

2019-2020

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en PEDIATRIE

**EVOLUTION DE LA MORBI-
MORTALITE DES
EXTREMES PREMATURES
NES AU CHU D'ANGERS
ENTRE 2016 ET 2019**

Batellier Ines

Née le 14 novembre 1993 à Paris (95)

Sous la direction du Pr GASCOIN Géraldine

Membres du jury

Mr le Professeur VAN BOGAERT Patrick	Président
Mme le Professeur GASCOIN Géraldine	Directeur
Mr le Professeur LEGENDRE Guillaume	Membre
Mr le Docteur GILLARD Philippe	Membre
Mr le Dr LE BOUCHER Bertrand	Membre

Soutenue publiquement le :
08 octobre 2020

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Ines BATELLIER déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **16/08/2020**

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
AZZOUZI Abdel Rahmène	Urologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BEYDON Laurent	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CAILLIEZ Eric	Médecine générale	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologue ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CHAPPARD Daniel	Cytologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au Travail	Médecine
DINOMAIS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine

DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GARNIER François	Médecine générale	Médecine
GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Chirurgie Vasculaire, médecine vasculaire	Médecine
HUNAULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Médecine Intensive-Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et De la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
MERCIER Philippe	Anatomie	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine

PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Thérapeutique	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et biostatistique	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELLANGER William	Médecine générale	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHAO DE LA BARCA	Juan-Manuel	Médecine

CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine Générale	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Biophysique et médecine nucléaire	Médecine
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie; Transfusion	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie

SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TANGUY-SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

PROFESSEURS EMERITES

Philippe MERCIER	Neurochirurgie	Médecine
Dominique CHABASSE	Parasitologie et Médecine Tropicale	Médecine
Jean-François SUBRA	Néphrologie	Médecine

AUTRES ENSEIGNANTS

AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
CHIKH Yamina	Économie-Gestion	Médecine
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine

Mise à jour au 09/12/2019

REMERCIEMENTS

A Madame le Pr Géraldine Gascoin qui m'a encadré tout au long de ce travail de thèse avec énergie et bienveillance. Merci de continuer à m'accompagner et de me former à cette belle spécialité qu'est la réanimation néonatale.

A Monsieur le Pr Patrick Van Bogaert, merci d'avoir accepté d'être le président de mon jury. Merci également pour l'expérience que j'ai acquise à vos côtés lors des six mois passés en stage en neurologie pédiatrique.

A Monsieur le Dr Bertrand Le Boucher, merci de faire partie de ce jury de thèse. Merci surtout de faire partie de cette généreuse équipe de réanimation néonatale que j'admire tant.

A Monsieur le Pr Guillaume Legendre et Monsieur le Dr Philippe Gillard, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci m'accorder votre précieux temps et de vous intéresser au devenir de ces nouveau nés que vous êtes les premiers à rencontrer.

Aux Dr Beringue, Lebouedec, Moreau, Cipierre, Gardin, Boussicault, Ollivier, Robine, Denoual, Basset qui m'ont tour à tour appris la réanimation néonatale et pédiatrique avec passion.

A Madame Valérie Rouger qui m'a transmis avec une grande réactivité les données du Réseau Grandir Ensemble ayant servi à rédiger cette thèse.

A Lison, notre fille qui depuis un an illumine notre vie. Elle m'aide tous les jours à devenir une meilleure pédiatre.

A Paul, mon mari, père extraordinaire, partenaire quotidien de ma réussite, mais également mon coach sportif et mon psychologue.

A Florence, ma mère, qui m'a inspirée, soutenue tout au long de mes études de médecine, encouragée à faire ce qui me plaisait et à ne jamais baisser les bras.

A Candice, Nicolas et Charles, mes frères et sœurs, dont je suis très fière. Ils deviennent chacun à leur façon de belles personnes.

A Denise, ma grand-mère, ma fidèle complice, mon soutien sans faille qui a toujours les mots pour me redonner de l'énergie.

A toute ma famille, mon père, Régis, Véronique, mes beaux-parents Alain et Marie Pierre, sans qui nous ne serions jamais devenus ce que nous sommes.

A Michèle Magistrini, émérite chercheuse à l'INRA, dont le soutien sans faille a sauvé à la dernière minute les statistiques élémentaires de cette thèse en me transmettant ses précieuses connaissances et son amitié.

A tous les bébés et leurs familles qui m'ont donné envie de me spécialiser en réanimation néonatale, et qui par leur parcours ont donné matière à cette thèse.

Liste des abréviations

Plan

RESUME

INTRODUCTION

MÉTHODES

1. Objectif de l'étude

2. Population étudiée

3. Critères de jugement

4. Données recueillies

4.1. Données anténatales maternelles

4.2. Données de prise en charge anténatale

4.3. Données néonatales

5. Ethique

6. Analyse statistique

RÉSULTATS

1. Données maternelles

2. Données néonatales

2.1. Critère de jugement principal

2.2. Critères de jugement secondaires

DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

ÉVOLUTION DE LA MORBI-MORTALITE DES EXTREMES PREMATURES (22⁺⁰-27⁺⁶ SA) NES AU CHU D'ANGERS ENTRE 2016 ET 2019.

I. Batellier¹, B. Leboucher¹, Ph. Gillard², P Van Bogaert³, G Legendre², G. Gascoin¹

¹ Réanimation et Médecine Néonatales, CHU d'Angers, Angers

² Service de Gynécologie Obstétricale, CHU d'Angers, Angers

³ Neurologie Pédiatrique, CHU d'Angers, Angers

RESUME

Introduction : Suite aux grandes disparités inter et intra-hospitalières dans la prise en charge anténatale des extrêmes prématurés publiées par l'étude EPIPAGE 2, un protocole de prise en charge anténatale a été mis en place en janvier 2018 au CHU d'Angers. Devant tout risque de prématurité imminente, dès 22 SA, le pédiatre doit rencontrer les parents, idéalement en présence de l'obstétricien référent de la patiente. L'administration d'une corticothérapie anténatale est anticipée dès 23 SA + 5 jours. L'administration de sulfate de magnésium, un monitorage du rythme cardiaque fœtal et une césarienne pour sauvetage fœtal en cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal sont discutés au cas par cas dès 24 SA. Notre hypothèse de travail est que la mise en place de ce protocole a permis d'améliorer la morbi-mortalité de ces extrêmes prématurés. L'objectif de cette étude est d'analyser l'évolution de la morbi-mortalité néonatale des extrêmes prématurés (22-28 SA) entre 2016 et 2019.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle mono-centrique menée dans les services d'Obstétrique et de Réanimation et Médecine Néonatales du CHU d'Angers. Les enfants inclus sont tous les nouveau-nés prématurés nés entre 22+0 et 27+6 SA au CHU d'Angers, entre le 01 janvier 2016 et le 31 décembre 2019. Les dossiers médicaux des mères de ces enfants ont été analysés afin de recueillir les données de prise en charge anténatale et d'évolution néonatale sur 2 périodes : 2016-2017 et 2018-2019

