux des mères et des enfants via le logiciel *Orbis* dans lequel sont enregistrés tous les comptes-rendus médicaux des patients pris en charge au CHU de Toulouse (comptes rendus d'hospitalisation, de consultations et d'examen complémentaires biologiques et radiologiques, correspondance médicale). Lorsque les informations pédiatriques n'étaient pas disponibles dans les comptes rendus informatisés, les dossiers papiers ont été consultés (pancartes médicales et infirmières, prescriptions). Le recueil a finalement été enrichi par des données colligées par les sages-femmes de la maternité au sein d'une base de données préexistante qui s'appuie elle-même sur les dossiers médicaux maternels et les fiches de codage des actes (PMSI).

La cohorte EPIPAGE 2 a fait l'objet de nombreuses publications. Afin de pouvoir y comparer nos résultats, nous nous sommes inspirés de leur méthodologie et avons défini des variables communes. Les résultats utilisés comme comparateurs dans notre travail sont extraits des 3 articles suivants :

- concernant la prise en charge anténatale, les données sont issues de l'article *Providing active antenatal care depends on the place of birth for very preterm birth : the EPIPAGE 2 cohort study*, publiée en 2017 dans *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal* par C. Diguisto et al. [23]
- concernant la prise en charge en salle de naissance, les données sont issues de l'article *Delivery room management of extremely preterm infants : the EPIPAGE-2 study* publié en 2016 dans *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal* par J. Perlberg et al. [26]
- concernant la survie et la survie sans morbidité sévère, les données sont issues de l'article *Survival and Morbidity of Preterm Children born at 22 through 34 Weeks Gestation in France in 2011, Result of the EPIPAGE-2 Cohort Study* publié en 2015 dans *Jama Pediatrics* par P. Y. Ancel et al. [27].

Sélection des patients

Notre population source correspond à l'ensemble des naissances survenues entre le 01/01/2016 et le 31/12/2018, à la maternité « Paule de Viguier » du CHU de Toulouse (type 3), à un terme compris entre 22⁺⁰ et 26⁺⁶ SA.

Nous entendons par « naissance » l'ensemble des issues de grossesses :

- accouchements prématurés, qu'ils soient spontanés ou induits et qu'ils aboutissent à une naissance vivante ou à un décès per partum
- Morts Fœtales In Utero (MFIU), constatées à l'admission ou en cours d'hospitalisation ; lorsque la MFIU était constatée à l'admission, le terme retenu était celui fixé par les obstétriciens dans les dossiers médicaux, estimé à partir de l'anamnèse (mouvements actifs fœtaux) et des biométries fœtales
- Interruptions Médicales de Grossesse (IMG) pour cause maternelle (pathologie sévère décompensée ou secondaire à la grossesse) ou fœtale (restriction de croissance sévère ou oligo-anamnios précoce et prolongé).

Nous avons exclu de notre étude :

- les naissances survenues dans une autre maternité ou au domicile
- celles survenues à un âge gestationnel compris en dehors des bornes définies
- les IMG pour cause malformative fœtale.

L'analyse de morbi-mortalité a été effectuée sur l'ensemble de la population. Nous avons ensuite défini deux sous-populations d'étude par analogie aux populations d'EPIPAGE 2 auxquelles nous souhaitons comparer nos résultats :

- pour l'analyse de la prise en charge anténatale, nous avons considéré l'ensemble des naissances issues d'une grossesse mono-fœtale, à l'exclusion des fœtus porteurs d'une malformation sévère, des MFIU pré-hospitalières et des naissances prématurées induites pour cause maternelle. Les grossesses multiples ont été écartées au vu de la difficulté à imputer les intentions thérapeutiques à l'un ou l'autre des fœtus concernés.
- pour l'analyse de la prise en charge pédiatrique en salle de naissance, nous avons considéré l'ensemble des nouveau-nés vivants, à l'exclusion de ceux porteurs d'une malformation sévère.

Nous avons considéré comme « sévères », les malformations pouvant interférer dans la décision de réanimer ou non le nouveau-né en salle de naissance ou à même de compromettre, indépendamment du terme de naissance, l'évolution de l'enfant.

Données recueillies et définition des variables

Nous avons recueilli des données démographiques et médicales maternelles, obstétricales (évolution de la grossesse, accouchement, causes de la prématurité) et pédiatriques (état du nouveau-né à la naissance, prise en charge en salle de naissance puis en hospitalisation, complications).

Nous avons classé les accouchements prématurés :

- selon qu'ils étaient spontanés ou induits (pour cause maternelle ou fœtale)
- selon leur cause : secondaires à une rupture prématurée des membranes, à une menace d'accouchement prématurée, à une complication vasculaire (hyper-tension artérielle ou pré-éclampsie, avec ou sans retard de croissance), à une restriction de la croissance fœtale d'origine non vasculaire ou à une complication placentaire.

Le degré d'urgence des césariennes était défini selon le code obstétrical : « vert », si la naissance doit être effective dans l'heure suivant la décision d'extraction, « orange » dans la demi-heure et « rouge » dans les 15 minutes.

Les complications liées à la prématurité ont été évaluées à partir des comptes rendus écrits d'hospitalisation et d'examens complémentaires. Nous nous référons aux classifications suivantes pour en définir l'existence et la sévérité :

- classification de *Bell modifiée* concernant l'entérocolite ulcéronécrosante [28]
- classification de la « nouvelle » bronchodysplasie d'après Job et al. [29]
- classification de Papile concernant les hémorragies intra-ventriculaires [30]
- classification internationale de la rétinopathie du prématuré revisitée [31].

Nous avons également défini les variables suivantes :

- « prise en charge anténatale active » : considérée effective en cas de réalisation d'au moins un élément de prise en charge anténatale parmi
 - o l'administration anténatale d'une corticothérapie maturative (≥ 1 dose)
 - o l'administration de SO_4Mg à visée neuro-protectrice fœtale
 - o la réalisation d'une césarienne d'indication fœtale
- « survivant » : enfant sorti vivant d'hospitalisation

- « survivant sans morbidité sévère » : enfant sorti vivant d'hospitalisation et n'ayant présenté aucune des complications suivantes :
 - o hémorragie intraventriculaire de grade 3 ou 4
 - o leucomalacie périventriculaire
 - o entérocolite ulcéro-nécrosante de stade ≥ 2
 - o rétinopathie du prématuré de grade ≥ 3 ou traitée par laser
 - o bronchodysplasie sévère, définie par la persistance, à 36 SA d'âge corrigé, d'un support ventilatoire en pression positive (CPAP, LHD) ou d'une oxygénothérapie avec FiO₂ supérieure à 30% parmi les enfants ayant reçu plus de 28 jours d'oxygénothérapie (FiO₂ > 21%).

Analyse statistique

Nous avons décrit chaque variable quantitative par sa moyenne et son écart type lorsque sa distribution était normale, et par sa médiane et son intervalle interquartile dans le cas contraire. Les proportions des variables qualitatives ont été exprimées en pourcentage avec leur intervalle de confiance à 95% selon la méthode exacte [32]. Ces proportions sont présentées brutes, puis standardisées par âge gestationnel en prenant pour référence la structure d'âge gestationnel de la cohorte EPIPAGE 2. Elles ont été considérées significativement différentes de celles d'EPIPAGE 2 lorsque l'intervalle de confiance du rapport du taux standardisé de notre étude sur le taux d'EPIPAGE 2 ne comprenait pas 1 [33].

Dans l'objectif d'identifier les marqueurs de risque périnataux associés à une évolution favorable (survie sans morbidité sévère), nous avons calculé les Odds Ratio (OR) bruts et leur intervalle de confiance à 95% pour chaque covariable à l'aide d'une régression logistique simple. Le modèle multivarié définitif a été construit en deux temps : toutes les covariables statistiquement associées à la survie sans morbidité sévère ($p < 0,2$) ont été incluses (à l'exclusion de celles pour lesquelles trop de données manquaient et de celles colinéairement associées à une autre variable significative), puis les variables les moins prédictives ont été éliminées du modèle par la méthode du pas à pas descendant basée sur le critère AIC (Critère d'Information d'Akaike) afin de s'affranchir d'un surajustement [34]. Les résultats de l'analyse multivariée sont exprimés en OR ajustés avec leurs intervalles de confiance à 95%. L'analyse statistique a été réalisée avec les logiciels R V3.6.3TM et R Studio V1.2.5033TM.

Aspects éthiques

Les patients inclus dans notre travail ou leurs représentants légaux (pour les nouveau-nés), ont été informés au cours de leur hospitalisation en obstétrique et en pédiatrie de la possible utilisation de leurs données à des fins de recherche. Cette information était médiatisée par le livret patient et par des affiches disposées dans les unités de soin. Au vu de la taille notre échantillon et du délai écoulé entre la recherche et l'hospitalisation des patients, il n'a pas été possible de les recontacter individuellement pour renouveler l'information, ce qui a fait l'objet d'une dérogation auprès du service de la recherche de notre institution.

Étant rétrospective, notre étude s'inscrit en dehors du périmètre de la loi Jardé. Elle est en conformité avec la méthodologie de référence MR-004 et est inscrite dans le registre du CHU de Toulouse sous le numéro RnIPH 2020-15 (dans le cadre de la déclaration de l'institution à la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés).

RÉSULTATS

Population de l'étude

Entre le 01/01/2016 et le 31/12/2018, 284 naissances extrêmement prématurées ont été enregistrées à la maternité Paule de Viguier. Quarante-vingt-dix ont été exclues de l'étude (88 IMG pour cause malformative fœtale, 1 MFIU expulsée à 22 SA mais dont le terme estimé au décès fœtal était 18 SA et 1 naissance survenue au domicile). Cent-quatre-vingt-quatorze naissances ont donc été incluses (figure 1). Au sein de cette population, nous avons défini deux sous-groupes d'étude :

- les singletons vivants in utero à l'admission maternelle et non porteurs d'une malformation sévère (à l'exception des naissances induites pour cause maternelle), afin d'étudier la prise en charge anténatale (n = 121)
- les nouveau-nés vivants, à l'exclusion de ceux porteurs d'une malformation sévère, pour étudier la prise en charge en salle de naissance (n = 122)

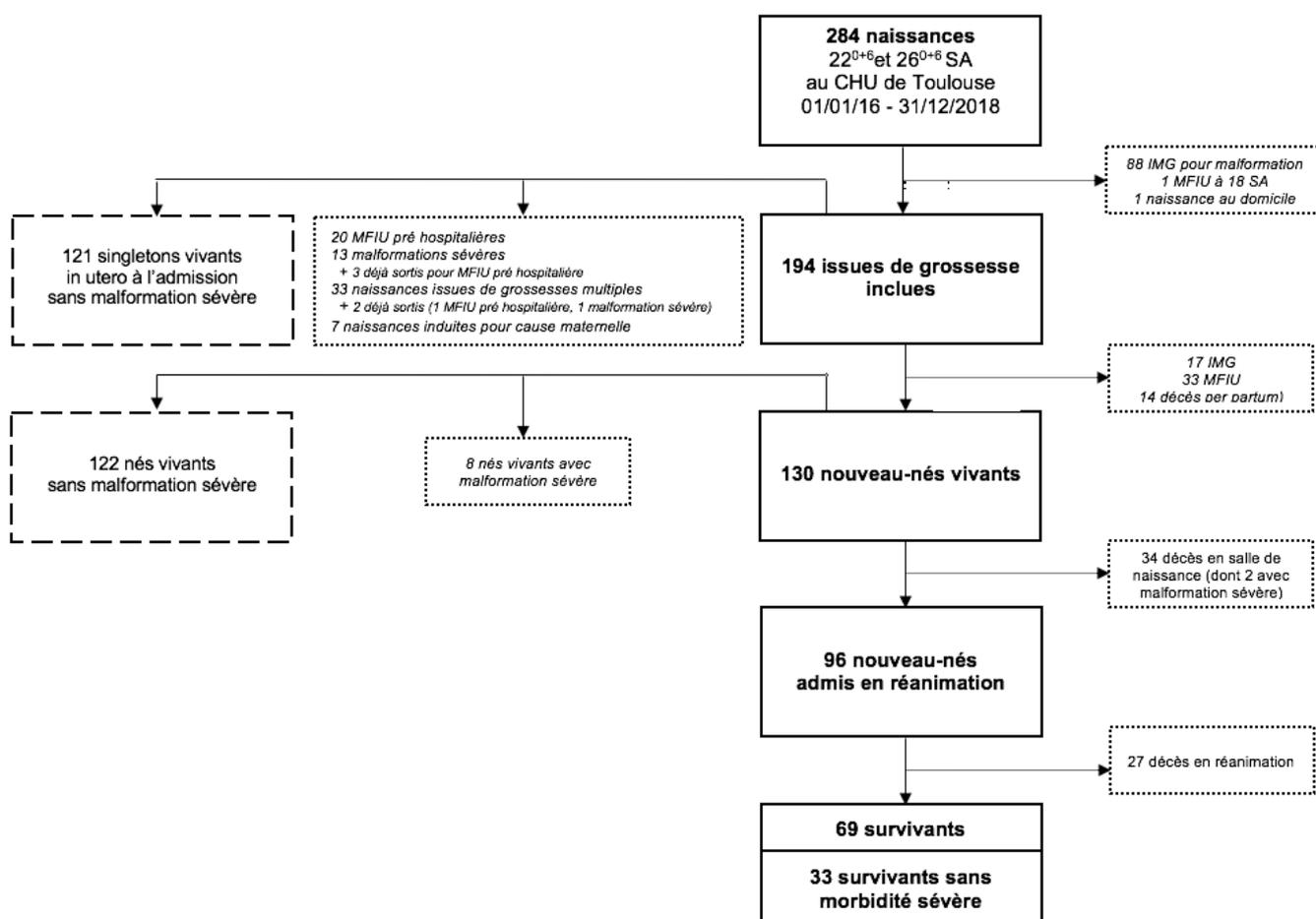


Figure 1 : Diagramme de Flux

Caractéristiques de la population

Les 194 naissances extrêmement prématurées incluses dans notre cohorte sont issues de 178 grossesses (tableau 1). Les mères sont en moyenne âgées de 30 ans, multipares et ont un indice de masse corporelle (IMC) pré-gravidique médian normal. La majorité des grossesses conduisent à des naissances vivantes (67%), le plus souvent spontanées. La première cause de prématurité est la menace d'accouchement prématuré : associée à la rupture prématurée des membranes, ces deux étiologies expliquent 80% des naissances.

