

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année 2009

N° 161

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Diplôme d'Etudes Spécialisées de Pédiatrie

par

**Domitille FERNEX de MONGEX-MASSENET**

Née le 20/04/1979 à Talence

---

Présentée et soutenue publiquement le 19 octobre 2009

---

**ANALYSE COMPARATIVE DU DEVENIR A 2 ANS  
D'UNE POPULATION DE PREMATURES DE MOINS DE 28 SA  
DANS 3 CENTRES FRANÇAIS DE NIVEAU III**

---

Président du jury : Monsieur le Professeur Jean-Christophe Rozé

Directeur de thèse : Madame le Docteur Sophie Denizot

# SOMMAIRE

<b>SOMMAIRE .....</b>	<b>2</b>
<b>1 INTRODUCTION.....</b>	<b>3</b>
<b>2 POPULATION ET METHODES.....</b>	<b>4</b>
2.1 Description de la population .....	4
2.2 Données néonatales .....	5
2.2.1 <i>Stratégie de prise en charge initiale dans 4 centres de niveau III</i> .....	5
2.2.1.1 Pratiques ventilatoires .....	5
2.2.1.2 Pratiques nutritionnelles .....	5
2.2.2 <i>Recueil des données</i> .....	6
2.2.3 <i>Définition des données néonatales</i> .....	7
2.2.3.1 Dysplasie bronchopulmonaire.....	7
2.2.3.2 Entérocolite ulcéro-nécrosante .....	8
2.2.3.3 Données neurologiques .....	9
2.3 Données à 2 ans.....	11
2.3.1 <i>Centres 2 et 3</i> .....	11
2.3.1.1 Centre 2 .....	11
2.3.1.2 Centre 3 .....	11
2.3.2 <i>Nantes</i> .....	12
2.3.2.1 Recueil des données .....	12
2.3.2.2 Evaluation neuro-développementale .....	13
2.3.3 <i>Classification des enfants à 24 mois</i> .....	15
2.3.3.1 Données communes aux trois centres .....	15
2.3.3.2 Données spécifiques à Nantes .....	17
2.4 Statistiques .....	18
<b>3 RESULTATS.....</b>	<b>19</b>
3.1 En période néonatale .....	19
3.1.1 <i>Résultats généraux</i> .....	19
3.1.2 <i>Cohorte nantaise</i> .....	21
3.2 Evaluation à 2 ans d'âge corrigé .....	22
3.2.1 <i>Cohorte nantaise</i> .....	22
3.2.1.1 Description de la population .....	22
3.2.1.2 Données de l'examen clinique .....	23
3.2.2 <i>Comparaison des trois cohortes</i> .....	26
3.2.3 <i>Analyse multivariée</i> .....	27
3.2.3.1 Comparaison des centres 1 et 2 .....	27
3.2.3.2 Comparaison des centres 1 et 3 .....	28
<b>4 DISCUSSION .....</b>	<b>30</b>
<b>5 CONCLUSION.....</b>	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>35</b>

# 1 INTRODUCTION

On observe en France une augmentation régulière du taux de grande prématurité (définie par un âge gestationnel < 33 SA), qui a atteint près de 2% des naissances en 2003<sup>[1]</sup>. Parallèlement, la survie des extrêmes prématurés (définis par un âge gestationnel < 28 SA) a nettement augmenté ces dernières années<sup>[2]</sup> grâce aux progrès de la prise en charge néonatale, avec notamment, l'utilisation de corticoïdes en anténatal, l'évolution des indications de déclenchement des accouchements, l'utilisation du surfactant exogène ou le perfectionnement des techniques ventilatoires. Cette amélioration de la survie des prématurés s'explique également par la mise en application de la politique régionale, avec la création de réseaux de soins périnataux à la fin des années 1990, et la mise en place, en 1998 par décret officiel, de programmes de régionalisation dont l'objectif consiste à diriger la patiente et son nouveau-né vers la maternité d'accueil correspondant à son niveau de risque<sup>[3]</sup>.