Résultats : 131 enfants sont nés vivants entre 22+0 et 27+6 SA au CHU d'Angers dans cette période : 20 sont décédés en salle de naissance, 30 au décours de l'hospitalisation et 81 sont sortis vivants d'hospitalisation. Nous avons observé une modification de la population des nouveau-nés pris en charge sur la deuxième période (2018-2019) avec plus de nouveau-nés nés à 25 SA ($p = 0,07$) et de poids de naissance plus faible ($p = 0,01$). Sur la deuxième période, nous avons constaté une augmentation de décès en réanimation néonatale ($p = 0,05$), notamment dans un contexte de LATA ($p = 0,03$), et une durée d'hospitalisation avant décès

plus longue ($p = 0,01$). Il n'y a pas été retrouvé de modification de la morbidité néonatale sévère en dehors d'une majoration de la ROP ($p = 0,01$).

Conclusion : la mise en place d'un protocole de prise en charge anténatale des extrêmes prématurés n'est pas associée à une modification de la morbi-mortalité néonatale sur la période d'étude. Une analyse complémentaire avec l'évaluation neurodéveloppementale à 2 ans est à prévoir.

INTRODUCTION

Le taux de naissances prématurées augmente en France. Il est passé de 5,9% en 1995 à 8,3% en 2016 (1).

La cohorte EPIPAGE 1 (1997) (2) faisait un premier état des lieux en étudiant la morbi-mortalité des nouveau-nés prématurés avant 33 semaines d'aménorrhée (SA). Les progrès de la médecine n'ayant pas épargné la néonatalogie, la prise en charge de la prématureté a beaucoup évolué entre 1997 et 2011 grâce à l'amélioration de la prise en charge respiratoire, nutritionnelle et l'apparition des soins de développement. L'étude épidémiologique EPIPAGE 2 (3) a été lancée en 2011 afin d'évaluer l'évolution de la morbi-mortalité de ces enfants nés prématurés parallèlement à l'évolution des techniques.

EPIPAGE 2 a montré une amélioration de la survie globale et de la survie sans séquelles des nouveau-nés prématurés de plus de 25 semaines d'aménorrhée.

Le taux de survie des prématurés nés avant 25 semaines d'aménorrhée dans l'étude EPIPAGE 2 est loin des résultats de nombreux autres pays tels que l'Angleterre (EPICure, 2006) (4), les Etats Unis (Stoll et all, 2010)(5), le Japon (Itabashi et al, 2009) (6), la Suède (EXPRESS, 2009) (7) ou l'Australie (Doyle et al, 2009) (8). Pour comparaison : le taux de survie globale des prématurés nés à 25 semaines d'aménorrhée était de 59% en 2011 en France, contre 81% en Suède et 85% au Japon. Cette forte différence de taux de survie des extrêmes prématurés à travers le monde est notamment liée à des disparités dans la prise en charge anténatale (9).

En Suède le taux de césarienne avant 27 semaines d'aménorrhée pour sauvetage fœtal était de 50%, contre 37% en France. La corticothérapie anténatale (CAN) était réalisée chez 87% des moins de 27 semaines d'aménorrhée en Suède et 83% des moins de 27 semaines d'aménorrhée en Angleterre, contre 65% des moins de 27 semaines d'aménorrhée en France. Il n'existe pas de standardisation de la prise en charge anténatale des extrêmes prématurés (22-26SA) en France.

Une étude épidémiologique basée sur la cohorte EPIPAGE 2 et étudiant la prise en charge et la survie des 22-26 semaines d'aménorrhée a permis de mettre en évidence une variabilité inter et intra-hospitalière dans la prise en charge anténatale en France dans les cas d'extrême prématurité. Dans cette étude, étaient considérés comme soins actifs : l'administration d'une corticothérapie anténatale OU l'administration de sulfate de magnésium en anténatal OU la réalisation d'une césarienne pour sauvetage fœtal. Les extrêmes prématurés ayant bénéficié d'une prise en charge anténatale active avait un taux de survie à la naissance 12 fois supérieur à ceux n'en ayant pas bénéficié, et un taux de survie à la sortie d'hospitalisation 3 fois supérieur à ceux n'en ayant pas bénéficié. Après ajustement sur l'âge gestationnel, le taux de dispensation de soins actifs en anténatal en cas d'extrême prématurité variait de 22 à 61% en fonction des centres. Le taux de soins actifs variait également en fonction du terme : un prématuré de 26 semaines d'aménorrhée bénéficiait 10 fois plus souvent de soins en anténatal qu'un prématuré de 24 semaines d'aménorrhée, un prématuré de 25 semaines d'aménorrhée bénéficiait 6 fois plus souvent de soins en anténatal qu'un prématuré de 24 semaines d'aménorrhée. Ces fortes inégalités de prise en charge sur le territoire induisaient une perte de chance majeure pour ces enfants prématurés.

Au CHU d'Angers, un protocole de prise en charge des extrêmes prématurés (22-26 semaines d'aménorrhée) a été mis en place à partir de janvier 2018 après concertation avec l'équipe obstétricale.

Devant tout risque de prématurité imminente (consentie ou non) entre 22 et 26 semaines d'aménorrhée, le pédiatre devait rencontrer les parents, idéalement en présence de l'obstétricien référent de la patiente. L'administration d'une corticothérapie anténatale devait être anticipée dès lors afin d'optimiser les chances de survie et de survie sans séquelles pour le nouveau-né à venir.

Le pédiatre présentait aux parents les risques de la prématureté, la prise en charge possible et les complications potentielles. Les parents, le pédiatre et l'obstétricien déterminaient alors conjointement le projet de soins en fonction des facteurs pronostiques de l'enfant (terme, sexe, estimation de poids fœtal, contexte infectieux, grossesse unique ou multiple, réalisation d'une corticothérapie à visée maturative ou non) et du souhait des parents. Il était alors décidé de réaliser, selon l'état de l'enfant à la naissance, une prise en charge optimale OU une prise en charge raisonnable OU un accompagnement avec soins de confort.