Tableau 1 : Caractéristiques de la Population

	22 SA	23 SA	24 SA	25 SA	26 SA	22-26 SA	
Mères (n)	18	28	26	43	63		n = 178
Âge maternel° (années)	30,5	29,4	29,2	31,8	31,1	30,7 ± 6,2	/178
Indice de Masse Corporelle* (kg/m ²)	21,5	26	24,5	25	23	24 (21-29)	/175
Gestité*	2	2	2	2	2	2 (1-3)	/172
Parité*	2	2	1	1,5	2	2 (1-2)	/172
Assistance médicale à la procréation	1	2	6	2	7	18 (10%)	/178
Grossesses multiples	1	2	4	6	6	19 (11%)	/178
Issues des grossesses (n)	19	30	29	46	70		n = 194
Interruption Médicale de Grossesse	4	4	1	2	6	17 (9%)	/194
Morts Nés (MFIU et décès per partum)	10	12	7	9	9	47 (24%)	/194
Nouveau-nés Vivants	5	14	21	35	55	130 (67%)	/194
Âge gestationnel* (SA)	22,28	23,42	24,42	25,42	26,42	25,28 (23,89-26,28)	/194
Poids néonatal° (g)	441	555	642	715	815	694 ± 222	/190
Percentile du poids néonatal*	.	.	49	53,5	51	51 (18-76)	/144
Sexe féminin	7	16	10	27	31	91 (47%)	/193
Cause de la prématurité							n = 178
Menace d'accouchement prématuré	7	18	19	25	31	100 (57%)	/177
Rupture prématurée des membranes	5	4	4	9	21	43 (24%)	/177
Complication vasculaire	2	2	2	5	13	24 (14%)	/177
RCIU non vasculaire	0	1	1	3	1	6 (3%)	/177
Complication placentaire	0	0	0	4	0	4 (2%)	/177
Prématurité induite							n = 194
pour cause fœtale	0	0	0	2	6	8 (4%)	/194
pour cause maternelle	1	0	1	4	1	7 (4%)	/194

°moyenne ± écart type

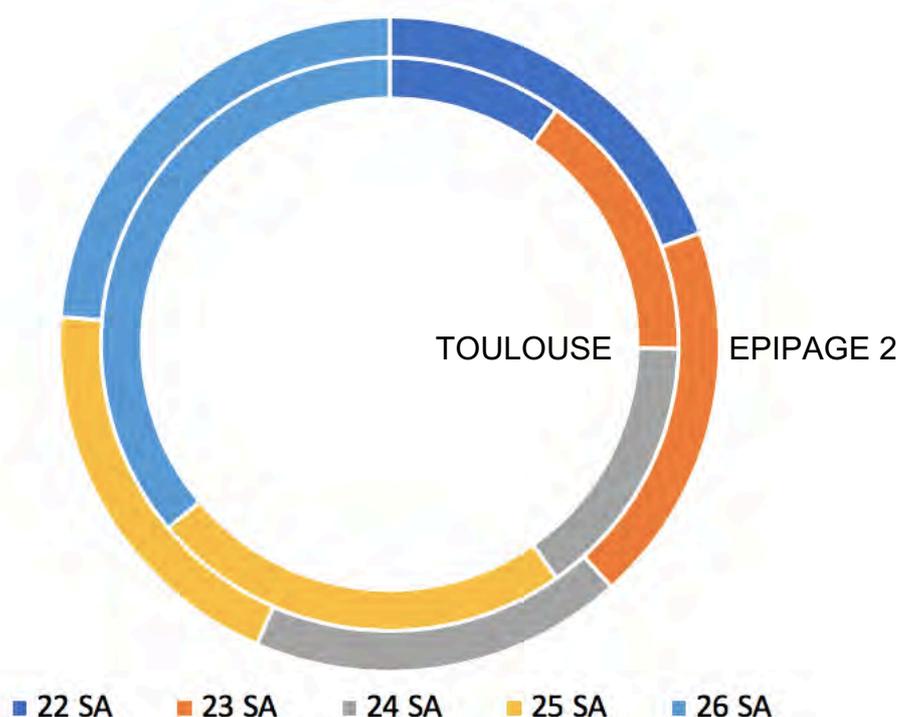
*médiane (intervalle inter quartile)

Quarante-sept pour cent des nouveau-nés sont des filles (1 individu est de sexe indéterminé) et la majorité sont nés à un terme supérieur ou égal à 25 SA (55%). Statistiquement les nouveaux nés de 24 à 26⁺⁶ SA sont eutrophes, avec poids médian au 51^{ème} percentile (en deçà, il n'y a pas de référence Audipog).

Nous avons recensé 16 pathologies malformatives sévères qui concernent 8 morts-nés et 8 nouveau-nés vivants (6 malformations cardiopulmonaires, 1 uro-néphropathie, 4 syndromes de Potter, 1 malformation digestive, 1 maladie des brides, 1 syndrome polymalformatif, 1 RCIU sévère en cours d'exploration et 1 trisomie 18).

La répartition de notre population en termes d'âge gestationnel diffère de celle d'EPIPAGE 2 avec une sous-représentation des 22⁰⁺⁶ SA et une surreprésentation des 26⁰⁺⁶ SA (figure 2) [27]. Cela justifie le choix méthodologique de standardiser nos résultats sur la structure d'âge d'EPIPAGE 2 afin de parfaire la comparaison. Par ailleurs, la proportion des naissances vivantes est plus importante dans notre étude que dans EPIPAGE 2 (67% versus 47,8%) alors que le taux d'interruptions médicales de grossesse pour cause autre que malformative est comparable dans les 2 études (9% dans notre cohorte et 8,5% dans EPIPAGE 2). C'est donc par le taux de mortalité que s'explique cette différence, à interpréter en regard de la structure d'âge des populations.

Figure 2 : Répartition de la Population selon l'Âge gestationnel



Prise en charge anténatale

L'analyse de la prise en charge anténatale a été réalisée sur la sous-population des 121 singletons vivants in utero à l'admission maternelle et non porteurs d'une malformation sévère, à l'exclusion des prématurités induites pour cause maternelle. Cette sous-population a été définie par analogie à celle de l'article de Diguisto et al. [23]. Il s'agit des fœtus pour lesquels l'éventualité d'une prise en charge active anténatale a dû être discutée par l'équipe obstétrico-pédiatrique.

Une corticothérapie anténatale a été réalisée dans 64% des cas (75/117). La corticothérapie était complète (2 doses à 24h d'intervalle, la dernière dose étant administrée au moins 24h avant la naissance) dans 42 % des cas (49/117). L'administration de sulfate de magnésium a été réalisée dans 45 % des cas (55/121). Enfin, 27 nouveau-nés sont nés par césarienne (22 % des naissances), dont 23 pour indication fœtale (19% des naissances). Toutes les césariennes ont été réalisées en urgence, le degré d'urgence étant codé « vert » dans 60 % des cas (15/25), « orange » dans 20% des cas (5/25) et « rouge » dans les 20% des cas restants.

Soixante-seize fœtus ont ainsi bénéficié d'une prise en charge anténatale active, parmi lesquels 71 sont nés vivants, représentant 80% des nouveau-nés vivants de cette sous-population (89/121). Vingt-deux pour-cent d'entre eux (17/76) ont bénéficié des 3 mesures anténatales, les autres ont en majorité reçu une corticothérapie maturative associée à du sulfate de magnésium (figure 3).

Si l'on s'intéresse aux modalités de la prise en charge anténatale en fonction du terme de naissance, on constate :

- qu'aucun des nouveau-nés de 22-23⁰⁺⁶ SA (0/12 et 0/21) n'a bénéficié d'une prise en charge active, et ce, quelle que soit l'intervention considérée
- que le taux d'administration de Sulfate de magnésium (SO₄Mg) a tendance à augmenter progressivement avec le terme de naissance, de même que le recours à une césarienne d'indication fœtale (nul jusqu'à 24 SA)
- que le recours à la corticothérapie anténatale est supérieur à 70% dès 24 SA

Figure 3 : Modalités de la Prise en Charge anténatale

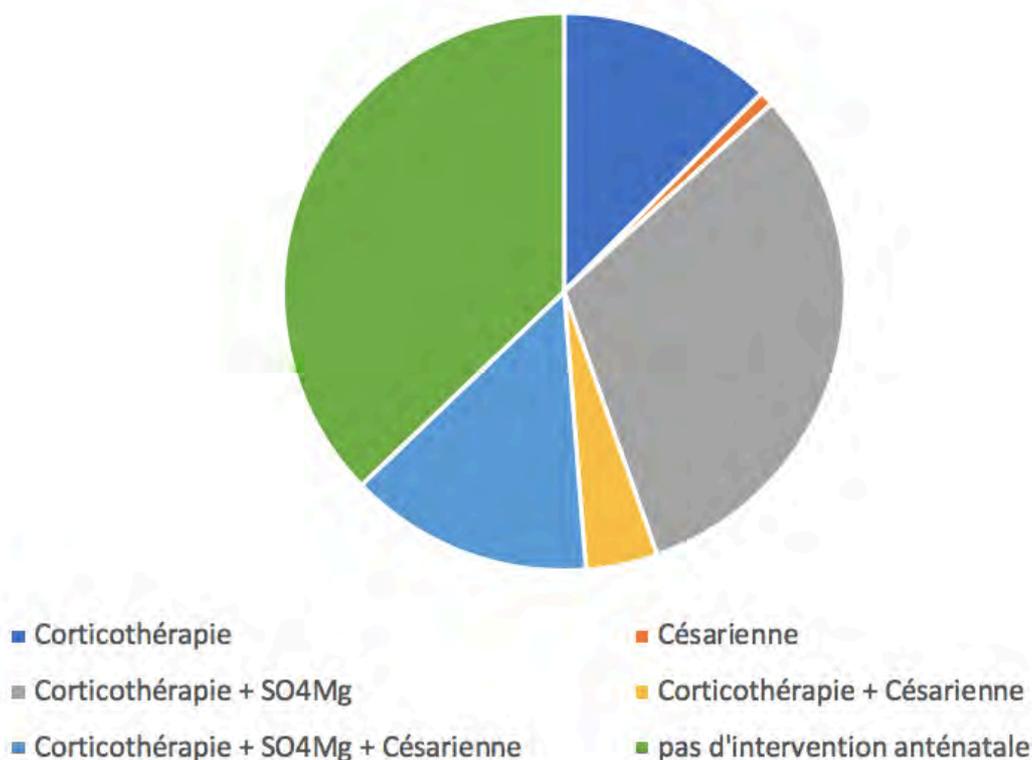


Tableau 2 : Prise en Charge Anténatale comparée avec EPIPAGE 2 (Toulouse vs EPIPAGE 2)

22-26 SA	n	Corticothérapie anténatale	Sulfate de Magnésium	Césarienne d'indication Foétale	Prise en Charge Anténatale Active
Toulouse	121	75/117 (64%)	55/121 (45%)	23/121 (19%)	76/117 (65%)
		54%*	39%*	14%*	55%*
EPIPAGE 2	1020	396 (30%)	21 (2%)	171 (17%)	431 (42%)
<i>Rapport des taux° [IC 95%]</i>		1,4 [1,10-1,76]	19 [14,41-24,96]	0,8 [0,55-1,25]	1,3 [1,02-1,63]

* taux toulousain standardisé sur la structure d'AG d'EPIPAGE 2, °taux toulousains standardisés rapportés aux taux d'EPIPAGE 2

En comparaison avec EPIPAGE 2, le taux de prise en charge anténatale active pour l'ensemble de la population des extrêmes prématurés est statistiquement plus important dans notre étude (tableau 2). Ceci n'est cependant vrai qu'à partir de 24 SA et est lié à un recours plus fréquent au sulfate de magnésium et à la corticothérapie anténatale (figure 4). Le taux de césariennes pour indication foétale semble quant à lui inférieur à celui observé dans la cohorte EPIPAGE 2 (différence non significative).

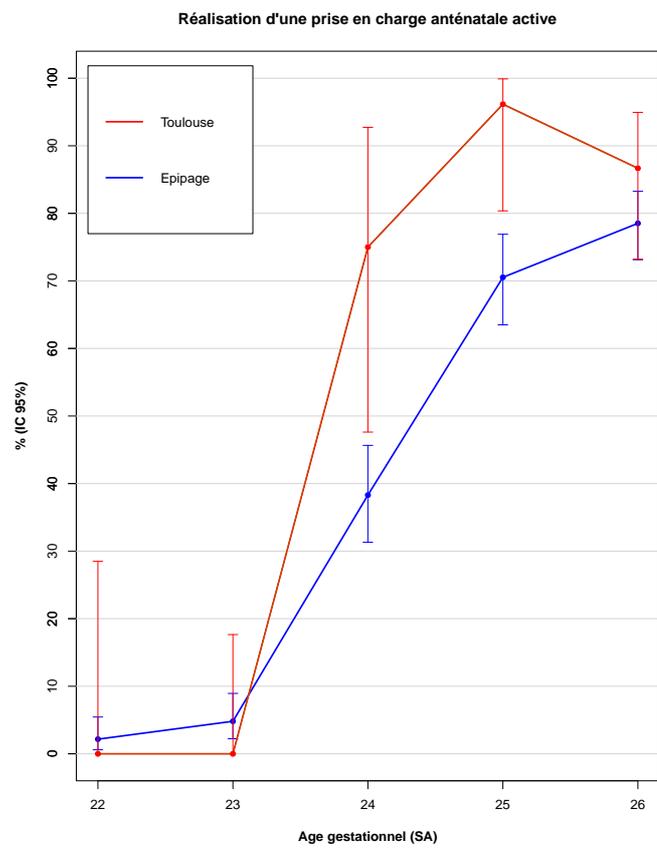
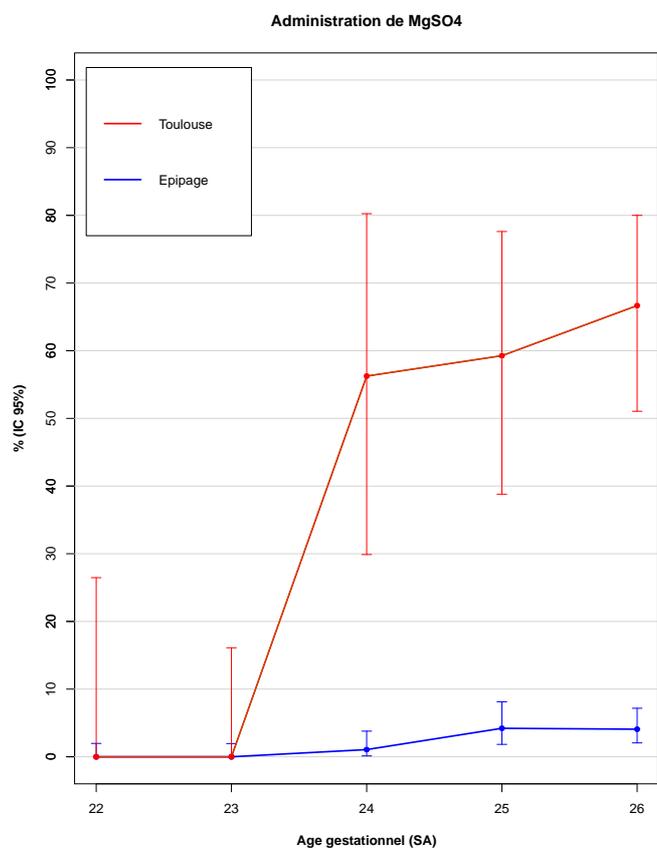
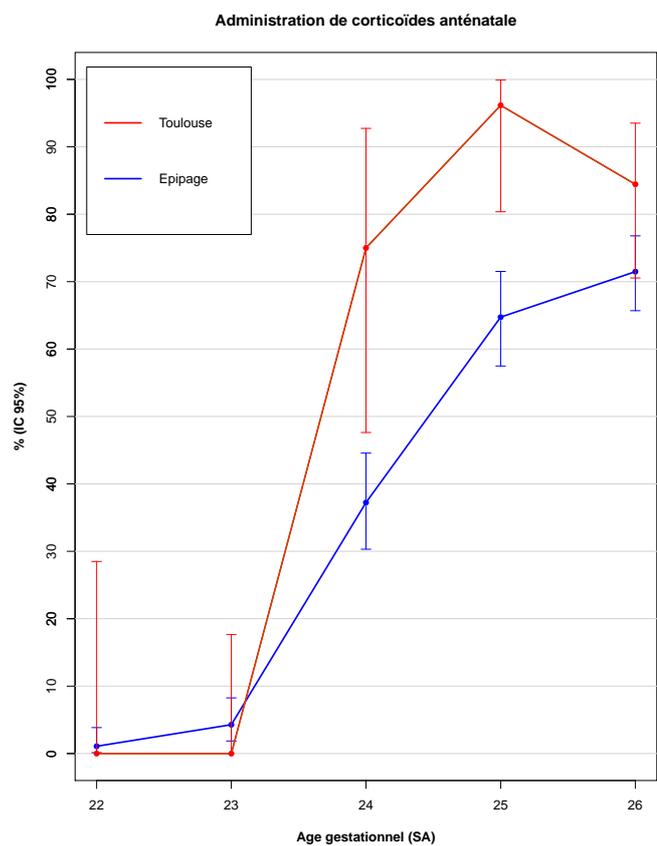
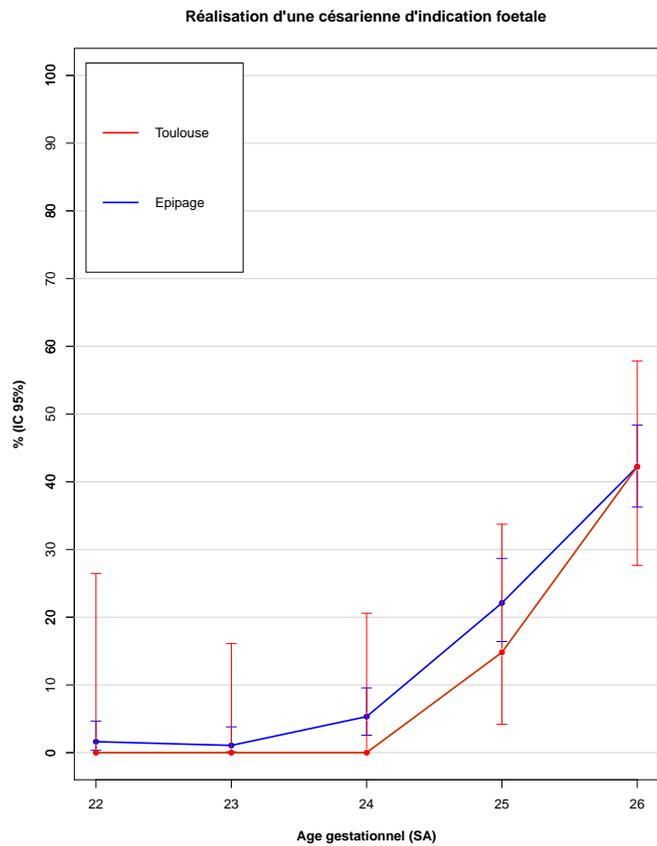


Figure 4 : Interventions Anténatales comparées avec EPIPAGE 2

Prise en charge en salle de naissance

L'analyse de la prise en charge en salle de naissance a été réalisée sur la sous-population des 122 nouveau-nés vivants, à l'exclusion de ceux porteurs d'une malformation sévère. Cette sous-population a été définie par analogie à celle de l'article de Perlberg et al. [26]. Il s'agit des nouveau-nés pour lesquels l'éventualité d'une prise en charge réanimatoire en salle de naissance a dû être discutée par les pédiatres.