Malheureusement, cette baisse de la mortalité n'est pas corrélée à une baisse de la morbidité à long terme : la prévalence de troubles moteurs, sensoriels, cognitifs et comportementaux reste en effet un problème majeur, avec un retentissement important sur la qualité de vie<sup>[4]</sup>. Depuis la fin des années 1990, on observe des taux stables autour de 8-9%<sup>[5]</sup>. Une séquelle motrice bien connue de la prématurité est l'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC), que l'on retrouve à 2 ans, chez 4,4 à 8% des enfants nés avec un très petit poids de naissance (< 1500g)<sup>[6-8]</sup>. Le développement neuro-psychologique peut aussi être altéré dans plusieurs domaines : les tâches visiomotrices, le développement cognitif, le comportement et la sphère émotionnelle, la vie relationnelle, ainsi que l'adaptation à l'école et la réussite scolaire<sup>[9]</sup>. Selon l'enquête Epipage, menée en France en 1997, moins de 70% des grands prématurés sont indemnes de séquelles neuro-développementales<sup>[10]</sup>. Enfin, parmi les autres conséquences de la prématurité, les atteintes neuro-sensorielles<sup>[8,11,12]</sup>, les difficultés alimentaires (indépendamment des troubles neurologiques)<sup>[13]</sup>, le retard de croissance<sup>[14,15]</sup> et les séquelles respiratoires représentent des complications non négligeables.

Aujourd'hui l'objectif des professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des prématurés est non seulement d'assurer leur survie, mais aussi d'optimiser leur pronostic et leur développement ultérieur. Les études épidémiologiques dont nous disposons ont permis de mettre en évidence certains facteurs de risque de mauvais développement à long terme et ont

abouti à la publication de recommandations pour la prise en charge des prématurés<sup>[16-27]</sup>. Néanmoins, de nombreux domaines ne font pas encore l'objet de consensus.

En 2007, un travail rétrospectif comparatif incluant des nouveau-nés d'âge gestationnel strictement inférieur à 28 SA nés entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2006, a mis en évidence une différence de prise en charge initiale et du devenir à court terme des extrêmes prématurés dans quatre centres français de niveau III, incluant Nantes.

Dans la continuité de cette étude, notre travail s'est donné pour objectif de comparer, dans trois de ces centres le devenir à 2 ans de cette même population d'extrêmes prématurés, en particulier sur le plan neuro-développemental.

## **2 POPULATION ET METHODES**

### **2.1 Description de la population**

Tous les nouveau-nés d'âge gestationnel strictement inférieur à 28 SA nés entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2006 et hospitalisés dans quatre centres français de niveau III, dont Nantes, ont été inclus.

Depuis le schéma régional d'organisation sanitaire de 1998, les maternités sont classées en trois niveaux selon leurs possibilités de prise en charge du nouveau-né dans l'établissement où elles sont implantées. On distingue ainsi les maternités de niveau I qui ne bénéficient pas de structure pédiatrique *in situ*, et qui prennent en charge les grossesses supposées être à faible risque pour la mère comme pour son enfant. Les maternités de type II, quant à elles, sont situées dans un établissement disposant d'un service de médecine néonatale et/ou de pédiatrie, et peuvent prendre en charge les nouveau-nés à partir de 32 SA. Enfin, les maternités de niveau III appartiennent à un établissement disposant d'une unité individualisée de soins intensifs de néonatalogie ou d'un service de réanimation pédiatrique ou néonatale, avec la présence d'au moins un néonatalogiste 24h/24<sup>[28]</sup>. Dans notre population, les enfants sont dits *inborn* s'ils sont nés et ont été hospitalisés en niveau III ou bien *outborn* s'ils sont nés en niveau I ou II et ont été transférés ensuite en niveau III.

## **2.2 Données néonatales**

La première partie de l'étude, en 2007, consistait en une comparaison des pratiques de prise en charge néonatale et du devenir immédiat des enfants.

### **2.2.1 Stratégie de prise en charge initiale dans 4 centres de niveau III**

#### **2.2.1.1 Pratiques ventilatoires**

Le centre 2 intube systématiquement les extrêmes prématurés et utilise le surfactant en prophylactique, contrairement aux centres 1, 3 et 4, qui pour leur part utilisent la CPAP en priorité et le surfactant en curatif précoce, suivant des critères cliniques similaires ( $\text{FiO}_2 \geq 30\%$ , signes de rétraction clinique ou radiologique). L'extubation précoce est un objectif commun à tous les centres, et tous utilisent le relais par CPAP après extubation pour une durée d'au moins 72 heures. Contrairement aux centres 2 et 4, les centres 1 et 3 maintiennent la CPAP chez tous les grands prématurés même lorsque l'enfant n'est pas oxygénodépendant.

Concernant la corticothérapie post-natale, bien que tous les centres affichent une réticence à une administration par voie systémique (conformément aux recommandations), il s'avère que presque la moitié des extrêmes prématurés du centre 2 est ainsi traitée.