L'administration de sulfate de magnésium, un monitorage du rythme cardiaque fœtal et une césarienne pour sauvetage fœtal en cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (ARCF) étaient discutés au cas par cas.

En cas de naissance avant 26 semaines d'aménorrhée, la prise en charge convenue avec les parents étaient appliquée. En cas de naissance après 26 semaines d'aménorrhée, la prise en charge de l'enfant devenait optimale quel que soit l'état de l'enfant à la naissance, suivant les recommandations internationales de réanimation en salle de naissance (ILCOR 2015) (10).

Ce protocole permet d'anticiper la prise en charge de l'enfant, de définir une ligne de conduite et une prise en charge homogène pour l'ensemble de l'équipe (de jour comme de nuit).

Nous avons décidé à travers ce travail de thèse d'évaluer la mise en place de ce protocole. Notre hypothèse de travail est que la mise en place de ce protocole a permis d'améliorer la morbi-mortalité de ces extrêmes prématurés. La méthodologie choisie est une comparaison du taux de survie globale à la sortie d'hospitalisation puis une comparaison du taux de survie sans comorbidités à la sortie d'hospitalisation des extrêmes prématurés (22-28 SA) entre 2016 et 2019.

MÉTHODES

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective mono-centrique réalisée au CHU d'Angers entre 2016 et 2019.

1. Objectif de l'étude

L'objectif principal de notre étude est d'analyser l'évolution de la morbi-mortalité des extrêmes prématurés nés au CHU d'Angers entre 2016 et 2019.

Les morbidités étudiées sont définies comme dans l'étude EPIPAGE 2 :

- Dysplasie bronchopulmonaire sévère (DPB): persistance de besoins en oxygène (FiO2 > 30%) ou persistance d'une dépendance à une ventilation mécanique ou pression positive continue à 36 SA. (11)
- Hémorragie intra-ventriculaire (HIV) stade III ou IV (associée à une dilatation ventriculaire) ou hémorragie parenchymateuse étendue ou présence de kystes de leucomalacie péri-ventriculaire. (12)
- Rétinopathie du prématuré (ROP) stade III ou plus (13) ou nécessité de traitement par laser.
- Entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) stade II ou III de la classification de Bell (14) (15)

Les objectifs secondaires de cette étude sont d'observer l'évolution de la prise en charge anténatale après mise en place du protocole.

2. Population étudiée

Étaient éligibles à l'inclusion, tous les enfants nés au CHU d'Angers (inborn) entre 22+0 et 27+6 SA entre le 01 janvier 2016 et le 31 décembre 2019. La liste des enfants nés prématurés au CHU d'Angers a été récupérée à partir du listing du Réseau Grandir Ensemble (RGE : Réseau de suivi des nouveau-nés vulnérables dans la région Pays de Loire). Afin d'être exhaustifs, ces

données ont été croisées avec le fichier de suivi d'activité du service intégrant l'ensemble des nouveau-nés hospitalisés sur cette période. Deux groupes ont été constitués : du 01 janvier 2016 au 31 décembre 2017 (groupe 1) et du 01 janvier 2018 au 31 décembre 2019 (groupe 2). Les Morts Fœtales In Utero (MFIU) et les Interruptions Médicales de Grossesse (IMG) étaient exclus.

3. Critères de jugement

Le critère de jugement principal était défini comme étant la survie brute et la survie sans comorbidités sévères à la sortie d'hospitalisation. Les comorbidités sévères étaient définies comme dans l'étude EPIPAGE 2 comme la présence d'au moins une des comorbidités suivantes à la sortie d'hospitalisation :

- Dysplasie bronchopulmonaire sévère (DPB): persistance de besoins en oxygène (FiO₂ > 30%) ou persistance d'une dépendance à une ventilation mécanique ou pression positive continue à 36 SA.
- Hémorragie intra-ventriculaire (HIV) stade III ou IV (associée à une dilatation ventriculaire) ou hémorragie parenchymateuse étendue ou présence de kystes de leucomalacie péri-ventriculaire.
- Rétinopathie du prématuré (ROP) stade III ou plus ou nécessité de traitement par laser.
- Entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) stade II ou III.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- Une prise en charge anténatale active définie comme l'administration d'au moins une injection de corticothérapie anténatale et/ou l'administration de sulfate de magnésium anténatal et/ou la réalisation d'une césarienne de sauvetage fœtal.
- La rencontre d'un pédiatre et/ou rencontre conjointe avec l'obstétricien en anténatal.

4. Données recueillies

Les données cliniques (obstétricales et néonatales) ont été collectées de façon rétrospective.

4.1. Données anténatales maternelles

- Age maternel
- Présence d'une obésité maternelle
- Gestité et parité
- Bas niveau socio-économique (défini comme au moins un parent bénéficiaire de la CMU)
- Recours à la PMA
- Présence d'un diabète gestationnel
- Cause de la prématurité : pathologie hypertensive maternelle ou RCIU isolé ou étiologie mixte (RCIU associé à une pathologie hypertensive maternelle) ou Menace d'Accouchement Prématuré (MAP) à membranes intactes ou MAP avec Rupture Prématurée des Membranes (RPM).
- Diagnostic anatomo-pathologique de chorioamnionite

4.2. Données de prise en charge anténatale

- Transfert In Utero (TIU)
- Durée moyenne d'hospitalisation
- Tocolyse
- Antibiothérapie maternelle
- Corticothérapie anténatale : au moins une dose, deux doses
- Administration de sulfate de magnésium
- Monitorage du Rythme Cardiaque Fœtal (RCF)

- Prise en charge anténatale active définie comme : au moins une injection de corticothérapie et/ou administration de sulfate de magnésium anténatale et/ou césarienne pour sauvetage fœtal.
- Rencontre d'un pédiatre en anténatal et/ou rencontre conjointe avec l'obstétricien référent de la patiente
- Établissement d'un projet de soin en anténatal : PEC optimale, raisonnée ou Limitation ou Arrêt des Thérapeutiques Actives (LATA)

4.3. Données néonatales

- Sexe : féminin ou masculin
- Terme de naissance
- Poids de naissance et Z score du poids de naissance selon la courbe de Fenton (16)
- Petit pour l'âge gestationnel (PAG) défini par Z score de poids de naissance < -2DS
- Décès en salle de naissance
- Décès en réanimation néonatale
- Décès après LATA
- LATA pour HIV stade III ou IV
- Age au décès
- Dysplasie broncho-pulmonaire sévère
- Rétinopathie Optique du Prématuré stade III ou plus
- Hémorragie intra-ventriculaire stade III ou IV ou leucomalacie péri-ventriculaire ou hémorragie parenchymateuse étendue
- Entérocolite ulcéro-nécrosante stade II ou III

5. **Ethique**

Un accord spécifique pour l'utilisation des données cliniques du dossier des patients et de leur mère dans le cadre de cette étude a été demandé auprès du comité d'éthique du CHU d'Angers. Il a été obtenu le 01 septembre 2020 (numéro de dossier : 2020/105).