La majorité des nouveau-nés extrêmement prématurés (71/122) sont nés la nuit, en horaires de garde (18h30-8h30). Soixante-cinq pour cent d'entre eux sont nés par voie basse (79/122) et 35% (43/122) par césarienne parmi lesquels 10 ont été extraits sous anesthésie générale maternelle. La présentation en siège concernait 34% des naissances par voie basse et 53% des césariennes. Le poids de naissance moyen augmente progressivement avec le terme de naissance et les nouveau-nés sont statistiquement eutrophes (après 24 SA). L'adaptation à la vie extra-utérine des nouveau-nés déclarés vivants est bonne : Apgar à 5 minutes moyen à 7, pH et lactates au cordon moyens respectivement à 7,26 et 5 mmol/L (tableau 3). On déplore cependant de nombreuses données manquantes pour ces variables : concernant l'Apgar, les données manquantes concernent tous les 22⁰⁺⁶ et 23⁰⁺⁶ SA (n = 19), certains 24-26⁰⁺⁶ SA décédés en salle de naissance (n = 7) et un unique nouveau-né admis en réanimation (né à 26 SA). Pour les prélèvements aux cordons, les données manquantes sont encore plus nombreuses, elles concernent les mêmes enfants auxquels s'ajoutent d'autres nouveau-nés admis en réanimation.

Vingt-six pour cent des nouveau-nés vivants sont décédés en salle de naissance (32/122) :

- 5 d'entre eux ont bénéficié de gestes de réanimation : 4 ont été intubés (25⁰⁺⁶ SA) et 1 a en plus reçu des compressions thoraciques (26⁰⁺⁶ SA)
- 20 n'ont pas bénéficié de gestes de réanimation : tous avaient un terme inférieur à 25 SA (5/5 nouveau-nés de 22⁰⁺⁶, 11/14 de 23⁰⁺⁶ SA et 4/19 de 24⁰⁺⁶ SA)
- l'information est manquante pour les 7 observations restantes : il s'agit de trois nouveau-nés de 23⁰⁺⁶ SA, 2 de 24⁰⁺⁶ SA et 2 de 25⁰⁺⁶ SA

Quatre d'entre eux étaient nés par césarienne, dont 1 n'ayant pas été réanimé (césarienne d'indication maternelle, poids néonatal inférieur à 500g).

Tableau 3 : Caractéristiques des Nouveau-nés vivants (moyennes +/- écarts-types)

	n	Poids	Percentile du poids Audipog	Apgar	pH artériel*	pH veineux*	Lactates*
22 SA	5	463
23 SA	14	565
24 SA	19	658	53	6	7,2	7,27	6,5
25 SA	33	748	54	6	7,27	7,31	5
26 SA	51	855	56	8	7,27	7,35	4,6
22-26 SA	122	746 ± 169	55 ± 28	7 ± 3	7,26 ± 0,1	7,34 ± 0,1	5 ± 2,7
<i>données manquantes</i>	.	.	19	27	59	46	44

* prélèvements au cordon

Tous les survivants (admis en réanimation néonatale) ont quant à eux bénéficié de gestes de réanimation : ils ont tous été intubés, 6 ont également reçu des compressions thoraciques et 3 nouveau-nés ont reçu de l'adrénaline par voie systémique en plus du support ventilatoire invasif et des compressions thoraciques.

En comparaison avec EPIPAGE 2, le taux d'intubation trachéale semble supérieur dans notre cohorte, au-delà de 23 SA révolues. Concernant les interventions hémodynamiques (massage cardiaque externe et administration d'adrénaline), il semble au contraire que le recours à ces gestes soit moins fréquent. Ces différences observées ne sont cependant pas statistiquement significatives.

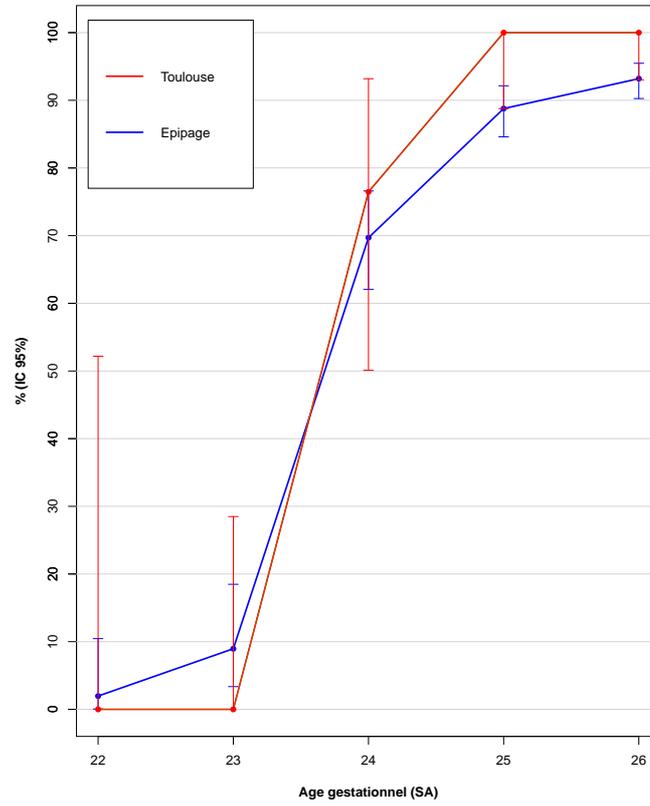
Tableau 4 : Prise en Charge en Salle de Naissance comparée avec EPIPAGE 2 (Toulouse vs EPIPAGE 2)

22-26 SA		Intubation trachéale	Compressions thoraciques	Adrénaline
Toulouse	122	95/115 (83%)	7/115 (6%)	3/115 (3%)
		84%*	6%*	2%*
EPIPAGE 2	1036	753/974 (77%)	91/955 (10%)	46/929 (5%)
<i>Rapport des taux°</i>		<i>1,1</i>	<i>0,6</i>	<i>0,5</i>
<i>[IC 95%]</i>		<i>[0,89-1,33]</i>	<i>[0,3-1,33]</i>	<i>[0,15-1,49]</i>

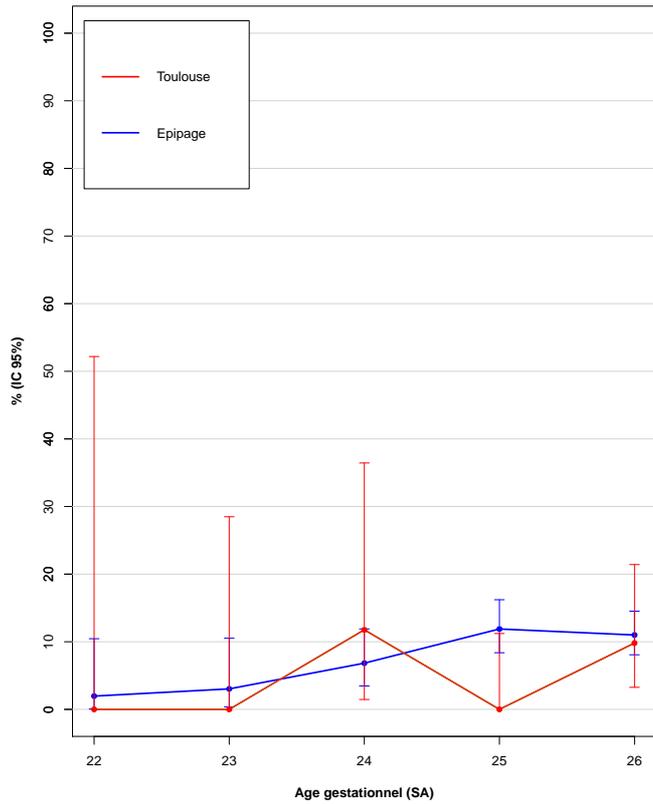
* taux toulousain standardisé sur la structure d'AG d'EPIPAGE 2

° taux toulousains standardisés rapportés aux taux d'EPIPAGE 2

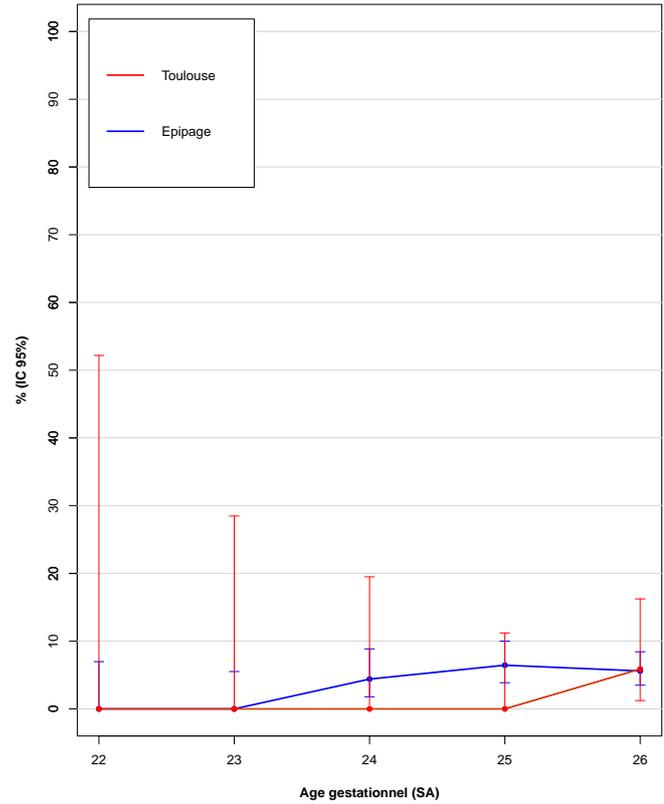
Réalisation d'une intubation en salle de naissance



Réalisation de compressions thoraciques en salle de naissance



Administration d'adrénaline en salle de naissance



Figures 5 : Interventions en Salle de Naissance comparées avec EPIPAGE 2

Survie

Dans notre population, le taux de survie des extrêmes prématurés rapporté aux 130 naissances vivantes, est de 53%. Standardisé sur la structure d'âge d'EPIPAGE 2, il est identique à celui observé dans cette cohorte nationale (tableau 5) [27]. Aucun des nouveau-nés vivants à 22⁰⁺⁶ et 23⁰⁺⁶ SA n'a survécu : en effet, tous ont été déclarés décédés en salle de naissance et aucun n'a été admis en réanimation. Dans la cohorte EPIPAGE 2, 9 nouveau-nés nés avant 24 SA avaient été admis en réanimation (sur 157 nés vivants), seul l'un d'entre eux (âgé de 23 SA à la naissance) avait survécu.

Tableau 5 : Survie comparée avec EPIPAGE 2 (Toulouse vs EPIPAGE 2)

	N	NN VIVANTS (%)		DÉCÈS SDN*		DÉCÈS RÉA*		SURVIVANTS* (%) [IC 95%]			
	19	430	5 (26%)	58 (13%)	5	56	.	2	0 (0%)	0 (0%)	
23 SA	30	414	14 (47%)	89 (21%)	14	82	.	6	0 (0%)	1 (1%)	[0 -3,3]
24 SA	29	404	21 (72%)	186 (46%)	7	73	5	55	9 (43%)	[22-66]	58 (31%) [25-38]
25 SA	46	435	35 (76%)	308 (71%)	7	25	11	101	17 (49%)	[31-66]	182 (59%) [54-65]
26 SA	70	522	55 (79%)	413 (79%)	1	18	11	84	43 (78%)	[65-88]	311 (75%) [71-80]
22-26 SA	194	2205	130 (67%)	1054 (48%)	34	254	27	248	69 (53%)	[44-62]	552 (52%) [49-55]
<i>Taux standardisé sur la structure d'âge EPIPAGE 2</i>									52%	52%	

*Abréviations : NN = nouveau-nés, SDN = salle de naissance, RÉA = réanimation
* rapporté au nombre de naissances vivantes*

Dans notre cohorte comme dans celle d'EPIPAGE 2, le taux de survie croît progressivement avec le terme. Comme observé précédemment, avant 24 SA, la survie est quasi nulle dans les deux études. On observe ensuite un gain de survie important entre 25 et 26 SA à Toulouse ; ce gain semble plus progressif, à partir de 24 SA, dans la cohorte EPIPAGE 2. La sortie au domicile des survivants survient en moyenne à 103 jours de vie (+/- 19) soit 39,75 SA d'âge corrigé (+/- 1,28 SA).

Parmi les enfants admis en réanimation, 28% décèdent avant la sortie (27/96). La principale cause de décès est neurologique (hémorragie intraventriculaire de grade 4), pour 13 enfants sur 27, la seconde cause étant respiratoire (11 enfants). La majorité (81%) sont décédés au cours de la première semaine de vie (figure 6). Le contexte de limitation des thérapeutiques actives autour du décès était difficile à étayer rétrospectivement et ne peut donc pas faire l'objet de résultats fiables.