#### **2.2.1.2 Pratiques nutritionnelles**

Les protocoles d'alimentation entérale et parentérale de chaque centre correspondent aux recommandations de la littérature. L'alimentation entérale, avec exclusivement du lait de mère, est débutée précocément, dès 24 heures de vie, en dehors de complications telles que le retard de croissance intra-utérin ou la souffrance fœtale aiguë. Le centre 3 choisit d'alimenter au début en continu, tandis que les centres 1 et 4 optent pour le discontinu, le centre 2 fonctionnant avec du continu ou du discontinu en fonction de la quantité administrée.

Les stratégies d'alimentation parentérale et entérale sont similaires d'un centre à l'autre, avec des augmentations d'apports glucido-protéique et lipidique correspondant aux données de la littérature. Le centre 3 a un protocole d'alimentation entérale très précoce avec arrêt de la nutrition parentérale à un seuil de 130 ml/kg/j et 110 kcal/kg/j.

### **2.2.2 Recueil des données**

Les données ante, per et post-natales ont été recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers des patients (tableau I). Elles permettent de comparer les pratiques ventilatoires, nutritionnelles et neurologiques des différents centres participant à l'étude, et de décrire la morbidité et la mortalité à court terme des extrêmes prématurés.

**Tableau I : Données recueillies pour les périodes ante, per et post-natales.**

Données anténatales	Type de grossesse Corticothérapie anténatale
Données perinatales	Age gestationnel Lieu de naissance ( <i>inborn/outborn</i> ) Sexe Poids de naissance
Données postnatales	<p>Ventilatoires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- recours et durée de la ventilation mécanique</li> <li>- surfactant</li> <li>- corticothérapie postnatale</li> <li>- pneumothorax</li> <li>- hémorragie pulmonaire</li> <li>- oxygénodépendance à 36 SA</li> <li>- traitement médical ou chirurgical d'un canal artériel persistant</li> </ul> <p>Nutritionnelles :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- début de la nutrition entérale</li> <li>- reprise du poids de naissance</li> <li>- âge lors de l'alimentation entérale complète</li> <li>- entérocolite ulcéro-nécrosante</li> <li>- poids à 1 mois</li> <li>- poids à 36 SA</li> </ul> <p>Neurologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hémorragie intra-ventriculaire</li> <li>- leucomalacie périventriculaire</li> <li>- asymétrie ventriculaire</li> </ul> <p>Générales :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bactériémie</li> <li>- décès au cours de l'hospitalisation</li> <li>- âge du retour à domicile</li> </ul>

Abréviation : SA, semaine d'aménorrhée

## 2.2.3 Définition des données néonatales

### 2.2.3.1 Dysplasie bronchopulmonaire

La dysplasie bronchopulmonaire est définie par la persistance d'une oxygénodépendance ou d'une assistance respiratoire après 28 jours de vie. Les différents grades sont développés dans le tableau II<sup>[29]</sup>. Elle est favorisée par l'oxygénothérapie, la ventilation assistée et le développement d'une réaction inflammatoire précoce<sup>[30,31]</sup>.

**Tableau II : Classification de la dysplasie bronchopulmonaire selon Jobe et Bancalari**

Grade	< 32 SA à la naissance	≥ 32 SA à la naissance
Légère	Besoins en O <sub>2</sub> ≥28 jours sans oxygéo-dépendance à 36 semaines d'âge corrigé ou à la sortie	Besoins en O <sub>2</sub> ≥28 jours sans oxygéo-dépendance à 56 jours de vie ou à la sortie
Modérée	Besoins en O <sub>2</sub> ≥28 jours et besoins en O <sub>2</sub> < 30% à 36 semaines d'âge corrigé ou à la sortie	Besoins en O <sub>2</sub> ≥28 jours et besoins en O <sub>2</sub> < 30% à 56 jours de vie ou à la sortie
Sévère	Besoins en O <sub>2</sub> ≥28 jours et besoins en O <sub>2</sub> ≥ 30% ou CPAP nasale ou ventilation mécanique à 36 semaines d'âge corrigé ou à la sortie	Besoins en O <sub>2</sub> ≥28 jours et besoins en O <sub>2</sub> ≥ 30% ou CPAP nasale ou ventilation mécanique à 56 jours de vie ou à la sortie

### 2.2.3.2 Entérocolite ulcéro-nécrosante

L'entérocolite ulcéro-nécrosante, pathologie sévère pouvant mettre en jeu le pronostic vital, associe une composante infectieuse (pullulation microbienne) et vasculaire (ischémie et nécrose) d'un segment plus ou moins étendu du tube digestif. Elle concerne plus particulièrement les enfants de petits poids de naissance.