Les parents des nouveau-nés avaient accepté que les données liées à l'hospitalisation de leur enfant soient utilisées par le Réseau Grandir Ensemble à des fins de recherche.

6. **Analyse statistique**

La population ne suivant pas une loi normale, nous avons utilisé des tests non paramétriques : des pourcentages et un test de Chi 2 pour les valeurs qualitatives, des médianes, quartiles et un test de Mann Whitney pour les valeurs quantitatives. Un $p < 0,05$ était considéré comme significatif.

Seule une analyse univariée a été réalisée.

RÉSULTATS

Parmi les 206 naissances au CHU d'Angers entre 22+0 et 27+6 SA entre 2016 et 2019, 131 enfants sont nés vivants et ont été inclus : 55 enfants entre 2016 et 2017, 76 enfants entre 2018 et 2019.

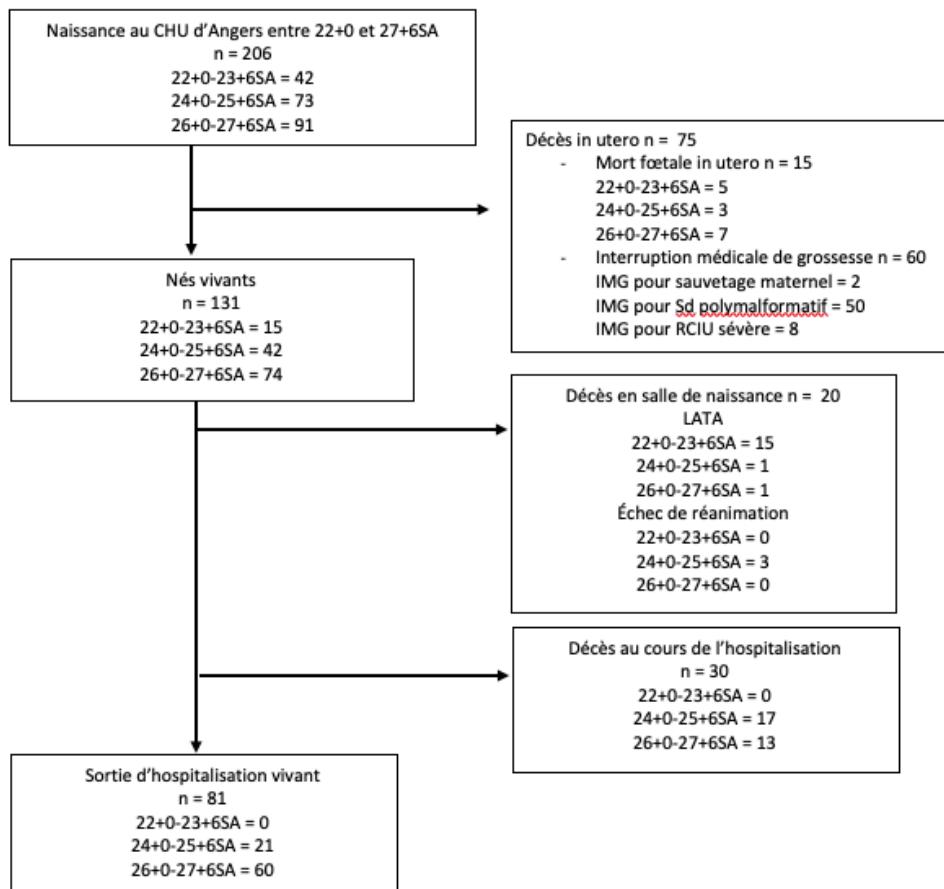


Figure 1 : Flow Chart

1. Données maternelles

Les deux populations étaient comparables sur le plan des données maternelles (tableau I).

TABLEAU I : COMPARAISON DES DONNEES MATERNELLES

IMC : INDICE DE MASSE CORPORELLE ; PMA : PROCREATION MEDICALEMENT ASSISTEE ; RCIU : RESTRICTION DE CROISSANCE INTRA UTERINE ; MAP : MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE ; RPM : RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES ; TIU : TRANSFERT IN UTERO. MEDIANE [IQ], NOMBRE (POURCENTAGE)

	2016-2017 (n = 55)	2018-2019 (n = 76)	p
Âge (années)	30 [25 – 34]	30 [26 – 35]	0,78
Obésité (IMC > 30)	11/54 (20%)	14/75 (19%)	0,84
Gestité	2,4 [1 – 4]	2,7 [1 – 3]	0,57
Parité	1,5 [1 – 2]	1,8 [1 – 2]	0,65
Bas niveau socio-économique	8/51 (15%)	12/73 (16%)	0,92
Recours PMA	10 (18%)	9 (12%)	0,38
Diabète gestationnel	4 (7%)	8 (10%)	0,56
Grossesse gémellaire	11 (20%)	16 (21%)	0,90
Pathologie hypertensive maternelle	1 (2%)	4 (5%)	0,32
RCIU isolé	5 (9%)	10 (13%)	0,52
RCIU + pathologie hypertensive maternelle	5 (9%)	9 (12%)	0,65

MAP à membranes intactes	15 (27%)	18 (24%)	0,72
MAP avec RPM	29 (53%)	35 (46%)	0,66
Chorioamniotite	16 (29%)	29 (38%)	0,45
TIU	21 (38%)	34 (45%)	0,63
Durée moyenne d'hospitalisation (j)	5 [1 – 5,75]	4,3 [1 – 6]	0,68
Tocolyse	20 (36%)	35 (46%)	0,47
Antibiothérapie maternelle	30 (54%)	42 (55%)	0,96

2. Données néonatales

On observe une augmentation non significative entre les 2 périodes d'étude du nombre de nouveau-nés prématurés pris en charge à 25 SA ($p = 0,07$) et une diminution significative du poids de naissance ($p = 0,01$). Il n'y avait pas de différence dans le Z score du poids de naissance.