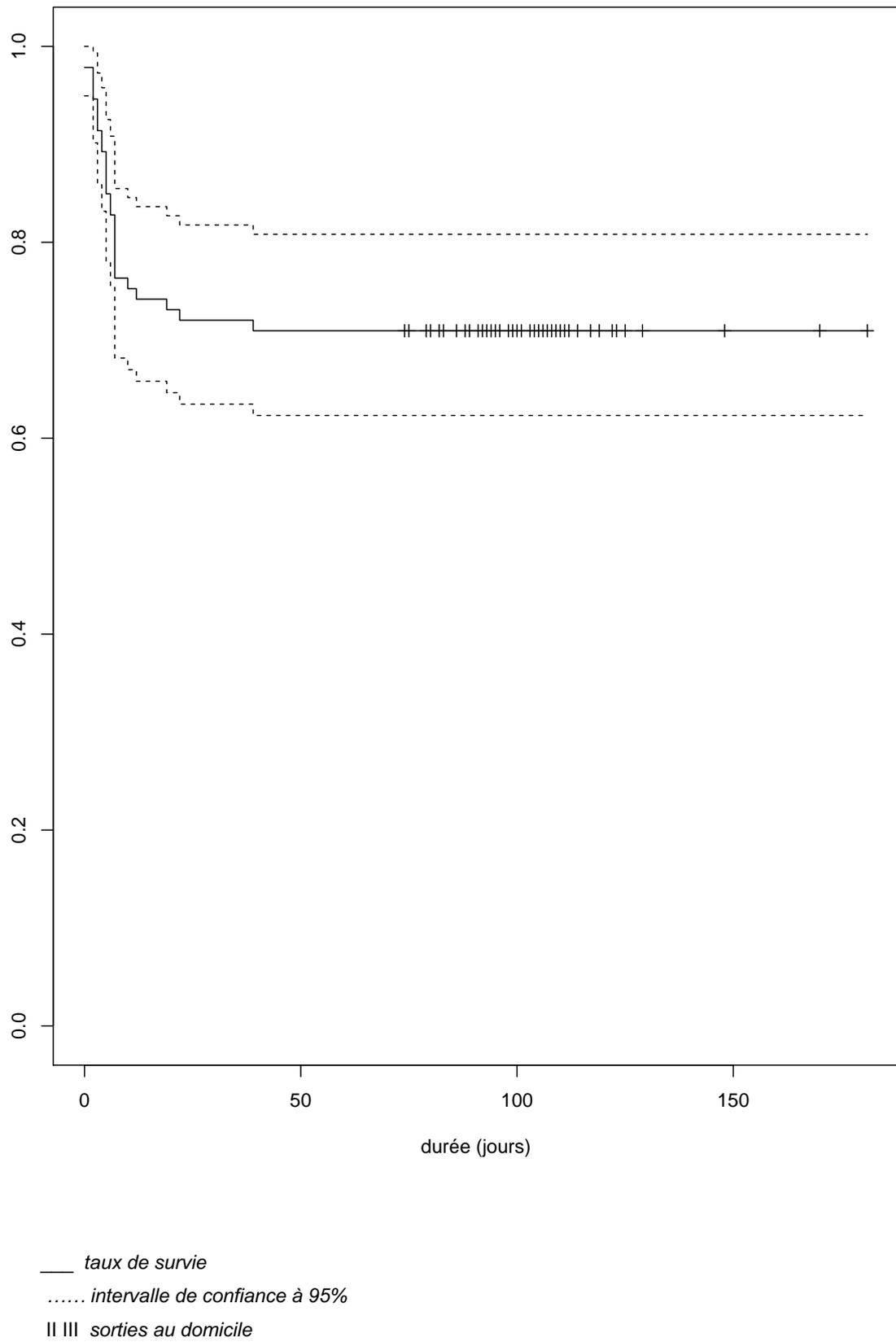


Figure 6 : Courbe de Survie parmi les Enfants admis en Réanimation

Complications liées à la prématurité et morbidité sévère

Nous avons étudié les modalités de la prise en charge et les principales complications observées pendant l'hospitalisation néonatale, parmi les enfants admis en réanimation (n= 96). Les complications à terme corrigé sont exprimées en pourcentage de survivants (n = 69).

Sur le plan respiratoire, tous les enfants ont été intubés en salle de naissance. Le délai médian d'administration du surfactant est de 30 min (écart type 15-116 min). Quatre-vingt pour cent des nouveaux-nés n'ont reçu qu'une seule dose de surfactant et seuls 2 enfants admis en réanimation n'en ont pas bénéficié (les deux sont nés à 26⁰⁺⁶ SA et ont par ailleurs survécu sans morbidité sévère). La durée médiane de ventilation invasive parmi les survivants est de 7 jours (IIQ 2-26 jours). La ventilation spontanée en air ambiant ou avec oxygénothérapie nasale est finalement acquise en moyenne à l'âge corrigé de 36,28 SA (\pm 2,6 SA) soit 73 jours d'âge réel (\pm 19 jours). Trente-deux enfants présentent à terme une dysplasie bronchopulmonaire sévère (32/69, 46%). Cinq enfants de plus, ont toujours un support ventilatoire en pression positive à 36 SA d'âge corrigé alors qu'ils n'avaient pas reçu 28 jours d'oxygénothérapie (ils ne sont donc pas comptabilisés parmi les bronchodysplasiques sévères). Dans la majorité des cas (28/37), le support ventilatoire à 36 SA parmi les enfants ayant toujours un support en pression positive, est le haut débit. Trente-six pour cent des enfants ayant survécu sortent finalement au domicile avec une oxygénothérapie nasale (24/66, 6 enfants ayant une dysplasie bronchopulmonaire classée comme modérée et 18 comme sévère), presque toujours avec un débit de 0,1 L/min d'oxygène (20/24) et jamais au-delà de 0,3 L/min.

Sur le plan hémodynamique, 60% des enfants (57/95) ont un canal artériel persistant identifié : 93% d'entre eux ont été traités uniquement médicalement (ibuprofène et/ou paracétamol) et 7% (4/57) ont été opérés (tous nés à 26 SA). Huit pour cent des nouveau-nés ont reçu des amines pendant leur séjour en réanimation (7/92) parmi lesquels 1 né à 24⁰⁺⁶ SA, 3 à 25⁰⁺⁶ SA et 3 à 26⁰⁺⁶ SA (seul l'un d'entre eux, né à 25⁰⁺⁶ SA, a survécu).

Sur le plan infectieux, si une infection néonatale précoce (survenant dans les 72 premières heures de vie) a été retenue comme probable pour 30% des nouveau-nés

(28/93), elle n'est confirmée que pour 3 d'entre eux (bactériémie à E. coli, S. haemolyticus et fongémie à C. albicans), 93% des individus ayant reçu une antibiothérapie intraveineuse les premiers jours de vie (85/91). L'examen anatomopathologique du placenta est en faveur d'une chorioamniotite pour 58% des nouveau-nés (54/93), parmi lesquels 2 des 3 enfants ayant une infection néonatale précoce certaine. Concernant les infections bactériennes tardives, elles sont survenues au moins une fois pour 53% des enfants (43/81) et sont en majorité liées à des Staphylocoques Coagulase Négative (60% des cas), en particulier à S. haemolyticus (37% des cas).

Sur le plan neurologique, 60% des nouveau-nés ont présenté une hémorragie intraventriculaire (56/93), de grade 1 dans 52% des cas (29/56), de grade 2 dans 20% des cas (11/56), de grade 3 dans 5% des cas (3/56) et de grade 4 dans 23% des cas (13/56). Trois enfants ont développé une leucomalacie périventriculaire caractérisée à l'échographie transfontanellaire (dont 1 est décédé). Six pour cent des survivants ont des potentiels évoqués auditifs (PEA) négatifs (4/68), et 16% ont un fond d'œil pathologique (11/67). Aucun enfant n'a à la fois une altération du fond d'œil et des PEA laissant présager une altération concomitante de la fonction visuelle et auditive.

Sur le plan digestif et nutritionnel, 2 nouveau-nés ont présenté une entérocolite ulcéro-nécrosante (1 stade 2a et 1 stade 2b). Tous ont été équipés d'une voie veineuse centrale ombilicale à la naissance (durée moyenne 2,8 jours \pm 2,7) puis d'un ou plusieurs cathéters épi-cutanéocave (durée moyenne 30 jours \pm 10) pour apporter une nutrition parentérale en soutien de l'alimentation entérale. Le poids de sortie moyen est de 2 987 grammes (\pm 527g). Trente pour cent des survivants sont sortis au domicile alimentés exclusivement au lait maternel.

Sur le plan hématologique, les besoins transfusionnels sont en moyenne de 2,4 transfusions de globules rouges par enfant (\pm 1,4) malgré l'utilisation systématique d'érythropoïétine.

Nous avons finalement recensé, à la sortie au domicile, les principales complications source de morbidité sévère auxquelles ces enfants étaient exposés du fait de leur prématurité. Nous déplorons 2 données manquantes (absence de résultat des fonds d'yeux de 2 enfants nés à 26⁰⁺⁶ SA). Au total, 49% des enfants ont survécu

sans morbidité sévère (33/67), c'est-à-dire sans bronchodysplasie sévère, ni HIV de grade 3 ou 4, ni leucomalacie périventriculaire, ni rétinopathie liée à la prématurité de stade ≥ 3 ou traitée par laser, ni entérocolite de stade 2 ou 3. Notre taux de survie sans morbidité sévère n'est pas significativement différent de celui d' EPIPAGE 2 (tableau 6) [27].

Tableau 6 : Morbidité et Survie sans Morbidité sévère comparée avec Epipage 2 parmi les survivants (Toulouse / Epipage 2)

AG (SA)	Survivants à la sortie (n)	Dysplasie BP sévère	HIV 3/4	LMPV	ROP \geq 3/laser	ECUN \geq 2	Survie sans morbidité sévère
22	0 / 0						
23	0 / 1	. / 100%	. / 0%	. / 0%	. / 0%	. / 100%	. / 0%
24	9 / 58	89% / 37%	0% / 22%	0% / 2%	0% / 17%	0% / 5%	11% / 41%
25	17 / 182	41% / 28%	0% / 14%	0% / 2%	12% / 9%	6% / 6%	47% / 55%
26	43 / 311	40% / 22%	0% / 10%	5% / 3%	0% / 2%	2% / 5%	59% / 65%
22-26	69 / 552	46,4% / 26%	0% / 13%	2,9% / 2%	3% / 6%	2,9% / 5%	49,3% / 59%
		45%*		2,6%*	3,9%*	3,3%*	49,9%*
<i>Rapport des taux°</i> [IC 95%]		1,76 [1,23-2,50]		1,11 [0,28-4,45]	0,64 [0,16-2,57]	0,64 [0,16-2,62]	0,84 [0,6-1,19]

AG = Âge Gestationnel, SA = Semaines d'Aménorrhée, BP = BronchoPulmonaire, HIV = Hémorragie Intra-Ventriculaire grade 3 ou 4
LMPV = LeucoMalacie PériVentriculaire, ROP = rétinopathie du prématuré stade 3 ou traitée par laser
ECUN = EntéroColite UlcéroNécrosante stade 2 ou 3
* taux toulousain standardisé sur la structure d'AG d'Epipage 2
° taux toulousains standardisés rapportés aux taux d'Epipage 2

La survie sans morbidité sévère tend par ailleurs à augmenter progressivement avec le terme de naissance, dans notre cohorte comme dans celle d'EPIPAGE 2 (Figure 7), et avec le poids de naissance (figure 10). Elle est principalement imputable au taux de dysplasie bronchopulmonaire sévère, significativement plus élevé dans notre cohorte, ce qui semble être également le cas quelle que soit la sous-classe de terme de naissance considérée (Figure 8). La majorité des enfants classés survivants avec morbidité sévère le sont du fait d'une bronchodysplasie sévère (32/34), associée à une seconde complication pour 5 d'entre eux. Les 2 seuls enfants exempts de bronchodysplasie ont respectivement présenté une entérocolite ulcéronécrosante et une rétinopathie (figure 9).