Une classification a été proposée pour décrire les différents stades cliniques de l'entérocolite ulcéro-nécrosante (score de Bell modifié)<sup>[32]</sup> :

Stade I : suspicion. Enfant présentant des signes cliniques évocateurs (manifestations systémiques telles qu'instabilité thermique, somnolence, apnée, bradycardie ; manifestations gastro-intestinales, telles que mauvaise alimentation, augmentation des résidus, vomissement, distension abdominale modérée, présence de sang dans les selles) sans signe radiologique.

Stade II : diagnostic certain. Enfant présentant une pneumatose intestinale en plus des signes cliniques évocateurs.

IIa : pneumatose isolée ;

IIb : association à une acidose, une thrombocytopénie ou une ascite.

Stade III : stade évolué. Etat critique, pronostic vital engagé.

IIIa : pré-perforatif ;

IIIb : perforation avérée.

Dans la première partie de l'étude, la survenue d'une entérocolite ulcéro-nécrosante était définie par un grade supérieur ou égal à IIa .

### 2.2.3.3 Données neurologiques

La surveillance neurologique initiale repose sur les échographies transfontanellaires, qui permettent de dépister deux types de lésions pouvant endommager le cerveau d'un nouveau-né prématuré dans les premiers jours ou les premières semaines de vie :

- les hémorragies intra-ventriculaires (HIV) sont décrites dans le tableau III<sup>[33]</sup>. Leur classification échographique repose sur l'abondance de l'hémorragie et l'étendue des lésions parenchymateuses associées. Les HIV de grade III et IV, qualifiées de sévères, sont associées à un risque élevé d'infirmité motrice d'origine cérébrale, de déficit cognitif et de troubles du développement<sup>[34-36]</sup>.

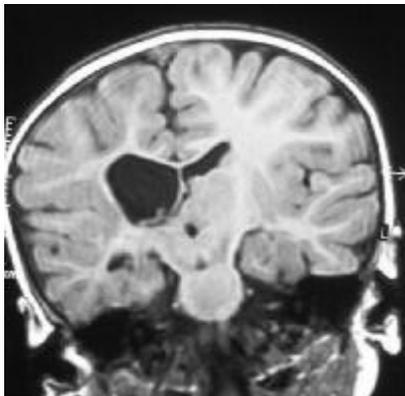
**Tableau III :** *Classification des hémorragies intra-ventriculaires selon Papile*

Grade	Aspect échographique
I	Hémorragie sous-épendymaire
II	Hémorragie intraventriculaire sans dilatation
III	Hémorragie intraventriculaire avec dilatation
IV	Hémorragie intraventriculaire associée à une lésion hémorragique dans le parenchyme adjacent



**Figure 1 :** *Images échographiques d'hémorragie intra-ventriculaire de grade II (à gauche) et de grade IV (à droite)*

- les leucomalacies périventriculaires (LPV) sont des zones de nécrose de la substance blanche hémisphérique, plus ou moins étendues, dont la physiopathologie est complexe. Ces lésions, conséquences d'une ischémie ou d'une hypoxie, sont le plus souvent observées chez les grands prématurés nés avant 33 SA. Après quelques semaines d'évolution, apparaissent dans ces zones de nécrose des microcavitations ou des plages de gliose cicatricielle (invisible en échographie, mais visualisée par la résonance magnétique nucléaire). Dans d'autres cas, l'atteinte nécrotique de la substance blanche évolue vers une atrophie diffuse déterminant une dilatation des ventricules. Les séquelles telles que la diplégie spastique sont d'autant plus fréquentes que les lésions sont étendues. Des kystes de plus de 3 mm de diamètre, bilatéraux et localisés dans les régions pariéto-occipitales sont quasi constamment associés à des séquelles lourdes responsables d'un handicap moteur important empêchant l'acquisition de la marche à 2 ans<sup>[36,37]</sup>. Dans l'étude initiale, la leucomalacie était relevée en cas de leucomalacie périventriculaire bilatérale cavitaire.



**Figure 2 :** *Leucomalacie périventriculaire sévère (Imagerie par Résonance Magnétique)*

## **2.3 Données à 2 ans**

Le devenir à 2 ans d'âge civil de cette même cohorte constitue la deuxième partie de cette analyse comparative. Pour cette évaluation, seuls trois centres (dont Nantes) ont participé.

### **2.3.1 Centres 2 et 3**

#### **2.3.1.1 Centre 2**

Sans être organisé en réseau, un suivi spécifique des moins de 28 SA est mis en place dans ce centre hospitalier : les extrêmes prématurés sont revus à 4 mois ainsi qu'à 1, 2 et 3 ans d'âge corrigé. Ces consultations se déroulent en présence d'un médecin de réanimation et d'une psychomotricienne.