TABLEAU II : COMPARAISON DES DONNEES NEONATALES

SA : SEMAINES D'AMENORRHEE ; DS : DEVIATIONS STANDARD. MEDIANE [IQ], NOMBRE (POURCENTAGE)

	2016-2017 (n = 55)	2018-2019 (n = 76)	p
Sexe féminin	27 (51%)	35 (46%)	0,83

Sexe masculin	28 (50%)	41 (54%)	0,83
Terme	26,5 [25,4-27,4]	25,8 [24,8-27]	0,07
22SA	5	5	0,62
23SA	1	4	0,32
24SA	5	11	0,40
25SA	6	20	0,07
26SA	16	16	0,41
27SA	22	20	0,23
Poids naissance (g)	838 [696 – 910]	710 [590 – 840]	0,01
Z score du poids de naissance	0,02 [-0,55 – 0,51]	- 0,04 [-1 – 0,44]	0,25
Z score < -2DS	0 (0%)	3 (4%)	0,14

2.1. Critère de jugement principal

TABLEAU III : COMPARAISON DE LA MORBI-MORTALITE DES NOUVEAU-NES

SDN : SALLE DE NAISSANCE ; SA : SEMAINES D'AMENORRHEES ; LATA : LIMITATION OU ARRET DES THERAPEUTIQUES ACTIVES ; HIV : HEMORRAGIE INTRA VENTRICULAIRE ; DBP : DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE ; ROP : RETINOPATHIE DU PREMATURE ; ECUN : ENTEROCOLITE ULCERO-NECROSANTE. MEDIANE [IQ], NOMBRE (POURCENTAGE)

	2016-2017 (n = 55)	2018-2019 (n = 76)	p
Survie globale	39 (71%)	42 (55%)	0,38
Décès en SDN	9 (16%)	11 (14%)	0,79
22SA	5/5 (100%)	5/5 (100%)	
23SA	1/1 (100%)	4/4 (100%)	

24SA	0/5 (0%)	0/11 (0%)	
25SA	3/6 (50%)	1/20 (5%)	
26SA	0/16 (0%)	0/16 (0%)	
27SA	0/22 (0%)	1/20 (5%)	
Décès en réanimation néonatale	7 (15%)	23 (35%)	0,05
22SA	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
23SA	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
24SA	2/5 (40%)	7/11 (63%)	
25SA	0/3 (0%)	8/19 (42%)	
26SA	3/16 (19%)	6/16 (37%)	
27SA	2/22 (9%)	2/19 (10%)	
Décédés dans un contexte de LATA	3 (5%)	15 (20%)	0,03
LATA pour HIV	2 (4%)	10 (13%)	0,08
Age médian au décès (j)	2 [0,5 – 3]	13 [5,5 – 21]	0,01
Comorbidités des survivants	2016-2017 (38)	2018-2019 (42)	
DBP sévère	24 (63%)	29 (69%)	0,80
22 SA	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
23 SA	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
24 SA	2/3 (66%)	4/4 (100%)	

25 SA	2/3 (66%)	8/11 (72%)	
26 SA	11/13 (85%)	6/10 (60%)	
27SA	9/19 (47%)	11/17 (65%)	
ROP	1 (3%)	10 (24%)	0,01
22 SA	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
23 SA	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
24 SA	0/3 (0%)	3/4 (75%)	
25 SA	0/3 (0%)	3/11 (27%)	
26 SA	1/13 (7%)	2/10 (20%)	
27 SA	0/19 (0%)	2/17 (12%)	
HIV	1 (3%)	4 (9%)	0,23
22 SA	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
23 SA	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
24 SA	0/3 (0%)	1/4 (25%)	
25 SA	0/3 (0%)	2/11 (18%)	
26 SA	1/13 (7%)	1/10 (10%)	
27 SA	0/19 (0%)	0/17 (0%)	
ECUN	2 (5%)	7 (16%)	0,14
22 SA	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
23 SA	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
24 SA	0/3 (0%)	1/4 (25%)	
25 SA	0/3 (0%)	4/11 (36%)	
26 SA	1/13 (7%)	2/10 (20%)	
27 SA	1/19 (5%)	0/17 (0%)	

Au moins 1 comorbidité	26 (68%)	30 (71%)	0,90
22 SA	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
23 SA	0/0 (0%)	0/0 (0%)	
24 SA	2/3 (66%)	4/4 (100%)	
25 SA	2/3 (66%)	9/11 (82%)	
26 SA	11/13 (85%)	6/10 (60%)	
27 SA	10/19 (53%)	11/17 (65%)	
Survie sans séquelles	12/55 (22%)	12/76 (16%)	0,46

La survie globale était diminuée dans le groupe 2018-2019, sans différence significative ($p = 0,38$). La survie sans séquelles n'était pas différente dans les deux groupes ($p = 0,46$).

Si le taux de décès en salle de naissance n'était pas différent entre les deux groupes, nous avons observé une augmentation du taux de décès des enfants hospitalisés en réanimation néonatale sur la deuxième période ($p = 0,05$) et une augmentation du nombre de décès dans un contexte de LATA ($p = 0,03$). L'âge médian au décès était significativement plus élevé dans le groupe 2018-2019 (2 jours contre 13 jours, $p = 0,01$).

Le taux de DBP sévère, d'ECUN et d'HIV à la sortie d'hospitalisation n'était pas significativement différent entre les deux groupes. Nous avons néanmoins observé une augmentation significative du taux de ROP sévère sur la seconde période ($p = 0,01$).

2.2. Critères de jugement secondaires

TABLEAU IV : COMPARAISON DE LA PRISE EN CHARGE ANTENATALE

CAN : CORTICOTHERAPIE ANTENATALE ; RCF : RYTHME CARDIAQUE FœTAL ; LATA : LIMITATION OU ARRET DES THERAPEUTIQUES ACTIVES. MEDIANE [IQ], NOMBRE (POURCENTAGE)

	2016-2017 (n = 55)	2018-2019 (n = 76)	p
CAN	45 (81%)	64 (84%)	0,91
1 dose	13 (24%)	23 (30%)	0,52
2 doses	32 (58%)	41 (54%)	0,79
Sulfate de Magnésium	43 (78%)	62 (82%)	0,87
Monitorage RCF	49 (89%)	65 (86%)	0,87
Césarienne de sauvetage fœtal	25 (45%)	43 (57%)	0,47
Prise en charge active	47 (85%)	66 (87%)	0,95
Rencontre pédiatre en anténatal	30 (55%)	47 (62%)	0,66
Rencontre conjointe	15 (27%)	21 (28%)	0,97
Projet de soins défini	30 (55%)	50 (66%)	0,52

Prise en charge optimale	12/30 (40%)	27/50 (54%)	0,20
Prise en charge raisonnée	14/30 (46%)	16/50 (32%)	0,64
LATA	6/30 (20%)	7/50 (14%)	0,55

La protocolisation de la prise en charge anténatale n'a pas permis d'optimiser le nombre de prises en charge anténatale active (85 contre 87%) ni le nombre de rencontres conjointes (pédiatre et obstétricien référent de la patiente) en anténatal.