Figure 7 : Survie sans Morbidité Sévère comparée à EPIPAGE2

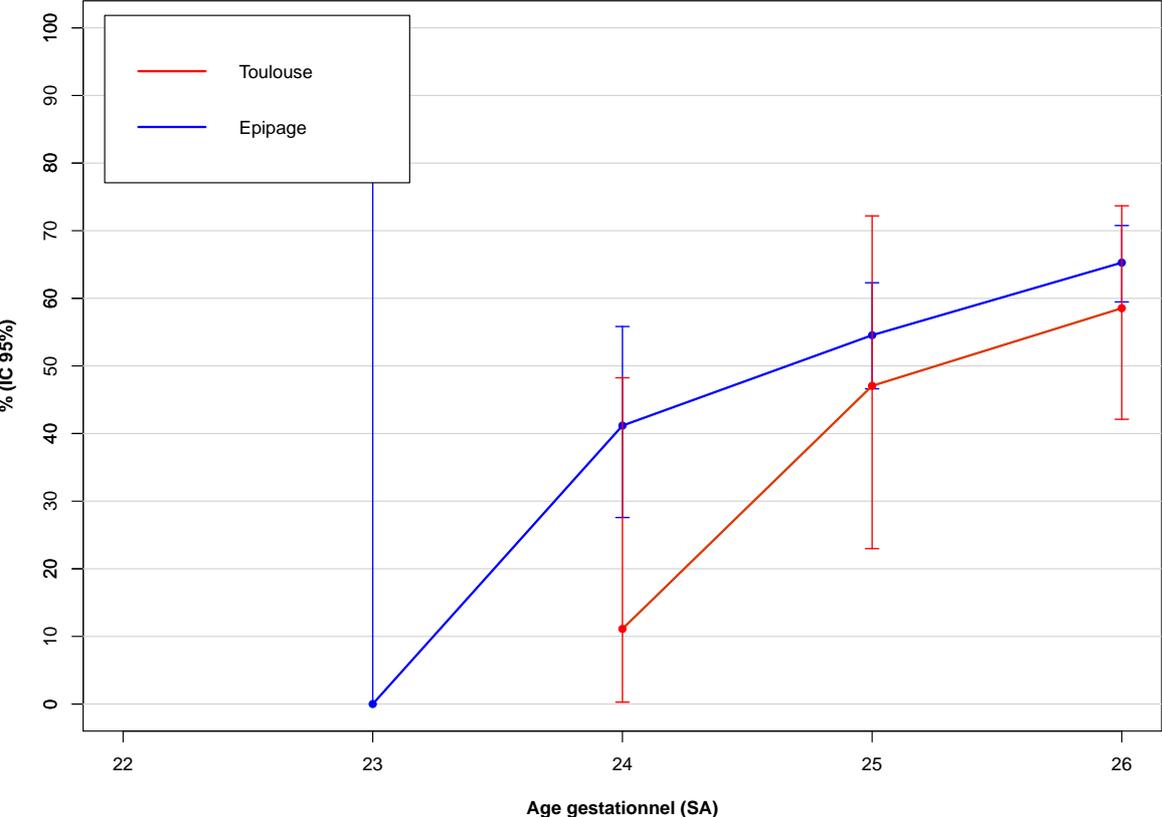


Figure 8 : Bronchodysplasie sévère comparée à EPIPAGE 2

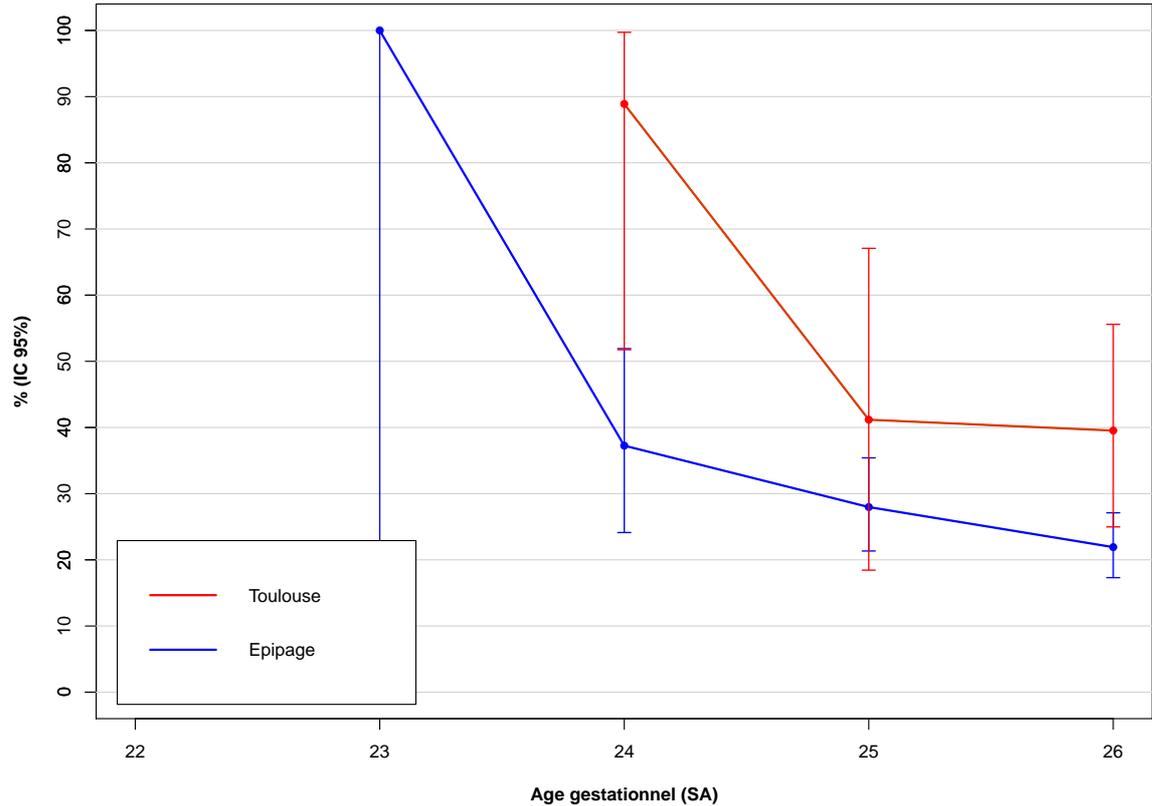


Figure 9 : Morbidité Sévère selon le type d'atteinte

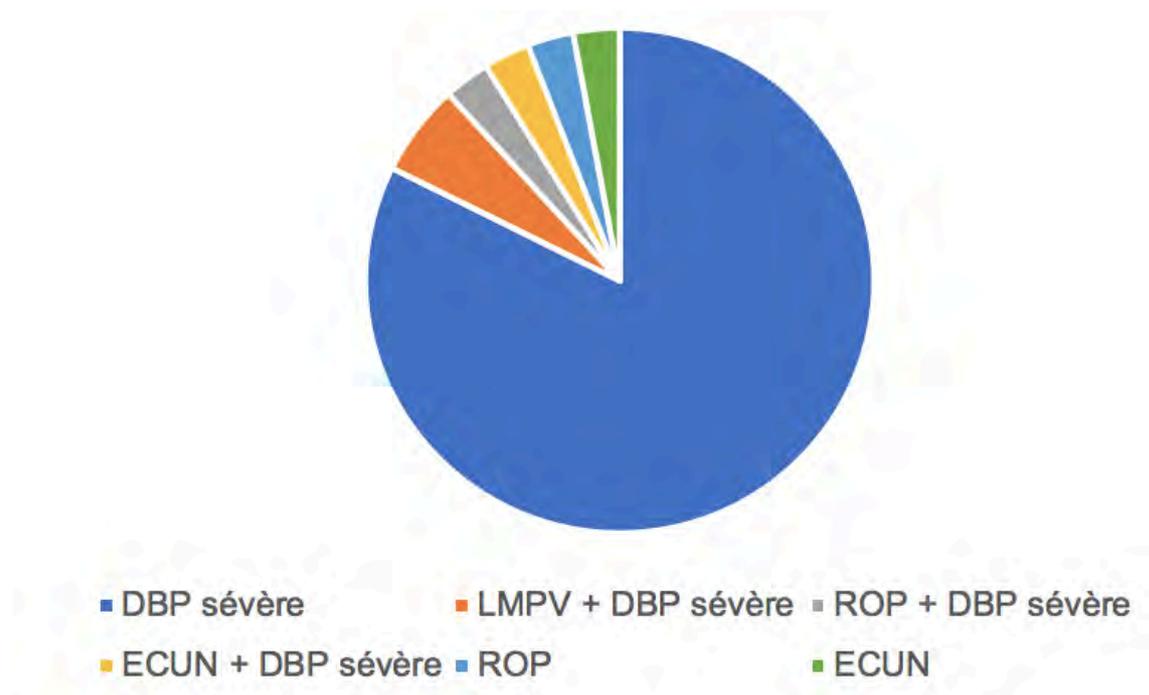
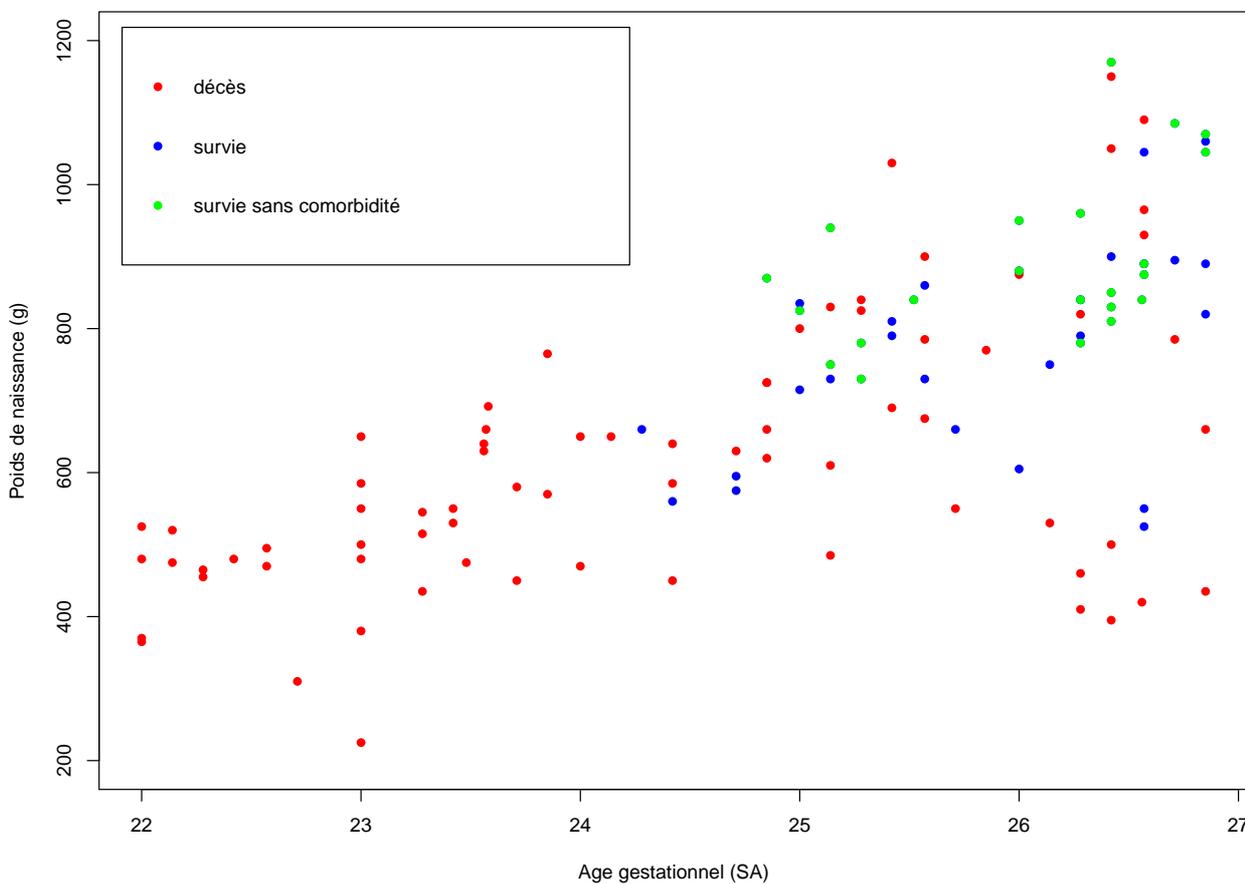


Figure 10 : Survie avec ou sans Morbidité sévère en fonction du Poids et de l'âge gestationnel



Comparaison avec EPIPAGE 2 : synthèse

La figure 11 reprend l'ensemble des résultats comparés avec EPIPAGE 2 sur la population globale de l'étude (22-26 SA). Les différences observées sont statistiquement significatives concernant l'administration anténatale de sulfate de magnésium et de corticoïdes (et la prise en charge anténatale active), et la survenue d'une bronchodysplasie sévère.

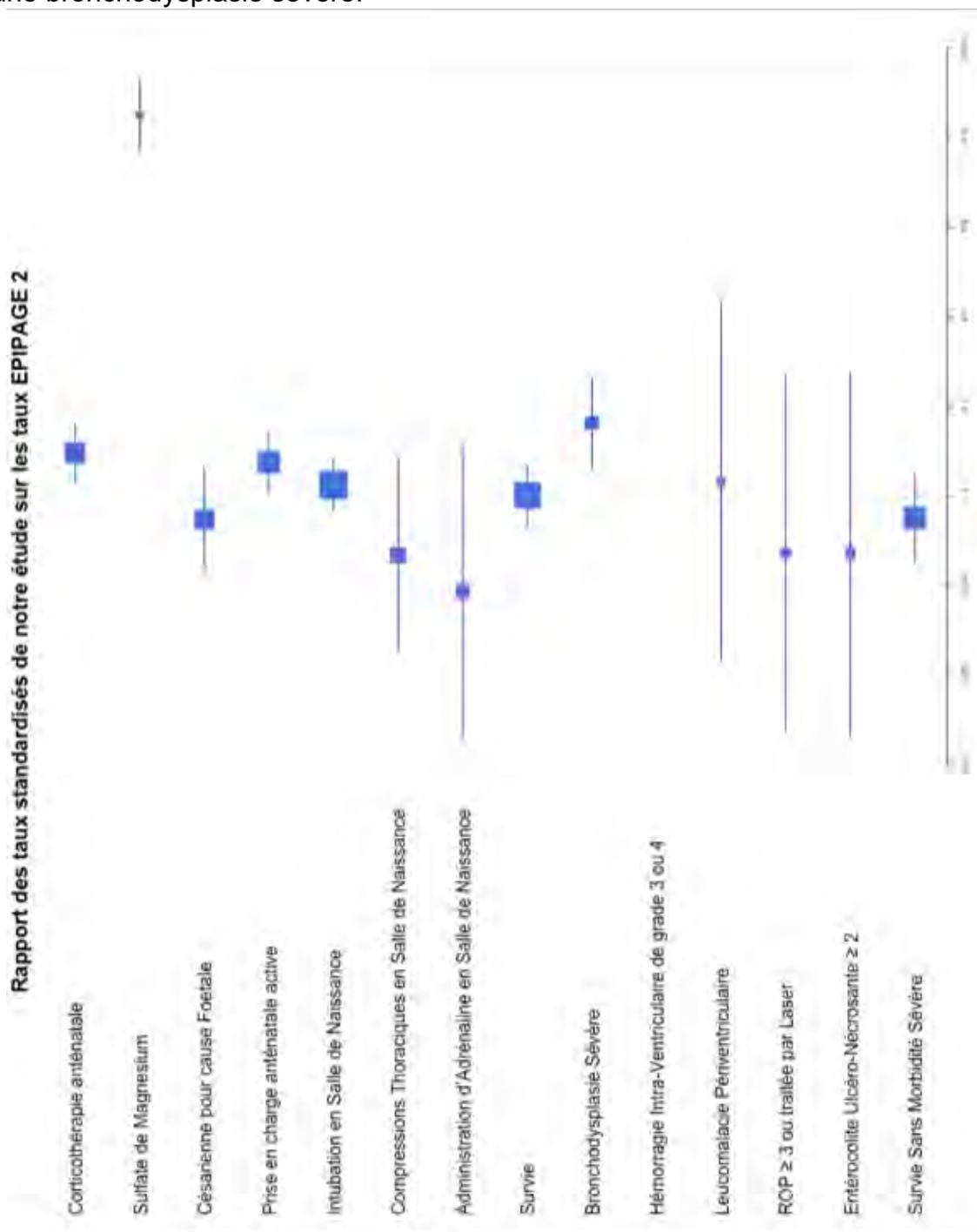


Figure 11 : Synthèse des Comparaisons avec EPIPAGE 2

Identification des facteurs périnataux associés à une issue favorable

Nous avons souhaité identifier, au sein de notre cohorte, les éléments périnataux statistiquement corrélés à une évolution clinique favorable, que nous associons ici à la survie sans morbidité sévère, telle que précédemment définie.

Nous avons pour ce faire analysé les caractéristiques périnatales des survivants sans morbidité sévère en comparaison aux nouveau-nés décédés ou ayant survécu avec morbidité sévère, parmi les nouveau-nés vivants sans malformation sévère ayant été réanimés en salle de naissance (95/122). Deux cas ont été exclu de l'analyse pour cause de donnée manquante concernant le critère de jugement (survie sans morbidité sévère), en l'absence de compte-rendu de fond d'œil. L'analyse porte donc sur 93 nouveau-nés vivants sans malformation sévère et pour lesquels une réanimation a été réalisée en salle de naissance.

Analyse bivariée : tableau 7

Pour un seuil statistique à 5 % ($p \leq 0,05$), l'analyse bivariée montre une association positive entre survie sans morbidité sévère et :

- un âge maternel plus élevé
- un poids néonatal plus élevé
- un score d'Apgar plus élevé à 5 minutes de vie (m5)
- un terme de naissance plus élevé

Analyse multivariée : tableau 8

Avant ou après sélection des covariables par pas à pas descendant, seules deux variables sont statistiquement associées à une survie sans morbidité sévère indépendamment l'une de l'autre : l'Apgar à 5 minutes de vie et le poids de naissance. Le tableau 8 présente les OR ajustés de ces deux variables dans le **modèle à deux variables explicatives retenu après pas à pas descendant**. Les autres variables, avant d'être éliminées du modèle par pas à pas descendant, ne sont pas significativement associées à la survie sans morbidité sévère lorsqu'elles sont ajustées sur le poids de naissance et le score d'Apgar.

Tableau 7 : Facteurs périnataux associés à une Évolution clinique Favorable parmi les nouveau-nés vivants et réanimés (Survie sans Morbidité sévère), Analyse bivariée

	Évolution défavorable : Décès ou Survie avec Morbidité sévère (n= 61)	Évolution favorable : Survie sans Morbidité sévère (n= 32)	Odd Ratio brut	Intervalle de Confiance à 95%	p
Caractéristiques maternelles					
Obésité (IMC \geq 30 kg/m ²)	15/59 (25%)	11/32 (34%)	1,54	(0,6-3,92)	0,37
Âge maternel° (OR/an)	30,65 \pm 6,45 (n=61)	33,38 \pm 5,8 (n=32)	1,07	(1-1,15)	0,05
Primiparité	26/60 (43%)	10/32 (31%)	0,59	(0,23-1,45)	0,26
Parité*	2 (1-2, n=60)	2 (1-4, n=32)	1,36	(0,99-1,89)	0,06
Grossesse					
Assistance médicale à la procréation	14/61 (23%)	5/32 (16%)	0,62	(0,18-1,83)	0,41
Grossesse multiple	17/61 (28%)	7/32 (22%)	0,72	(0,25-1,93)	0,53
Rupture prématurée des membranes	19/61 (31%)	12/32 (37%)	1,33	(0,53-3,25)	0,54
Chorioamniotite	31/60 (52%)	20/30 (67%)	1,87	(0,76-4,80)	0,18
Anomalie du rythme cardiaque fœtal	23/37 (62%)	7/18 (39%)	0,39	(0,12-1,21)	0,11
Corticothérapie anténatale	59/61 (97%)	32/32 (100%)	.	.	0,19
Administration de Sulfate de Magnésium	48/61 (79%)	29/32 (91%)	2,62	(0,76-12,2)	0,16
Accouchement					
Accouchement en urgence	16/60 (27%)	7/32 (22%)	0,77	(0,27-2,07)	0,61
Naissance nocturne (garde)	32/61 (52%)	17/32 (53%)	1,03	(0,44-2,44)	0,95
Anesthésie Générale	8/61 (13%)	2/32 (6%)	0,44	(0,06-1,9)	0,32
Césarienne	26/61 (43%)	16/32 (50%)	1,35	(0,57-3,2)	0,5
Césarienne d'indication fœtale	23/61 (38%)	11/32 (34%)	0,87	(0,35-2,1)	0,75
Présentation en siège	26/60 (43%)	13/32 (41%)	0,89	(0,37-2,13)	0,8
Cause de la prématurité					
Menace d'accouchement prématuré	41/60 (68%)	22/32 (69%)	1,02	(0,41-2,63)	0,97
Rupture prématurée de membranes	10/60 (17%)	7/32 (22%)	1,40	(0,46-4,09)	0,54
HTA, pré-éclampsie et RCIU vasculaire	7/60 (12%)	2/32 (6%)	0,50	(0,07-2,25)	0,41
Retard de croissance non vasculaire
Complication placentaire	2/60 (3%)	1/32 (3%)	0,94	(0,04-10,14)	0,96
Nouveau-né et salle de naissance					
Sexe féminin	30/61 (49%)	14/32 (44%)	0,8	(0,34-1,9)	0,62
Poids° (g, OR/100g)	761 \pm 153 (n=61)	859 \pm 121 (n=32)	1,62	(1,18-2,3)	0,004
Âge gestationnel* (SA, OR/semaine)	25,71 (25,14-26,28, n=61)	26,14 (25,42-26,42, n=32)	2,16	(1,11-4,45)	0,028
Apgar à m5* (OR/point d'Apgar)	6,5 (5-8, n = 58)	9 (7,75-10, n = 32)	1,41	(1,16-1,79)	0,002
pH artériel au cordon° (OR/0,1 point pH)	7,25 \pm 0,1 (n=37)	7,28 \pm 0,1 (n=21)	1,57	(0,88-3,12)	0,15
Lactate au cordon° (OR/1 mmol/L)	5,4 \pm 2,9 (n=44)	4,4 \pm 2,1 (n=29)	0,85	(0,67-1,03)	0,12
Température° (OR/0,1°C)	36,4 \pm 0,7 (n=41)	36,5 \pm 0,6 (n=27)	1,34	(0,65-2,98)	0,44