#### **2.3.1.2 Centre 3**

Tout prématuré de la région dont dépend ce centre est inclus dans un réseau de suivi. Les moins de 28 SA sont censés être systématiquement suivis au CHU. Lors des consultations de suivi, réalisées à 3, 6, 9, 12, 18 et 24 mois d'âge corrigé, le praticien utilise un questionnaire standardisé. Concernant l'évaluation neurodéveloppementale, un quotient de développement est habituellement systématiquement réalisé à 2 ans d'âge corrigé, par une psychologue spécialisée dans le suivi des prématurés. En raison de l'absence de psychologue durant la période étudiée, le test de Brunet-Lézine n'a pu être fait que pour quatre enfants.

Pour cette étude du devenir à 2 ans, le recueil des données a été fait rétrospectivement à partir des dossiers des enfants suivis au CHU ou, dans quelques cas (10/60), par contact téléphonique direct avec les parents, suivant un interrogatoire standardisé.

## **2.3.2 Nantes**

### **2.3.2.1 Recueil des données**

Les prématurés de notre cohorte, comme la majorité des prématurés nés dans la région Pays-de-Loire depuis début 2003, sont suivis dans le réseau « Grandir Ensemble ». Réseau d'aval d'un réseau régional de soins périnataux (appelé réseau « Naître Ensemble »), il a été mis en place à la suite des résultats de l'enquête Epipage. Cette étude menée dans neuf régions françaises a suivi pendant 5 ans les prématurés de moins de 32 SA nés en 1997 ; elle a mis en évidence un retard dans le diagnostic et donc un retard dans la prise en charge des troubles séquellaires de la grande prématurité. Le réseau « Grandir Ensemble » inclut, après accord des parents, les prématurés de 34 SA et moins, les nouveau-nés présentant un retard de croissance intra-utérin avec un poids de naissance inférieur à 2 000g, et les plus de 34 SA présentant une pathologie néonatale. Ce réseau de suivi a pour but de dépister et de prendre en charge précocement les incapacités de ces enfants à risque, pour en diminuer les conséquences<sup>[38]</sup>. Ce dépistage repose sur un suivi régulier, à une fréquence qui dépend du groupe dans lequel est inclus l'enfant. Ainsi, pour le groupe 1 dont dépendent les prématurés de notre cohorte et qui comprend les nouveaux-nés d'âge gestationnel inférieur ou égal à 32 SA, avec un poids de naissance de moins de 1 500g, ou ayant présenté une pathologie sévère en période néonatale, les consultations de développement ont lieu à terme, à 3, 6, 9, 12 et 18 mois d'âge corrigé, ainsi qu'à 2, 3, 4, et 5 ans d'âge civil.

Lors de ces consultations de suivi, réalisées par un pédiatre formé par le réseau et choisi par les parents, un examen neurologique approfondi est réalisé, et des éléments sont recueillis concernant les pathologies et le mode de vie de l'enfant. Toutes ces données sont consignées dans un dossier de consultation et enregistrées informatiquement dans un deuxième temps, permettant notamment une exploitation à des fins épidémiologiques. Le tableau IV récapitule les éléments recueillis lors de la consultation à 24 mois d'âge corrigé.

**Tableau IV : Données recueillies à 24 mois pour la cohorte nantaise**

<b>Données générales</b>	Sexe Age gestationnel Poids de naissance Age civil et âge corrigé lors de la consultation
<b>Interrogatoire</b>	Parents en couple Catégorie socioprofessionnelle et activité du père et de la mère Couverture Maladie Universelle (CMU) Trouble du sommeil Trouble de l'alimentation Maladie pulmonaire chronique Troubles digestifs chroniques Troubles de la réfraction Port de lunette Prise en charge en cours : kinésithérapeute, psychomotricien, psychologue, orthophoniste, orthoptiste Age de la station assise Age de la marche
<b>Examen physique</b>	Mensurations Station debout avec ou sans soutien Evaluation de la marche Examen neurologique Strabisme Trouble auditif
<b>Evaluation neuro-développementale</b>	Brunet - Lézine } → mise en évidence d'éventuelles difficultés d'ordre ASQ } moteur, cognitif, sensoriel, psychologique, ou du langage

### 2.3.2.2 Evaluation neuro-développementale

Lors de la consultation à 24 mois, l'examen clinique est complété par une évaluation neuro-développementale comprenant plusieurs tests.