Un projet de soin était défini avant la naissance de l'enfant dans 55% des cas sur la première période et 66% des cas sur la deuxième période.

DISCUSSION ET CONCLUSION

Nous n'avons pas montré de modification de la survie globale ni de la survie sans séquelles à la sortie d'hospitalisation des extrêmes prématurés entre les 2 périodes étudiées.

Ce travail de thèse était une étude épidémiologique rétrospective et mono-centrique. Bien que limité par sa puissance en lien avec le faible nombre de patients inclus, ce travail a néanmoins permis d'étudier l'évolution de la population des extrêmes prématurés en regard de l'optimisation de la prise en charge anténatale au CHU d'Angers.

En comparant les résultats obtenus au CHU d'Angers à ceux des différentes études de référence, le taux de survie globale de 55% au CHU d'Angers correspond à celui observé en France (52% dans EPIPAGE 2) et en Angleterre (51% dans EPICURE 2). Le taux de survie était en revanche moins bon qu'en Suède (70% dans l'étude EXPRESS). Pour comparer nos résultats à un centre français de référence, nous avons utilisé une étude semblable, rétrospective, mono-centrique menée à Lyon entre 2010 et 2014 qui analysait la morbi-mortalité des 22 et 25 SA (soit 143 enfants) (17). Notre analyse intervient 5 ans après, mais montre une survie des nouveau-nés à 24 SA de 43% et des 25 SA de 57% contre 52 et 84% au CHU de Lyon. Le taux de morbidité sévère à la sortie d'hospitalisation était plus élevé chez les enfants nés à Angers que chez les enfants nés à Lyon avec un taux de DBP sévère de 80% contre 40% à Lyon (68% dans EPICURE 2, 25% dans EXPRESS), un taux de ROP sévère de 20% contre 5% à Lyon (22% dans EPICURE 2, 34% dans EXPRESS), un taux d'HIV stade III ou IV de 20% contre 12% à Lyon (16% dans EPICURE 2 et dans l'étude américaine, 15% dans EXPRESS) et un taux d'ECUN de 33% contre 4% à Lyon (11% dans l'étude américaine, 6% dans EXPRESS).

Le taux de corticothérapie était meilleur dans notre centre que dans la moyenne des centres français (81% sur la première période et 84% sur la seconde période, contre 65% dans EPIPAGE 2). Il se rapprochait plus des résultats anglais (83%) et suédois (85%). Il n'a pas été amélioré par la standardisation de la prise en charge anténatale. Le taux de césarienne de

sauvetage fœtal a augmenté entre les deux périodes de façon non significative (45% contre 57%), il était également meilleur que la moyenne des centres français (37%) et anglais (28%), plus proche de la moyenne des centres suédois (50%). Ces césariennes corporéales grèvent le pronostic fonctionnel des utérus maternels, et sont discutées par les obstétriciens. Elles sont plus pratiquées au prix d'utérus cicatriciels majorant les risques des grossesses ultérieures. Enfin, malgré la protocolisation de la prise en charge anténatale formulée par les pédiatres et les obstétriciens, nous n'avons pas observé de nette augmentation du nombre de consultations conjointes avec le pédiatre et l'obstétricien référent de la patiente (27% période 1 contre 28% en période 2). Ces entretiens étaient tracés dans le dossier de la mère de façon manuscrite par le pédiatre. Cette traçabilité même semble être à réfléchir et optimiser en regard de l'informatisation des dossiers médicaux et de l'importance apportée à la traçabilité des entretiens d'un point de vue médico-légal. Une fiche dédiée à ces entretiens anténataux pourrait être rédigée, afin d'être complétée au décours de l'entrevue avec les parents. Le fait d'y nommer la présence du pédiatre, de l'obstétricien et de la sage-femme améliorerait peut-être l'information conjointe.

Si nous n'avons pas observé de différence dans la survie globale et la survie sans séquelles des extrêmes prématurés nés au CHU d'Angers, nous avons pu mettre en évidence une augmentation non significative du nombre de nouveau-nés prématurés pris en charge à 25 SA ($p = 0,07$) et un poids de naissance de ces enfants significativement plus petit ($p = 0,01$). L'augmentation du nombre d'extrêmes prématurés pris en charge aurait pu être expliquée par une optimisation de la prise en charge anténatale active avec une augmentation des TIU des grossesses présentant un risque de prématurité entre 22 et 25 SA. Cette hypothèse a été infirmée après consultation des registres des TIU restés très stables entre 2016-2017 (57) et 2018-2019 (53). Il faut évoquer un biais potentiel dans le recensement des enfants décédés en salle de naissance : ce recensement déclaratif a été réalisé sur la base des données du

Réseau Grandir Ensemble. Il a été exhaustif pour les nouveau-nés hospitalisés en réanimation néonatale puisque croisés entre les données du Réseau Grandir Ensemble et les fichiers d'activité du service.

Le nombre de décès au décours de l'hospitalisation en réanimation néonatale était significativement plus élevé sur la deuxième période ($p = 0,01$), en lien avec cette augmentation (non significative) du nombre de nouveau-nés à 24 SA et 25 SA. Il est admis que le taux de complications sévères des nouveaux nés à 24 et 25 SA est plus important que chez les nouveaux nés à 26 et 27 SA, notamment d'un point de vue neurologique. Les décès que nous avons recensés semblent étroitement liés avec une augmentation des décès après LATA pour HIV stade III ou IV ($p = 0,08$).