* médiane (intervalle interquartile)

° moyenne \pm Écart-type

Chorioamniotite définie par l'existence de signes placentaires anatomopathologique ou la culture placentaire positive pour un germe pathogène

Accouchement en urgence : moins de 24h après l'admission maternelle

Tableau 8 : Facteurs périnataux associés à une Évolution clinique Favorable parmi les nouveau-nés vivants et réanimés (Survie sans Morbidité sévère), Analyse multivariée

	Odd Ratio Ajusté	Intervalle de Confiance à 95%	p
Poids (pour 100 g)	1.63	(1.17 - 2.36)	0.005
Apgar à m5 (pour 1 point)	1.41	(1.14-1.81)	0.003

La figure 12 représente la répartition des poids de naissance et des scores d'Apgar à 5 minutes de vie en fonction de l'issue clinique.

Réalisée sur la population des 121 singletons vivants in utero à l'admission maternelle, l'analyse multivariée donne des résultats comparables avec poids fœtal et Apgar à 5 minutes comme uniques facteurs statistiquement liés à une issue clinique favorable, indépendamment l'un de l'autre (OR 1,51 et 1,85 respectivement).

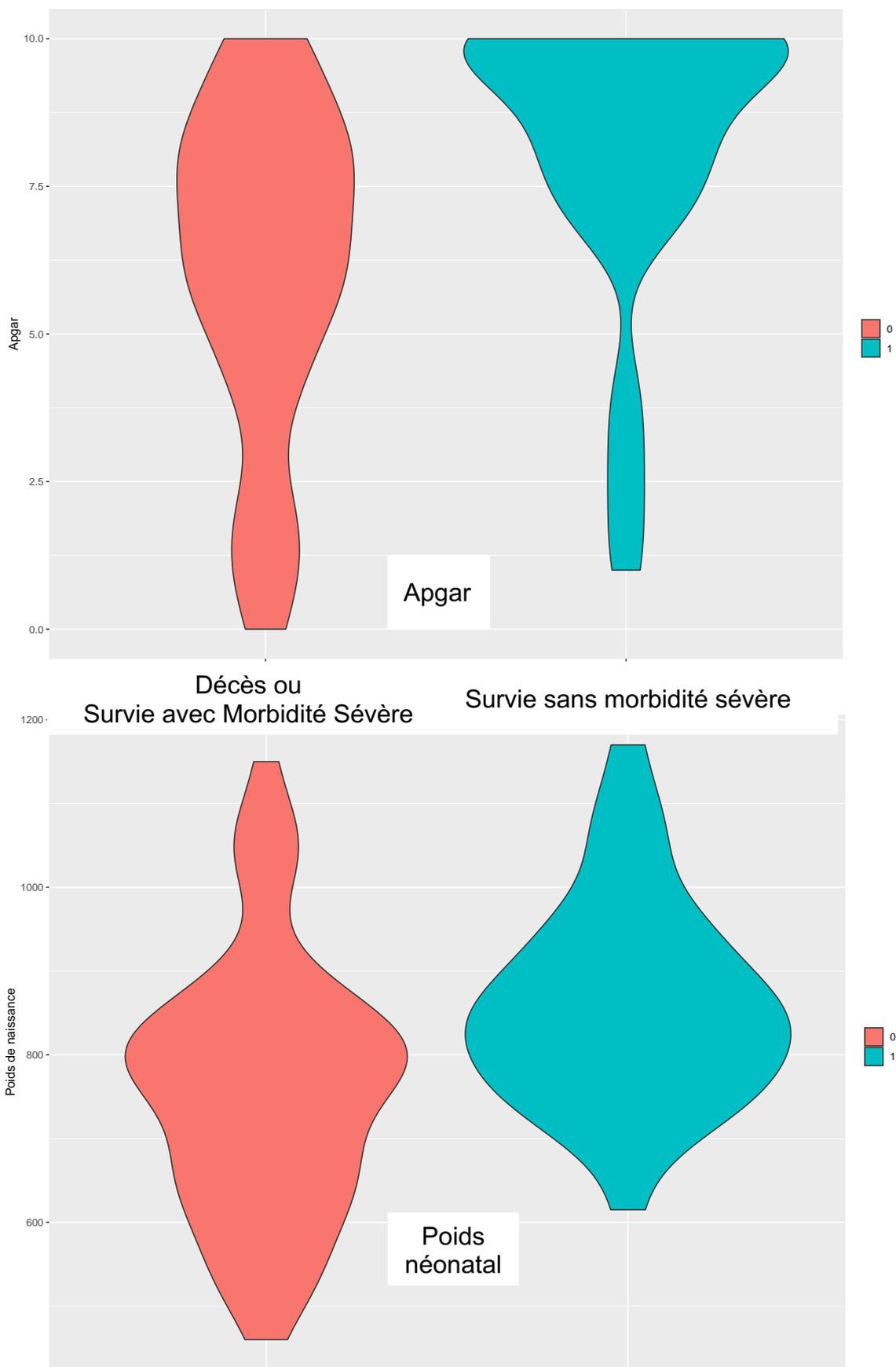


Figure 12 : Répartition des Poids de Naissance et des Scores d'Apgar à 5 Minutes de Vie en fonction de l'Issue clinique, parmi les Nouveau-nés vivants et réanimés en Salle de Naissance

DISCUSSION

Nous avons réalisé une étude de pratiques monocentrique à partir de l'observation de l'issue extrêmement prématurée de 194 grossesses, sur une période de 3 ans. Parmi elles, 130 naissances vivantes définissent un échantillon conséquent mais dont les sous-groupes d'âge gestationnel restent restreints, limitant les possibilités d'analyse, par manque de puissance.

Le partage de l'activité de réanimation néonatale entre deux services distincts, tel qu'observé dans notre centre, est une organisation inhabituelle. Les extrêmes prématurés étaient jusqu'il y a peu tous hospitalisés dans le service de réanimation polyvalente. L'individualisation de la réanimation néonatale est un projet, inachevé à ce jour, qui a débuté en Mars 2017 par le transfert de 4 lits de réanimation néonatale au sein de l'unité de néonatalogie. Les deux services confondus regroupent la totalité des lits de réanimation néonatale de l'ancienne région Midi-Pyrénées. Au total, cela représente 14 lits pour 29 793 naissances (source Insee 2018) soit 0,47 lit pour 1000 naissances, ce qui correspond à la limite inférieure de la fourchette définie par l'arrêté ministériel du 1er avril 1999 qui est de 0,5 à 1,5 pour 1 000 naissances [35]. À titre d'exemple, ce ratio est estimé à 0,92 lit pour 1 000 naissances sur le reste de l'Occitanie (ex Languedoc-Roussillon, 26 lits pour 28 311 naissances, source Insee 2018). À l'étranger, ce ratio est également variable mais parfois bien plus élevé : aux États-Unis, en 2002, le nombre médian de lits de réanimation néonatale pour 1000 naissances était estimé à 3 (1 lit pour 317 naissances) [36]. Dans notre cas, ce taux est également inférieur aux besoins estimés à 0,76 pour 1000 naissances, dans une étude menée en 2003 sur l'ensemble du territoire français [37]. Dans cette étude, Gouyon-Cornet et al. soulignaient, en plus d'une inégalité territoriale dans la répartition des lits, des besoins matériels et humains criants conduisant à ne pas valoriser certains des lits existants. Depuis, l'incidence de la prématurité et celle de l'extrême prématurité ont augmenté, ce qui porte à penser que les besoins en lits de réanimation néonatale sont sous-estimés [13]. Au vu de la durée d'hospitalisation d'un nouveau-né extrêmement prématuré, estimée à 103 jours en moyenne dans notre étude, ce qui est concordant avec les résultats d'EPIPAGE 2 pour la même classe d'âge [27], il est probable que cette contrainte capacitaire ait contribué au choix des équipes médicales en termes de restriction des indications de réanimation aux limites de la viabilité.

Nos résultats sont le reflet de choix techniques et éthiques locaux. Nous avons initialement envisagé inclure des nouveau-nés issus des différentes maternités de type 3 d'Occitanie, mais nous avons finalement focalisé notre attention sur notre propre centre afin de mettre en évidence les pratiques locales et de pouvoir mener une réflexion sur leurs déterminants spécifiques. En réanimation néonatale plus qu'ailleurs les dynamiques de service impactent le devenir des enfants : la décision première de les prendre en charge activement ou non en période périnatale conditionne particulièrement leur pronostic. Diguisto et al. ont montré, au sein de la cohorte EPIPAGE 2, que les modalités de prise en charge anténatale des extrêmes prématurés nés en France dépendaient de leur lieu de naissance, et ce indépendamment de l'âge gestationnel, des facteurs individuels maternels ou du type de maternité [23]. Ce constat souligne une inégalité territoriale, reliée par les auteurs à l'absence de recommandations précises en matière de prise en charge des extrêmes prématurés, au profit de la définition d'une « zone grise ». Comme abordé en introduction, le principal écueil éthique à la considération d'une zone grise est en effet le risque de transgression du principe de justice, c'est-à-dire d'inégalité de prise en charge. De telles variations existent également dans la prise en charge néonatale, à l'échelle nationale et internationale. Dans la cohorte EPIPAGE 2, le taux d'admission en réanimation des nouveau-nés de 24 à 25⁺⁶ SA varie fortement entre les maternités de type 3 [38]. Morgan et al. définissent dans cet article un indice d'intensité de la prise en charge périnatale en rapportant le nombre de nouveau-nés âgés de 24 à 25⁺⁶ SA admis en réanimation à celui de l'ensemble des fœtus vivants à l'admission maternelle et nés dans cette tranche d'âge gestationnel. Appliqué à notre population de singletons vivants in utero à l'admission maternelle, ce ratio est de 0,63 dans notre cohorte ce qui correspond au taux médian trouvé dans EPIPAGE 2 (0,64) et donc à une intensité « moyenne » de prise en charge périnatale, telle que définie par les auteurs. Dans la cohorte internationale européenne Epice, les divergences de prise en charge néonatale constatées entre les unités de néonatalogie de 5 pays européens, y compris françaises, concernent davantage les nouveau-nés de 23⁰⁺⁶ et 24⁰⁺⁶ SA que ceux nés avant 23 SA et à partir de 25 SA pour lesquels la prise en charge est plus homogène. Ceci fait évoquer un glissement de la zone grise vers la tranche d'âge 23 - 24⁰⁺⁶ SA à l'échelle de l'Europe [39].

Les déterminants de la décision de réanimation à la limite de la viabilité sont multiples et difficiles à identifier. Papadimitriou et al. ont étudié en Suisse, à l'aide de cas cliniques, l'impact de la manière dont sont présentés les éléments pronostiques aux soignants dans leur appréhension des extrêmes prématurés : une information présentée de façon optimiste (survie, survie sans morbidité sévère) est associée à une crainte atténuée de complications par opposition à une information plus pessimiste dans sa forme (incidence de la morbimortalité). Pour autant, cela ne semble pas influencer la décision thérapeutique, qui apparait davantage liée à l'expérience clinique (les étudiants en médecine seraient plus interventionnistes que les néonatalogues qui eux même le seraient plus que que les puéricultrices) et à certains éléments sociaux, tel que le fait d'avoir soi-même des enfants, facteur limitant l'indication d'une réanimation aux âges extrêmes [40]. On peut émettre l'hypothèse d'une culture d'établissement qui influencerait la manière dont sont enseignés et partagés entre soignants les enjeux de la réanimation aux limites de la viabilité, dynamique qui contribuerait à l'homogénéité des pratiques au sein de l'équipe, au risque de restreindre la réflexion éthique individuelle.

Dans notre étude, aucun des nouveau-nés vivants âgés de 23⁰⁺⁶ SA n'a survécu à la prise en charge initiale en salle de naissance : la majorité d'entre eux n'ont pas bénéficié de gestes de réanimation, pour les autres, il n'y a pas de données tracées dans les dossiers permettant de savoir quelle a été la teneur de leur prise en charge. Si leur terme est un argument pronostique évident pour expliquer ce résultat, il n'en reste pas moins que certains d'entre eux auraient techniquement pu être transférés vivants en réanimation si des mesures de soutien ventilatoire et cardio-hémodynamique avaient été mises en œuvre. Certains centres admettent actuellement en France des nouveau-nés âgés de 23⁰⁺⁶ SA en réanimation, c'est le cas par exemple du service de néonatalogie de l'hôpital de la Croix Rousse à Lyon, dont l'expérience en termes d'extrême prématurité, a été rapportée dans une thèse soutenue en 2019 par le Dr M. Vincent : cette étude montre un taux de survie de 27% à 23 SA et 25% de survivants sans morbidité sévère, d'après la même définition que celle utilisée dans notre travail [41]. Le terme de 23 SA se situe en deçà de la zone grise définie en introduction mais est inclus dans celle envisagée plus récemment par l'ERC. Ne pas prendre en charge activement les nouveau-nés de 23⁰⁺⁶ SA est un parti pris médical obstétrico-pédiatrique explicite dans notre maternité. Pour preuve, alors que les interventions obstétricales anténatales sont statistiquement davantage mises

en œuvre dans notre centre qu'elles ne le sont dans l'étude EPIPAGE 2, aucun nouveau-né vivant âgé de 23⁰⁺⁶ SA n'en a bénéficié.

Au cœur de la zone grise telle que définie en France, de 24⁺⁰ à 25⁺⁶ SA, les interventions anténatales visant à préparer le fœtus à sa naissance extrêmement prématurée semblent bien mises en œuvre dans notre centre.

Le taux d'administration de sulfate de magnésium est statistiquement très supérieur à celui observé dans EPIPAGE 2 : les recommandations du CNGOF datant de 2016 [18], cette thérapeutique n'était pas encore recommandée au moment du recrutement d'EPIPAGE 2, ce qui explique la très importante différence observée. Devant son innocuité réputée, la possibilité de renouveler le traitement et la rapidité de sa mise en œuvre, on peut malgré tout espérer que la fraction des nouveau-nés pris en charge en réanimation qui en ont bénéficié augmente encore dans les années à venir.