#### \* L'ASQ

Le « Ages and Stages Questionnaire » est une série de dix-neuf questionnaires qui couvrent les âges de 4 à 60 mois. Chaque questionnaire est constitué de cinq domaines de développement, chacun comportant six questions, pour lesquelles les réponses possibles sont « oui » (10 points), « parfois » (5 points) et « pas encore » (0 point), soit une étendue possible de 0 à 60 points dans chaque domaine. Le test dure environ une heure et se base d'une part sur

la mémoire des parents concernant les capacités de leur enfant, et d'autre part sur l'observation de quelques exercices dont les instructions sont données par le test<sup>[39]</sup>.

L'ASQ à 24 mois est constitué de cinq dimensions : communication (COM), motricité globale (MOG), motricité fine (MOF), résolution de problèmes (REP), et aptitudes individuelles ou sociales (ASO). Des seuils ont été établis par les auteurs pour chaque dimension, correspondant à deux déviations standard en dessous de la moyenne : 36.5 pour COM, 36.0 pour MOG, 36.4 pour MOF, 32.9 pour RPR et 35.6 pour ASO<sup>[40]</sup>.

Différentes études ont montré que ce questionnaire rempli par les parents est une méthode valide, fiable et utile pour l'identification des enfants ayant un retard de développement<sup>[39,41]</sup>, avec comme autre avantage d'être peu coûteuse. La sensibilité de ce test est de 90%, sa spécificité de 77% et sa valeur prédictive négative, de 98 %. En revanche, sa valeur prédictive positive de 40% suggère de ne pas conclure trop rapidement à des difficultés de développement si le score est pathologique<sup>[41]</sup>.

Dans le cadre du Réseau « Grandir Ensemble », après une période de cotation systématique du QD, il a été ensuite convenu de commencer par l'ASQ pour évaluer l'enfant, puis de ne réaliser la mesure du Quotient de Développement par une neuro-psychologue, qu'en cas d'ASQ < 210, seuil considéré comme pathologique.

#### **\* Test de Brunet-Lézine<sup>[42]</sup>**

Ce premier outil français qui a permis une mesure du développement pour les enfants d'âge pré-scolaire (de 0 à 24 mois) a été élaboré en 1951, puis modifié à plusieurs reprises.

Elle comprend, pour chaque âge, un ensemble d'épreuves et une série de questions destinées aux parents, qui permettent le calcul d'un quotient de développement.

Le test est composé de quatre types d'épreuve évaluant quatre secteurs de développement : le développement postural et moteur (P) ; le langage (étude du langage dans ses fonctions de compréhension et communication) (L) ; la coordination oculomotrice (étude de la préhension et du comportement de l'enfant face à un objet) (C) ; et enfin la sociabilité (prise de conscience de soi, relation avec autrui, réactions mimiques et adaptation aux situations sociales) (S).

Pour chaque âge, le total des épreuves s'élève à dix mais le nombre d'épreuves dans chacun des quatre secteurs varie d'un âge à l'autre.

En cas d'échec aux épreuves correspondant à l'âge de l'enfant, on présente les épreuves correspondant aux âges inférieurs jusqu'à la réussite complète à un âge donné. Inversement, en cas de réussite, on présente les épreuves correspondant aux âges supérieurs, jusqu'à l'échec complet à un âge donné.

Le Quotient de Développement global permet d'estimer l'écart entre l'âge de développement (AD) défini par les différentes épreuves, et l'âge réel (AR). On le calcule ainsi :  $(AD/AR) \times 100$ . Pour permettre une description plus précise, le QD est détaillé en quotients partiels à partir des performances obtenues dans les quatre secteurs de développement.

Un résultat inférieur ou égal à 85 points est considéré comme pathologique tandis qu'un score supérieur à 85 est normal.

### **2.3.3 Classification des enfants à 24 mois**

#### **2.3.3.1 Données communes aux trois centres**

##### 2.3.3.1.1 Devenir neurologique

\* En cas d'anomalies motrices à 24 mois, l'enfant est classé selon la catégorisation neuromotrice d'Amiel-Tison<sup>[43]</sup> :

- IMOC (infirmité motrice d'origine cérébrale) qui correspond à la paralysie cérébrale motrice des Anglo-Saxons (*cerebral palsy*). Ce diagnostic est porté lorsque la marche indépendante n'est pas acquise à 2 ans (à l'exception de la plupart des enfants hémiplésiques qui marchent entre 18 et 24 mois, mais qui sont néanmoins classés dans cette catégorie). Ce syndrome est la conséquence d'une lésion cérébrale non progressive et définitive survenue sur un cerveau en voie de développement. Il associe des troubles de la posture et du mouvement<sup>[44]</sup>. Les différentes variétés cliniques de l'IMOC reposent d'une part sur la topographie du trouble neuro-moteur, et d'autre part sur la physiopathologie du trouble de la posture et du mouvement (tableau V).