Nous avons observé une augmentation significative entre les deux périodes d'étude du taux de ROP ($p = 0,01$) mal expliqué. Les praticiens chargés du dépistage et les techniques de dépistage n'ont pas évolué. Les protocoles de ventilation et les limites de saturation des scope n'ont pas été modifiés. Le protocole d'EPO n'a pas été révisé. Enfin le taux de DBP n'a pas augmenté de la même façon. Nous n'avons pas d'hypothèse pour interpréter cette majoration du taux de ROP. La généralisation en 2018 d'une supplémentation par hémisuccinate d'hydrocortisone (HOC) les 10 premiers jours de vie des extrêmes prématurés peut être un facteur expliquant cette augmentation du taux de ROP. Cette association n'est pas décrite dans l'étude PREMILOC (18) ni dans l'étude Cochrane de 2017 (19) qui étudie la supplémentation en corticoïdes dans les 8 premiers jours de vie des extrêmes prématurés. Une augmentation du taux de ROP sévère, sans augmentation du taux de cécité, est néanmoins observée dans la seconde étude Cochrane de 2017 étudiant l'administration de corticoïdes IV après 7 jours de vie chez les extrêmes prématurés (20).

Suite à l'étude EPIPAG 2 qui montrait de grandes disparités dans la prise en charge des extrêmes prématurés sur le territoire français, la protocolisation de la prise en charge

anténatale n'a pas modifié significativement la morbi-mortalité des extrêmes prématurés nés entre 2018 et 2019.

Nous avons néanmoins observé une majoration du nombre d'extrêmes prématurés pris en charge en réanimation néonatale. Forts de l'expérience acquise dans la prise en charge des 25 SA, le taux de nouveau-nés prématurés à 24 SA a encore fortement augmenté en 2020 en réanimation néonatale à Angers. Cette augmentation correspond à l'évolution des pratiques nationales et internationales qui tendent à optimiser la prise en charge de ces extrêmes prématurés.

Il serait intéressant d'étudier cette nouvelle population d'enfants, leur survie globale et leur survie sans séquelles. Au-delà de la morbi-mortalité à la sortie d'hospitalisation, donnée importante pour justifier la prise en charge de ces enfants, il semble indispensable d'étudier leur développement psychomoteur à moyen et long terme avec, pour commencer, une évaluation standardisée à 2 ans. Ces données sont colligées par le Réseau Grandir Ensemble et seront disponibles fin 2021 pour les enfants nés en 2019.

BIBLIOGRAPHIE

1. ENP2016_rapport_complet.pdf [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: http://www.xn--epop-inserm-ebb.fr/wp-content/uploads/2017/10/ENP2016_rapport_complet.pdf
2. Azria E, Kayem G, Langer B, Marchand-Martin L, Marret S, Fresson J, et al. Neonatal Mortality and Long-Term Outcome of Infants Born between 27 and 32 Weeks of Gestational Age in Breech Presentation: The EPIPAGE Cohort Study. *PloS One*. 2016;11(1):e0145768.
3. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr*. mars 2015;169(3):230-8.
4. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 4 déc 2012;345:e7976.
5. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. sept 2010;126(3):443-56.
6. Itabashi K, Horiuchi T, Kusuda S, Kabe K, Itani Y, Nakamura T, et al. Mortality rates for extremely low birth weight infants born in Japan in 2005. *Pediatrics*. févr 2009;123(2):445-50.
7. EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA*. 3 juin 2009;301(21):2225-33.
8. Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ, Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcomes at age 2 years of infants <28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr*. janv 2010;156(1):49-53.e1.
9. Diguist C, Goffinet F, Lorthe E, Kayem G, Roze J-C, Boileau P, et al. Providing active antenatal care depends on the place of birth for extremely preterm births: the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. nov 2017;102(6):F476-82.
10. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, Kapadia VS, Kattwinkel J, Perlman JM, et al. Part 13: Neonatal Resuscitation: 2015 American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 3 nov 2015;132(18 Suppl 2):S543-560.
11. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 2001;163(7):1723-9.

12. Volpe JJ. Brain injury in premature infants: a complex amalgam of destructive and developmental disturbances. *Lancet Neurol*. janv 2009;8(1):110-24.
13. International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. *Arch Ophthalmol Chic Ill 1960*. juill 2005;123(7):991-9.
14. Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg*. janv 1978;187(1):1-7.
15. Juhl SM, Hansen ML, Gormsen M, Skov T, Greisen G. Staging of necrotising enterocolitis by Bell's criteria is supported by a statistical pattern analysis of clinical and radiological variables. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 2019;108(5):842-8.
16. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr*. 16 déc 2003;3:13.
17. Marine Vincent, Stéphane Hays, Jean-Charles Picaud, Jean-Charles Picaud. Devenir néonatal et à 2 ans des enfants nés de 22 à 25 SA dans une maternité de type III en France : différences avec les études épidémiologiques nationales et internationales.
18. 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. *Lancet Lond Engl*. 30 avr 2016;387(10030):1827-36.
19. Early (- PubMed [Internet]. [cité 1 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.buadistant.univ-angers.fr/29063585/>
20. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants - PubMed [Internet]. [cité 30 sept 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov.buadistant.univ-angers.fr/29063594/>

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Flow Chart **Erreur ! Signet non défini.**

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I : COMPARAISON DES DONNEES MATERNELLES.....	13
TABLEAU II : COMPARAISON DES DONNEES NEONATALES.....	14
TABLEAU III : COMPARAISON DE LA MORBI-MORTALITE DES NOUVEAU-NES	15
TABLEAU IV : COMPARAISON DE LA PRISE EN CHARGE ANTENATALE	19

TABLE DES MATIERES

RESUME	2
INTRODUCTION	4
MÉTHODES	7
1. Objectif de l'étude	7
2. Population étudiée	7
3. Critères de jugement	8
4. Données recueillies	9
4.1. Données anténatales maternelles	9
4.2. Données de prise en charge anténatale	9
4.3. Données néonatales	10
5. Ethique	11
6. Analyse statistique	11
RÉSULTATS	12
1. Données maternelles	13
2. Données néonatales	14
2.1. Critère de jugement principal	15
2.2. Critères de jugement secondaires	19
DISCUSSION ET CONCLUSION	21
BIBLIOGRAPHIE	25
LISTE DES FIGURES	27
LISTE DES TABLEAUX	28
TABLE DES MATIERES	29
ANNEXES	I

ANNEXES

ANNEXE 1 : Score de gravité des entérocolites ulcéro-nécrosantes de Bell selon Kliegman

Stades		Signes digestifs	Signes radiologiques
1	Apnées, bradycardies, instabilité thermique	Résidus gastriques, rectorragies occultes, distension abdominale modérée	Aération digestive normale ou iléus modéré
2 A	Apnées, bradycardies, instabilité thermique	Rectorragies visibles, distension abdominale importante, bruits hydroaériques absents	Iléus radiologique + > 1 anse dilatée + pneumatose intestinale localisée
2 B	Thrombopénie, acidose métabolique	Œdème de paroi abdominale, anses digestives palpables, abdomen sensible	Pneumatose intestinale étendue, ascite, aéroportie
3 A	Acidose mixte, oligurie, hypotension, coagulopathie	Œdème de paroi important, érythème et induration cutanée	Anses intestinales proéminentes, aggravation de l'ascite
3 B	Choc, détérioration des constantes vitales et biologiques	Perforation digestive	Pneumopéritoine

ANNEXE 2 : Compte rendu du Comité d’Ethique Clinique du 01 septembre 2020.