Concernant la corticothérapie, nous observons dans notre étude des taux de maturation anténatale élevés dès 24 SA, statistiquement supérieurs à ceux observés dans EPIPAGE 2. Malheureusement, parmi les enfants ayant eu une maturation dite « incomplète » (58%), nous n'avons pas d'information précise sur le délai entre l'administration et la naissance. On ne peut donc exclure qu'un certain nombre d'entre eux aient été classés comme « maturés » alors que la corticothérapie n'avait pas eu le temps d'être efficace.

Pour finir, le taux de césarienne d'indication fœtale observé dans notre cohorte semble moins important que dans celle d'EPIPAGE 2, en particulier avant 26 SA. Le bénéfice attendu d'une naissance par césarienne à un terme inférieur à 27 SA reste débattu. Une méta-analyse de la Cochrane, datant de 2013, ne trouvait pas de bénéfice à une naissance par césarienne planifiée en comparaison à un accouchement par voie basse pour l'ensemble des nouveau-nés prématurés (en termes de mortalité périnatale, d'anoxo-ischémie et de traumatismes obstétricaux) [42]. Une autre méta-analyse, datant de 2017, s'intéressait plus spécifiquement aux extrêmes prématurés se présentant par le siège, et trouvait une diminution de la mortalité et de l'incidence des hémorragies intra-ventriculaires sévères (grade 3 et 4 de Papile) en cas de naissance par césarienne, cette différence étant d'autant plus

marquée pour les termes à la limite de la viabilité [43]. En 2019, une étude réalisée sur la cohorte européenne Epice ne trouvait pas d'amélioration du pronostic vital et neurologique pour les grands prématurés (24-31⁺⁶ SA) se présentant en siège et nés par césarienne par rapport à ceux nés par voie basse, après ajustement sur l'âge gestationnel et le pays d'origine, bien qu'une tendance à l'amélioration du pronostic ait été observée en analyse non ajustée avant 26 SA [44]. Du côté maternel, Blanc et al. ont trouvé, au sein de la cohorte EPIPAGE 2, un risque significativement augmenté de morbidité (hémorragie de la délivrance sévère, admission en réanimation et décès) en cas de césarienne avant 26 SA, en comparaison aux complications observées après 26 SA [45]. Ces éléments nous incitent à la prudence et surtout à la cohérence entre attitude anté et post-natale : au vu du coût potentiel de la césarienne pour la mère, son indication doit être corrélée à une intention pédiatrique affirmée de prendre en charge activement l'enfant qui naît, ce qui est le cas dans notre cohorte, à l'exception d'un unique nouveau-né de très petit poids de naissance et dont la césarienne était indiquée pour cause maternelle.

Nous avons choisi d'utiliser les résultats de l'étude EPIPAGE 2 comme référence. Cette cohorte nationale et multicentrique a inclus un très large échantillon d'extrêmes prématurés. C'est l'étude de cohorte la plus récente en France : elle reflète les pratiques moyennes en néonatalogie et le pronostic global des prématurés nés dans notre pays au début des années 2010. Ce choix de comparaison comporte cependant certaines limites. Cinq ans se sont écoulés entre l'inclusion des nouveau-nés d'EPIPAGE 2 et celle de nos patients. Au cours de ces cinq années, il est probable que la prise en charge ait changé par de multiples aspects et détails, parmi lesquels l'administration anténatale de sulfate de magnésium, le développement de techniques d'administration intratrachéale de surfactant sans intubation mais aussi une modification de la disposition des soignants à initier une prise en charge réanimatoire à des termes extrêmes et de leur regard sur le pronostic de ces nouveau-nés. Par ailleurs, les naissances considérées dans EPIPAGE 2 sont survenues indifféremment en maternité de type 1, 2 ou 3 (incluant les extrêmes prématurés « out-born »), à l'inverse de notre étude qui ne s'intéresse qu'aux naissances ayant eu lieu dans une maternité de type 3.

De fait, nous aurions pu espérer observer un meilleur pronostic dans notre population par rapport à celle d'EPIPAGE 2, ce qui n'est pas le cas. Si nous n'avons

pas mis en évidence de différence statistiquement significative en terme de survie et de survie sans morbidité sévère, nous devons souligner l'incidence statistiquement supérieure de bronchodysplasies sévères parmi les survivants de notre cohorte. Ce taux élevé de bronchodysplasie sévère avait déjà été observé dans un précédent travail de thèse mené dans notre centre par F. Angot au sujet des grands prématurés admis dans la nouvelle unité de réanimation néonatale, entre 2017 et 2018. La dysplasie bronchopulmonaire sévère, définie comme dans notre étude, était observée pour 80% des nouveau-nés de 24-25⁺⁶ SA et 8,3% des 26-27⁺⁶ SA (estimations portant sur 8 et 14 enfants respectivement) [46]. Dans notre étude, ce taux est de 46,4% avec une décroissance nette entre 24 et 25 SA (89 à 41%) puis un taux relativement stable à 26 SA (40%). Cette incidence est supérieure, quel que soit le terme considéré, à celle observée dans EPIPAGE 2, et ce malgré une stratégie anténatale de maturation pulmonaire mieux mise en oeuvre. M. Vincent, qui s'intéressait au devenir des nouveau-nés de 22 à 25⁺⁶ SA pris en charge dans le service de néonatalogie de la Croix-Rousse entre 2010 et 2014 trouvait quant à elle 37% de bronchodysplasie sévère, avec une tendance paradoxale à l'augmentation de son incidence avec le terme de naissance mais la diminution de ce taux avec le temps (50% en 2010 contre 23% en 2014) [41]. L'excès de bronchodysplasie sévère observé dans notre étude peut en partie s'expliquer par un biais de classement. En effet, la réalisation d'un test de sevrage du support ventilatoire à 36 SA d'âge corrigé (test de Walsh), âge clef dans la définition de la dysplasie broncho-pulmonaire, n'est pas systématique dans notre service. On peut donc imaginer que certains enfants bénéficiant d'un support en pression positive à 36 SA d'âge corrigé soient considérés à tort comme dysplasiques sévères alors qu'ils pourraient ne plus être dépendants de ce support et évoluer en ventilation spontanée en air ambiant ou avec une oxygénothérapie nasale avec une FiO₂ inférieure à 30%.

Au regard de la physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire, les pistes à explorer pour tendre vers une diminution de cette complication comprennent entre autres la diminution de la durée de ventilation invasive, l'administration non-invasive de surfactant et l'administration néonatale d'hydrocortisone à visée préventive (qui a débuté, dans notre service, en 2019 pour les nouveau-nés de moins de 28 SA, dans les suites de l'étude PREMILOC) [47]. Longtemps administré sur sonde d'intubation trachéale, avec une ventilation artificielle contrôlée plus ou moins prolongée au décours, le surfactant tend désormais à être instillé de manière moins invasive. La

technique appelée « LISA », pour Less Invasive Surfactant Administration, consiste à administrer le surfactant par voie trachéale, en laryngoscopie et sous sédation, moyennant le maintien d'une ventilation non invasive par pression positive continue nasale. En 2016, une thèse d'exercice de pédiatrie s'intéressait au recours à la technique LISA dans les maternités françaises de type 3 : sur 65 centres sollicités, 44 avaient répondu au questionnaire, parmi lesquels 23 centres pratiquaient cette technique avec des indications et des modalités techniques variables, 45% d'entre eux l'excluant pour les « faibles termes » [48]. Dans notre étude, nous n'y avons eu recours pour aucun des nouveau-nés inclus, mais la technique LISA est depuis en cours d'implantation dans notre centre. Ses indications, ses modalités pratiques et son impact sur le devenir de nos patients mériteraient d'être évalués, notamment en termes d'évolution de l'incidence de la bronchodysplasie.

Concernant la survie des extrêmes prématurés admis en réanimation, nous observons un taux de 52%, croissant progressivement avec le terme de naissance. Ce taux est identique à celui observé dans EPIPAGE 2 et nous n'avons pas observé de différence significative en sous-classe d'âge. Au vu de la taille de nos effectifs, les intervalles de confiances sont néanmoins larges et il semble que le taux de survie des nouveau-nés de 25 SA soit tout de même moins bon (49% versus 59% dans EPIPAGE 2). À tous les termes considérés, ce taux de survie apparaît par contre inférieur à celui rapporté par M. Vincent à l'hôpital de la Croix Rousse qui observe 27% de survie à 23 SA, 52% à 24 SA et 84% à 25 SA (contre 0%, 43% et 49% aux mêmes termes dans notre cohorte) [41]. Les résultats de l'équipe lyonnaise sont mis en rapport par l'auteur avec ceux des cohortes de pays connus pour leur interventionisme en matière d'extrême prématurité comme la Suède et le Japon. En effet, l'étude Express menée en Suède entre 2004 et 2007 rapportait déjà 10% de survie à 22 SA, 52% à 23 SA, 67% à 24 SA, 81% à 25 SA et 85% à 26 SA, soit 78% de survie avant 27 SA, taux bien supérieurs à ceux que nous avons observés [4,49].

Concernant l'évaluation de la morbidité sévère parmi les survivants, l'étude lyonnaise précédemment citée se réfère à la même définition que nous et rapporte une meilleur survie sans morbidité sévère à 24 SA (59% versus 11%) mais pas à 25 SA (44% versus 47%) [41]. Leurs résultats, comme ceux publiés à partir de la cohorte EPIPAGE 2 par Morgan et al. ou en Suisse par Adams et al. et en Suède dans l'étude EXPRESS suggèrent la possibilité d'améliorer la survie des extrêmes

prématurés sans majorer la morbidité des survivants, moyennant une augmentation de l'intensité des soins périnataux [38,50,49]. Il faut cependant rappeler l'importance d'une évaluation à long terme et d'un suivi prolongé des « anciens prématurés » afin d'apprécier, à sa juste mesure, le poids de cette morbidité.

Il faut enfin souligner l'absence de survivant présentant une HIV grade 3 ou 4 dans notre cohorte : cette complication a pourtant touché 17% des patients admis en réanimation mais tous sont décédés (parmi eux, 13 sur 16 avaient une HIV de grade 4). Le contexte de limitation des thérapeutiques n'est pas exploitable dans notre étude mais peut être suggéré pour expliquer ce résultat.

Les éléments socio-psychologiques liés à la prise en charge des extrêmes prématurés sont plus difficiles à évaluer et nous ne présentons pas dans ce travail d'éléments permettant d'y contribuer. Le coût humain d'une réanimation qui rassemble des soignants et des familles autour de nouveau-nés extrêmement fragiles auxquels sont réalisés des soins parfois lourds, invasifs et douloureux, est difficile à estimer et à mettre en balance avec les bénéfices attendus de la prise en charge. Un argument fréquent en faveur de la prise en charge des plus extrêmes prématurés est, outre l'amélioration de leur propre pronostic, celui des prématurés d'âge gestationnel plus avancé, comme bénéfice secondaire (par l'amélioration des techniques et des pratiques de réanimation) [52]. Adams et al. soulignent quant à eux la difficulté à apprécier le coût de l'augmentation de l'intensité de la prise en charge périnatale pour les enfants qui ne survivent pas mais dont la durée d'hospitalisation (avant décès) est significativement augmentée [50]. De ce fait, l'implication des parents dans les décisions thérapeutiques semble fondamentale. Cette implication est difficile à évaluer car subjective mais également moins bien retranscrite dans les dossiers médicaux. Dans notre étude, l'avis parental ne figurait que rarement dans les courriers et les dossiers informatisés, ne pouvant pas faire l'objet d'une analyse fiable de manière rétrospective. Au sein de la cohorte EPIPAGE 2, Levailant et al. se sont intéressés à l'impact de l'avis parental sur la prise en charge des extrêmes prématurés en salle de naissance : les auteurs déploraient également de nombreuses données manquantes (186/299) mais concluaient cependant à un impact statistiquement significatif des préférences parentales sur la décision de réanimation [53].

Notre étude rétrospective se donnait pour objectif d'apporter des éléments aux soignants et aux parents à même de les aider à apprécier le pronostic de l'enfant à naître et de les guider dans la décision de réanimation, si difficile aux limites de la viabilité. L'analyse multivariée permet d'identifier au sein de notre cohorte quels sont les éléments périnataux associés à une issue favorable parmi les enfants pour lesquels le choix d'une réanimation active a été fait : il s'agit de l'Apgar à 5 minutes, qui traduit une bonne adaptation à la vie extra-utérine, et du poids de naissance. Ces deux variables sont des marqueurs pronostiques déjà identifiés. Pour autant, cela confirme l'importance de l'évaluation clinique néonatale : la décision d'une réanimation aux limites de la viabilité doit intégrer non seulement le terme mais aussi le poids et la vitalité démontrée par l'enfant qui naît. Ceci suggère que la décision ne peut être formellement prise en période anténatale. Des modèles prédictifs qui visent à aider les cliniciens dans cette décision existent. Un exemple est celui du Neonatal Research Network du NICHD (National Institute of Child Health and Human Development des États-Unis) disponible en ligne et qui prédit la survie et l'évolution à 2 ans en fonction du terme, du sexe, du poids, du statut mono ou pluri-fœtal de la grossesse et de la réalisation d'une corticothérapie anténatale [54]. Devant l'évolution des pratiques et du pronostic des enfants, ces modèles doivent être mis à jour afin de procurer des estimations réalistes, comme viennent de le montrer Rysavy et al. à propos du modèle prédictif du NICHD. Les auteurs soulignent également dans cet article l'importance du lieu de naissance dont le rôle prédictif apparaît, dans leur cohorte nationale, équivalent à l'âge gestationnel (mais reste inférieur aux autres facteurs combinés entre eux) [55].

CONCLUSION

Notre étude de pratiques, menée sur une période de 3 ans, au sujet de la prise en charge périnatale et de l'évolution à court terme des nouveau-nés extrêmement prématurés nés au CHU de Toulouse, nous a permis d'identifier que le taux de survie de ces enfants est globalement comparable à celui observé dans la cohorte nationale EPIPAGE 2, bien qu'il semble inférieur pour la sous-population des enfants nés à 25⁰⁺⁶ SA. Leur survie sans morbidité sévère est également comparable à celle d'EPIPAGE

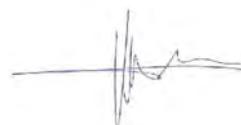
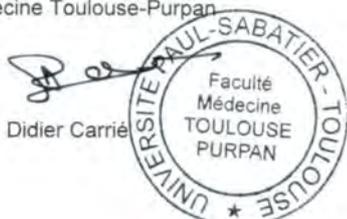
2. Cependant, l'incidence particulièrement élevée de la dysplasie broncho-pulmonaire sévère au sein de notre population nous incite à poursuivre les efforts pour améliorer l'évolution respiratoire des nouveau-nés prématurés pris en charge dans nos unités. Par ailleurs, la prise en charge anténatale active, et en particulier la corticothérapie anténatale et l'administration de sulfate de magnésium à visée neuroprotectrice, sont quant à elles significativement plus fréquentes dans notre cohorte que dans celle d'EPIPAGE 2.

Les marqueurs périnataux statistiquement associés à une survie sans morbidité sévère, parmi les nouveau-nés réanimés dans notre centre, sont le score d'Apgar à 5 minutes de vie et le poids de naissance. Ceci nous rappelle, au-delà de l'âge gestationnel, l'importance de l'évaluation clinique néonatale dans la décision première de réanimer ou non un nouveau-né extrêmement prématuré.

Cet état des lieux concernant nos pratiques, et la réflexion à laquelle il nous a portés, nous ont également permis d'identifier des pistes pour comprendre la manière dont s'argumentent la prise en charge périnatale et la décision de réanimation active dans notre maternité. L'amélioration de la prise en charge des extrêmes prématurés au sein de notre structure nécessite ainsi la poursuite du projet local d'adaptation capacitaire des lits de réanimation néonatale et, en parallèle, une évaluation prospective de nos pratiques, dans la continuité du présent travail. Cette évaluation pourrait être facilitée en intégrant une base de données nationale ou européenne telle que « eNewborn » [56].