**Tableau V : Variétés cliniques de l'IMOC**

<b>Topographiques</b>	Diplégie	Atteinte des 4 membres, en particulier les membres inférieurs
	Quadriplégie	Atteinte des 4 membres de façon comparable, ou avec prédominance des membres supérieurs
	Hémiplégie	Atteinte du membre supérieur et inférieur du même côté
<b>Symptomatiques</b>	Spastique	Hypertonie, réflexes ostéo-tendineux vifs et spasticité, témoins d'une atteinte pyramidale par lésion du motoneurone supérieur
	Dyskinétique	Rigidité et mouvements anormaux, témoins d'une atteinte extra-pyramidale par lésion des noyaux gris centraux
	Ataxique	Hypotonie, titubation, chute et dysmétrie témoins d'une lésion cérébelleuse

- IMOC mineure : spasticité distale d'un ou des deux triceps (stretch tonique), avec ou sans anomalie associée. La marche est acquise avant 2 ans malgré cette spasticité franche.
- Triade d'Amiel-Tison : stretch phasique uni ou bilatéral, déséquilibre du tonus passif du tronc et bourrelets des sutures squameuses. La présence de cette triade entraîne généralement une marche tardive mais cependant antérieure 18 mois.
- Signes isolés : de même nature, mais ne constituant pas une triade.

\* Une autre définition de l'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) est proposée par le réseau européen de surveillance des IMOC (SCPE, *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe*)<sup>[45]</sup>. Les enfants sont étiquetés IMOC spastique si ils présentent au moins deux des critères suivants : posture ou mouvement anormal, hypertonie, ou hyperréflexie. Les enfants présentant des mouvements anormaux sont classés IMOC dyskinétique, et ceux avec un manque de coordination sont classés IMOC ataxique. La classification proposée repose sur quatre catégories :

- groupe 1 : hémiplégie
- groupe 2 : IMOC spastique bilatérale, incluant diplégie et quadriplégie
- groupe 3 : IMOC ataxique
- groupe 4 : IMOC dyskinétique

#### 2.3.3.1.2 Croissance

Selon les courbes de croissance françaises de référence (de Sempé et Pédrón), un enfant de 2 ans eutrophe pèse 11,8 kg ( $\pm 1$  DS [10,6-13 kg]), mesure 85 cm ( $\pm 1$  DS [81-89 cm]) et a un périmètre crânien de 48,5 cm ( $\pm 1$  DS [46,5-50,5 cm]).

#### 2.3.3.2 Données spécifiques à Nantes

Par le biais du réseau « Grandir Ensemble », d'autres informations ont pu être recueillies pour Nantes.

\* Nous avons créé une variable « Echographie transfontanellaire anormale », incluant les cas d'hémorragie intra-ventriculaire, de leucomalacie périventriculaire, d'asymétrie ventriculaire ou d'hyperéchogénicité de la substance blanche, retrouvés en période néonatale.

\* Au terme de l'examen des 24 mois dans le cadre du réseau « Grandir Ensemble », l'enfant est classé dans l'une des cinq catégories suivantes :

- N, normal
- AG, anomalie génétique
- C, trouble du comportement
- I, intermédiaire : présence d'un trouble neurologique
- A, anormal : QD < 85, déficit sensoriel bilatéral, absence de marche à 2 ans.

\* Catégories socio-professionnelles : établies par l'INSEE, elles s'élèvent à huit : 1-agriculteurs ; 2-artisans, commerçants et chefs d'entreprise ; 3-cadres et professions intellectuelles supérieures ; 4-professions intermédiaires ; 5-employés ; 6-ouvriers ; 7-retraités ; 8-autres personnes sans activité professionnelle. Nous avons construit une variable « catégorie socio-professionnelle supérieure » regroupant les catégories 3 et 4.

## 2.4 Statistiques

Les variables qualitatives sont décrites avec des pourcentages. Les variables quantitatives sont décrites avec des moyennes et un écart-type.

Pour la comparaison, les tests sont effectués avec un seuil de décision de  $p < 0.05$ . Les pourcentages sont comparés avec la méthode du  $\chi^2$  ou le test de Fisher en cas de petits effectifs. Un odds ratio a été calculé avec un intervalle de confiance à 95%.