COMITE D'ETHIQUE

**Comité d'éthique
CHU d'Angers**

comite-ethique@chu-angers.fr

Angers, le 7 septembre 2020

A Mme Ines BATTELIER

Chère Collègue,

Le Comité d’Ethique du Centre Hospitalier Universitaire d’Angers a examiné en séance le 1^{er} Septembre 2020 votre étude «*Évolution de la morbi-mortalité des extrêmes prématurés (22⁺0-27⁺6 SA) nés au CHU d’Angers entre 2016 et 2019*», enregistrée sous le numéro 2020/105.

Après examen des documents transmis, audition des rapports et discussion, votre projet ne soulève pas d’interrogation éthique.

Il est à noter que cet avis ne dispense toutefois pas le ou les porteurs du projet de s’acquiter des obligations réglementaires dans le cadre de cette recherche.

Je vous prie de croire, chère collègue, en l’expression de mes sentiments les meilleurs.

Pour le comité d'éthique
Dr Aurore Armand
Présidente du Comité d'éthique

Évolution de la morbi-mortalité des extrêmes prématurés nés au CHU d'Angers entre 2016 et 2019**RÉSUMÉ**

Introduction : Un protocole de prise en charge anténatale a été mis en place en janvier 2018 au CHU d'Angers. Devant tout risque de prématurité imminente, dès 22 SA, le pédiatre doit rencontrer les parents, idéalement en présence de l'obstétricien référent de la patiente. L'administration d'une corticothérapie anténatale est anticipée dès 23 SA + 5 jours. L'administration de sulfate de magnésium, un monitorage du rythme cardiaque fœtal et une césarienne pour sauvetage fœtal en cas d'anomalies du rythme cardiaque fœtal sont discutés au cas par cas dès 24 SA. Notre hypothèse de travail est que la mise en place de ce protocole a permis d'améliorer la morbi-mortalité de ces extrêmes prématurés. L'objectif de cette étude est d'analyser l'évolution de la morbi-mortalité néonatale des extrêmes prématurés (22-28 SA) entre 2016 et 2019.

Matériels et Méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle mono-centrique menée dans les services d'Obstétrique et de Réanimation et Médecine Néonatales du CHU d'Angers. Les enfants inclus sont tous les nouveau-nés prématurés nés entre 22+0 et 27+6 SA au CHU d'Angers, entre le 01 janvier 2016 et le 31 décembre 2019. Les dossiers médicaux des mères de ces enfants ont été analysés afin de recueillir les données de prise en charge anténatale et d'évolution néonatale sur 2 périodes : 2016-2017 et 2018-2019

Résultats : 131 enfants sont nés vivants entre 22+0 et 27+6 SA au CHU d'Angers dans cette période : 20 sont décédés en salle de naissance, 30 au décours de l'hospitalisation et 81 sont sortis vivants d'hospitalisation. Nous avons observé une modification de la population des nouveau-nés pris en charge sur la deuxième période (2018-2019) avec plus de nouveau-nés nés à 25 SA ($p = 0,07$) et de poids de naissance plus faible ($p = 0,01$). Sur la deuxième période, nous avons constaté une augmentation de décès en réanimation néonatale ($p = 0,05$), notamment dans un contexte de LATA ($p = 0,03$), et une durée d'hospitalisation avant décès plus longue ($p = 0,01$). Il n'y a pas été retrouvé de modification de la morbidité néonatale sévère en dehors d'une majoration de la ROP ($p = 0,01$).

Conclusion : la mise en place d'un protocole de prise en charge anténatale des extrêmes prématurés n'est pas associée à une modification de la morbi-mortalité néonatale sur la période d'étude. Une analyse complémentaire avec l'évaluation neuro-développementale à 2 ans est à prévoir.

Mots-clés : extrême prématuré, prise en charge anténatale active

Evolution of morbidity and mortality of extremely preterm infants born at the University Hospital of Angers between 2016 and 2019

ABSTRACT

Introduction : An antenatal care protocol was established in January 2018 at the University Hospital of Angers. Faced with any risk of imminent prematurity, from 22 weeks old, the pediatrician should meet the parents, if possible in the presence of the patient's referring obstetrician. The administration of antenatal corticosteroids is anticipated from 23 weeks of amenorrhea + 5 days. Administration of magnesium sulfate, monitoring of the fetal heart rate and delivery by cesarean section for fetal rescue are discussed on a case-by-case basis before 24 weeks. The aim of this study is to analyze the evolution of neonatal morbidity and mortality of extremely premature infants (22-28 weeks of amenorrhea) between 2016 and 2019, before and after the introduction of this new protocol.

Materials and Methods: This is a retrospective, single-center observational study carried out in the obstetrics and neonatal intensive care unit of Angers University Hospital. The children included are all extremely preterm infants born between 22 + 0 and 27 + 6 weeks of amenorrhea at the University Hospital of Angers, between January 01, 2016 and December 31, 2019. The medical records of the mothers of these children were analyzed in order to collect data on antenatal care and neonatal development over 2 periods: 2016-2017 and 2018-2019

Results: 131 children were born alive between 22 + 0 and 27 + 6 weeks at University Hospital of Angers during this period: 20 died in the birthing room, 30 after hospitalization and 81 were alive at discharge. We observed modifications in the population of newborns over the second period (2018-2019) with more newborns born at 25 weeks ($p = 0.07$) and with lower birth weight ($p = 0.01$). Over the second period, we observed an increase in deaths in neonatal intensive care ($p = 0.05$), particularly in a context of limitation of cares ($p = 0.03$), and a longer hospital stay before death ($p = 0.01$). There was no difference in severe neonatal morbidity except an increase in retinopathy of prematurity ($p = 0.01$).

Conclusion: the standardization of an antenatal cares for extremely premature infants is not associated with a change in neonatal morbidity and mortality over the study period. A complementary analysis with the neurodevelopmental assessment at 2 years would be important to study .

Keywords : extremely premature infants, active antenatal care