Vu et permis d'imprimer le 2 avril 2020 Le
Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse Purpan

Le Doyen de la Faculté
de Médecine Toulouse-Purpan



BIBLIOGRAPHIE

- [1] World Health Organization. International Classification of Diseases 11th Revision 2018.
- [2] Le Ray C, Anselm O. Comment définir la date présumée de l'accouchement et le dépassement de terme ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2011;40:703–8. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.09.005>.
- [3] Salomon LJ. Comment déterminer la date de début de grossesse ? *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2011;40:726–33. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2011.09.016>.
- [4] Torchin H, Ancel P-Y, Jarreau P-H, Goffinet F. [Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2015;44:723–31. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.06.010>.
- [5] Myrhaug HT, Brurberg KG, Hov L, Markestad T. Survival and Impairment of Extremely Premature Infants: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2019;143:e20180933. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0933>.
- [6] Mamelle N, Boniol M, Rivière O, Joly MO, Mellier G, Maria B, et al. Identification of newborns with Fetal Growth Restriction (FGR) in weight and/or length based on constitutional growth potential. *Eur J Pediatr* 2006;165:717–25. <https://doi.org/10.1007/s00431-005-0045-4>.
- [7] Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements—A prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1985;151:333–7. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(85\)90298-4](https://doi.org/10.1016/0002-9378(85)90298-4).
- [8] Monier I, Ancel P-Y, Ego A, Jarreau P-H, Lebeaux C, Kaminski M, et al. Fetal and neonatal outcomes of preterm infants born before 32 weeks of gestation according to antenatal vs postnatal assessments of restricted growth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2017;216:516.e1-516.e10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.02.001>.
- [9] Service des études juridiques, Sénat français. Étude de législation comparée n° 184 - avril 2008 - Les enfants nés sans vie 2008.
- [10] Moriette G, Rameix S, Azria E, Fournié A, Andrini P, Caeymaex L, et al. Naissances très prématurées : dilemmes et propositions de prise en charge. Première partie : pronostic des naissances avant 28 semaines, identification d'une zone « grise ». *Archives de Pédiatrie* 2010;17:518–26. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2009.09.025>.
- [11] Wyllie J, Bruinenberg J, Roehr CC, Rüdiger M, Trevisanuto D, Urlesberger B. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. *Resuscitation* 2015;95:249–63. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2015.07.029>.
- [12] Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000–15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *The Lancet* 2016;388:3027–35. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31593-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31593-8).
- [13] INSERM, DREES. Enquête Nationale Périnatale 2016, rapport. 2016.
- [14] EPIPAGE 2 Writing Group, Ancel P-Y, Goffinet F. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr* 2014;14:97. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-97>.
- [15] Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ* 2017;j3448. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3448>.
- [16] Haute Autorité de Santé. Synthèse de recommandation de bonne pratique. Femmes enceintes ayant une complication au cours de leur grossesse : transferts en urgence entre les établissements de santé. Critères d'indications de transfert pédiatrique. Novembre 2012 2012.
- [17] Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004454.pub3>.
- [18] Sentilhes L, Langer B, Senat M-V. Recommandations pour la pratique clinique : prévention de la prématurité spontanée et de ses conséquences (hors rupture des membranes) — Méthode et organisation. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* 2016;45:1210–2. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.015>.
- [19] Organisation Mondiale de la Santé. Recommandations de l'OMS sur les interventions visant à améliorer l'issue des naissances prématurées. 2015.
- [20] Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004661.pub3>.
- [21] Shepherd E, Salam RA, Manhas D, Synnes A, Middleton P, Makrides M, et al. Antenatal magnesium sulphate and adverse neonatal outcomes: A systematic review and meta-analysis.

- PLoS Med 2019;16:e1002988. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002988>.
- [22] Bétrémieux P, Gold F, Parat S, Caeymaex L, Danan C, De Dreuzy P, et al. Réflexions et propositions autour des soins palliatifs en période néonatale : 1re partie considérations générales. *Archives de Pédiatrie* 2010;17:409–12. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2010.01.018>.
- [23] Diguisto C, Goffinet F, Lorthé E, Kayem G, Roze J-C, Boileau P, et al. Providing active antenatal care depends on the place of birth for extremely preterm births: the EPIPAGE 2 cohort study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2017;102:F476–82. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312322>.
- [24] Moriette G, Rameix S, Azria E, Fournié A, Andrini P, Caeymaex L, et al. Naissances très prématurées : dilemmes et propositions de prise en charge. Seconde partie : enjeux éthiques, principes de prise en charge et recommandations. *Archives de Pédiatrie* 2010;17:527–39. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2009.09.024>.
- [25] Ancel P-Y. Vers une nouvelle prise en charge en cas d'extrême prématurité en France Pierre-Yves ANCEL 1, 2, pour le groupe de travail "Extrême Prématurité" SFMP, CNGOF, SFN. 2019.
- [26] Perlberg J, Ancel PY, Khoshnood B, Durox M, Boileau P, Garel M, et al. Delivery room management of extremely preterm infants: the EPIPAGE-2 study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition* 2016;101:F384–90. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2015-308728>.
- [27] Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, 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 Pediatrics* 2015;169:230. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3351>.
- [28] Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatric Clinics of North America* 1986;33:179–201. [https://doi.org/10.1016/S0031-3955\(16\)34975-6](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)34975-6).
- [29] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723–9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.7.2011060>.
- [30] 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. *The Journal of Pediatrics* 1978;92:529–34. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(78\)80282-0](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(78)80282-0).
- [31] The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991. <https://doi.org/10.1001/archophth.123.7.991>.
- [32] Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika* 1934;26:404–13. <https://doi.org/10.1093/biomet/26.4.404>.
- [33] Bouyer J, Institut national de la santé et de la recherche médicale (France). *Epidémiologie: principes et méthodes quantitatives*. Paris: Editions INSERM; 2007.
- [34] Venables WN, Ripley BD. *Modern Applied Statistics with S*. 4. ed., [Nachdr.]. New York: Springer; 2010.
- [35] Aubry M, Kouchner B. Arrêté du 1er avril 1999 fixant les indices de besoins nationaux afférents à la néonatalogie et à la réanimation néonatale. 1999.
- [36] Goodman DC, Fisher ES, Little GA, Stukel TA, Chang C -h. Are Neonatal Intensive Care Resources Located According to Need? Regional Variation in Neonatologists, Beds, and Low Birth Weight Newborns. *PEDIATRICS* 2001;108:426–31. <https://doi.org/10.1542/peds.108.2.426>.
- [37] Gouyon-Cornet B, Bréart G, Chabernaude JL, Dehan M, Foucaud P, Gigonnet JM, et al. Évaluation nationale des besoins en lits de réanimation et soins intensifs néonataux. *Archives de Pédiatrie* 2003;10:969–78. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2003.09.007>.
- [38] Morgan AS, Foix L'Helias L, Diguisto C, Marchand-Martin L, Kaminski M, Khoshnood B, et al. Intensity of perinatal care, extreme prematurity and sensorimotor outcome at 2 years corrected age: evidence from the EPIPAGE-2 cohort study. *BMC Med* 2018;16:227. <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1206-4>.
- [39] Smith LK, Blondel B, Van Reempts P, Draper ES, Manktelow BN, Barros H, et al. Variability in the management and outcomes of extremely preterm births across five European countries: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017;102:F400–8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312100>.
- [40] Papadimitriou V, Tosello B, Pfister R. Effect of written outcome information on attitude of perinatal healthcare professionals at the limit of viability: a randomized study. *BMC Med Ethics* 2019;20:74. <https://doi.org/10.1186/s12910-019-0413-7>.
- [41] VINCENT M. Devenir des enfants nés entre 22 et 25 SA à l'hôpital de la Croix-Rousse. Thèse d'Exercice. Claude Bernard Lyon 1, 2019.
- [42] Alfirevic Z, Milan SJ, Livio S. Caesarean section versus vaginal delivery for preterm birth in

- singletons. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000078.pub3>.
- [43] Grabovac M, Karim J, Isayama T, Liyanage SK, McDonald S. What is the safest mode of birth for extremely preterm breech singleton infants who are actively resuscitated? A systematic review and meta-analyses. *BJOG: Int J Obstet Gy* 2018;125:652–63. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14938>.
- [44] Schmidt S, Norman M, Misselwitz B, Piedvache A, Huusom LD, Varendi H, et al. Mode of delivery and mortality and morbidity for very preterm singleton infants in a breech position: A European cohort study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2019;234:96–102. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.01.003>.
- [45] Blanc J, Resseguier N, Goffinet F, Lorthé E, Kayem G, Delorme P, et al. Association between gestational age and severe maternal morbidity and mortality of preterm cesarean delivery: a population-based cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2019;220:399.e1-399.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.01.005>.
- [46] Angot F. Prise en charge d'une population d'enfants prématurés âgés de moins de 32 SA dans un service de néonatalogie de type 3 : étude des pratiques et identification des facteurs associés à l'évolution vers la dysplasie bronchopulmonaire. Université Paul Sabatier, Toulouse III, 2019.
- [47] Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, 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. *The Lancet* 2016;387:1827–36. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00202-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00202-6).
- [48] BERTRAND M. Instillation de surfactant par la technique LISA : étude de pratiques dans les centres de niveau III en France et faisabilité au CHU Angers. Université d'Angers, 2019.
- [49] The EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS): Morbidity in extremely preterm infants. *Acta Paediatrica* 2010;99:978–92. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01846.x>.
- [50] Adams M, Berger TM, Borradori-Tolsa C, Bickle-Graz M, Grunt S, Gerull R, et al. Association between perinatal interventional activity and 2-year outcome of Swiss extremely preterm born infants: a population-based cohort study. *BMJ Open* 2019;9:e024560. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-024560>.
- [51] The EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS): Morbidity in extremely preterm infants. *Acta Paediatrica* 2010;99:978–92. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2010.01846.x>.
- [52] Humberg A, Härtel C, Rausch TK, Stichtenoth G, Jung P, Wieg C, et al. Active perinatal care of preterm infants in the German Neonatal Network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020;105:190–5. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2018-316770>.
- [53] Levailant C, Caeymaex L, Béhal H, Kaminski M, Diguisto C, Tosello B, et al. Prenatal parental involvement in decision for delivery room management at 22-26 weeks of gestation in France - The EPIPAGE-2 Cohort Study. *PLoS ONE* 2019;14:e0221859. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221859>.
- [54] National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Neonatal Research Network (NRN). Extremely Preterm Birth Outcomes Tool 2020. <https://www.nichd.nih.gov/research/supported/EPBO/use>.
- [55] Rysavy MA, Horbar JD, Bell EF, Li L, Greenberg LT, Tyson JE, et al. Assessment of an Updated Neonatal Research Network Extremely Preterm Birth Outcome Model in the Vermont Oxford Network. *JAMA Pediatr* 2020:e196294. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.6294>.
- [56] Haumont D, NguyenBa C, Modi N. eNewborn: The information technology revolution and challenges for neonatal networks *Neonatology* 2017;111:388-97. 10.1159/000464267

ANNEXES

1) Liste des Figures et Tableaux

Figure 1 : Diagramme de Flux	30
Figure 2 : Répartition de la Population selon l'Âge gestationnel	32
Figure 3 : Modalités de la Prise en Charge anténatale.....	34
Figure 4 : Interventions Anténatales comparées avec EPIPAGE 2	35
Figure 5 : Interventions en Salle de Naissance comparées avec EPIPAGE 2	38
Figure 6 : Courbe de Survie parmi les Enfants admis en Réanimation	40
Figure 7 : Survie sans Morbidité Sévère comparée à EPIPAGE 2	44
Figure 8 : Bronchodysplasie sévère comparée à EPIPAGE 2	44
Figure 9 : Morbidité Sévère selon le type d'Atteinte	45
Figure 10 : Survie avec ou sans Morbidité sévère en fonction du Poids et de l'âge gestationnel	45
Figure 11 : Synthèse des Comparaisons avec EPIPAGE 2	46
Figure 12 : Répartition des Poids de Naissance et des Scores d'Apgar à 5 Minutes de Vie en fonction de l'Issue clinique, parmi les Nouveau-nés vivants et réanimés en Salle de Naissance	50
Tableau 1 : Caractéristiques de la Population	31
Tableau 2 : Prise en Charge Anténatale comparée avec EPIPAGE 2	34
Tableau 3 : Caractéristiques des Nouveau-nés vivants	37
Tableau 4 : Prise en Charge en Salle de Naissance comparée avec EPIPAGE 2 ...	37
Tableau 5 : Survie comparée avec EPIPAGE 2	39
Tableau 6 : Morbidité et Survie sans Morbidité sévère comparée à EPIPAGE 2.....	43
Tableau 7 : Facteurs périnataux associés à une Évolution clinique Favorable parmi les Nouveau-nés vivants et réanimés (Survie sans Morbidité sévère), Analyse bivariée	48
Tableau 8 : Facteurs périnataux associés à une Évolution clinique Favorable parmi les nouveau-nés vivants et réanimés (Survie sans Morbidité sévère), Analyse multivariée	49

2) *Liste des sigles et abréviations*

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

CNGOF : Collège National des Gynéco-Obstétriciens de France

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure (*pression positive continue*)

DBP : Dysplasie Broncho-Pulmonaire

DIM : Département de l'Information Médicale

ECUN : Entérocolite Ulcéro-Nécrosante

EPICE : Effective Perinatal Intensive Care in Europe

EPIPAGE 2 : Étude épidémiologique sur les Petits Âges Gestationnels n°2

EpOPé : Épidémiologie Obstétricale, Périnatale et Pédiatrique

ERC : European Resuscitation Council

FiO2 : Fraction Inspirée en Oxygène

GRAEP : Groupe de Réflexion sur les Aspects Éthiques de la Périnatalogie

HIV : Hémorragie Intra-Ventriculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

IMG : Interruption Médicale de Grossesse

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

LHD : Lunettes nasales Haut Débit

LISA : Less Invasive Surfactant Administration

LMPV : LeucoMalacie Péri-Ventriculaire

MFIU : Mort Foétale In Utero

MgSO4 : sulfate de magnésium

NICHD : National Institute of Child Health and Human Development

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

PAG : Petit pour l'Âge Gestationnel

PEA : Potentiel Évoqué Auditif

PMSI : Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

RCIU : Restriction de Croissance Intra-Utérine

ROP : Retinopathy Of Prematurity (*rétinopathie du prématuré*)

SA : Semaines d'Aménorrhées

SFMP : Société Française de Médecine Périnatale

SFN : Société Française de Néonatalogie

PRISE EN CHARGE PÉRINATALE ET DEVENIR DES EXTRÊMES PRÉMATURÉS : ÉTUDE DE PRATIQUES AU CHU DE TOULOUSE ET IDENTIFICATION DE FACTEURS ASSOCIÉS À UNE ÉVOLUTION FAVORABLE

RÉSUMÉ EN FRANÇAIS :

En France 0,4% des naissances surviennent avant 27 SA avec une morbi-mortalité importante mais évolutive qui pose des questions éthiques. Notre étude de pratiques décrit la prise en charge des extrêmes prématurés à Toulouse de 2016 à 2018, en comparaison à EPIPAGE 2. Sur 130 naissances vivantes (parmi 194), 96 nouveau-nés ont été admis en réanimation et 53% ont survécu (dont 49% sans morbidité sévère), résultats comparables à EPIPAGE 2. La prise en charge active anténatale et la bronchodysplasie sévère sont plus fréquentes. Les marqueurs périnataux associés à une survie sans morbidité sévère sont l'Apgar et le poids ($p = 0,003$ et $0,005$). Malgré un bon pronostic global, les efforts doivent être poursuivis pour améliorer le devenir respiratoire et comprendre les facteurs influençant la décision de réanimation.

TITRE EN ANGLAIS : PERINATAL CARE AND OUTCOMES OF EXTREMELY PREMATURE INFANTS : STUDY OF PRACTICES AT THE TOULOUSE UNIVERSITY HOSPITAL AND IDENTIFICATION OF ASSOCIATED FACTORS FOR BENEFICIAL OUTCOME

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : épidémiologie, néonatalogie, extrême prématurité, EPIPAGE 2

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

Directeur de thèse : Isabelle GLORIEUX