Les moyennes sont comparées par le test t de Student ou le test de Mann-Whitney pour comparer deux moyennes, ou une ANOVA ou le test de Kruskal-Wallis pour plus de deux moyennes. Pour cela, nous avons utilisé le logiciel EPIDATA Analysis.

Afin de comparer les trois centres, nous avons eu recours à une analyse par régression multivariée (SPSS 17.0), en prenant comme référence le centre 1 : des odds ratio sont présentés selon les critères qualitatifs ou quantitatifs en ajustant les critères entre eux (avec un intervalle de confiance à 95%). Trois plans d'analyse ont été utilisés : anamnèse périnatale, résultats néonataux immédiats (en dehors du décès), résultats à 2 ans (IMOC, IMOC mineure, aide spécialisée, poids, troubles du langage et QD).

### **3 RESULTATS**

#### **3.1 En période néonatale**

##### **3.1.1 Résultats généraux**

La première partie de l'étude totalisait 401 prématurés de moins de 28 SA nés dans quatre centres français de niveau III. Il n'existait pas de différence significative entre les centres en matière d'âge gestationnel moyen ( $26,0 \pm 1,1$  SA), de sexe (51,9% de garçons), de taux d'*inborn* (84,4%), d'administration de corticoïdes en anténatal (83,9%), de gémellité (29,1%) et de poids de naissance ( $847,1 \pm 174,7$  g). Selon la courbe de Usher, les poids de naissance des enfants du centre 3 variaient de  $-3,5$  DS à  $+2,5$  DS ; 8 nouveau-nés présentaient un retard de croissance intra-utérin, retard défini selon l'âge gestationnel par un poids de naissance inférieur à  $-2$  DS (9,4% ; IC [4,5-17,1%]). 12 nouveau-nés du centre 2 présentaient un retard de croissance intra-utérin (8,5%).

En revanche, on a pu observer des différences significatives dans les pratiques ventilatoires, que ce soit dans le recours à la ventilation mécanique, la durée de cette ventilation, l'administration de surfactant, la corticothérapie post-natale, ou encore le traitement médical ou chirurgical du canal artériel. La prise en charge nutritionnelle varie selon les centres, en terme de début d'alimentation, de reprise du poids de naissance et de délai pour atteindre une alimentation entérale complète. L'évaluation à court terme de ces différentes pratiques retrouvait des taux de dysplasie broncho-pulmonaire, d'hémorragie intra-ventriculaire de hauts grades, une mortalité durant l'hospitalisation et un retour à domicile variant de façon significative. La différence dans la survenue d'entérocolite ulcéro-nécrosante et de leucomalacie était, par contre, moins significative (tableau VI).

**Tableau VI : Evaluation des différentes pratiques et du devenir à court terme dans quatre centres de niveau III**

Centre	1 (n=78)	2 (n=141)	3 (n=85)	4 (n=97)	p
<b>Pratiques ventilatoires</b>					
Ventilation mécanique (%)	98.7	100.0	88.2	94.7	<0.001
Surfactant (%)	94.7	100.0	69.4	85.3	<0.001
Durée de ventilation (heure)	288	242	72	396	<0.001
Corticothérapie post-natale (%)	7.9	48.8	9.7	33.3	<0.001
Pneumothorax (%)	5.3	0.7	7.1	3.2	0.04
Hémorragie pulmonaire (%)	10.5	5.0	1.2	-	0.03
Oxygénodépendance à 36 semaines (%)	17.1	11.7	30.0	63.2	<0.001
Traitement médical CA persistant (%)	64.5	79.4	32.9	52.1	<0.001
Traitement chirurgical CA persistant (%)	17.1	24.3	3.7	8.5	<0.001
<b>Pratiques nutritionnelles</b>					
Début nutrition entérale (jours)	5	4	1	3	<0.001
Reprise PN (jours)	6	9	10.5	12	<0.001
Nutrition entérale complète (jours)	35	37	15	-	<0.001
Croissance à 30 jours (g/kg/jour)	13.4	13.7	10.8	-	<0.001
Poids à 36 SA (g) ( $\pm$ DS)	1977.3 (360.3)	2085.9 (323.5)	1944.3 (295.0)	-	0.03
Entérocolite ulcéro-nécrosante (%)	7.9	5.2	3.1	11.6	0.15
<b>Lésions neurologiques</b>					
Asymétrie ventriculaire (%)	7.9	4.3	53.8	-	<0.001
HIV 3-4 (%)	15.8	11.5	18.7	22.3	0.16
Leucomalacie (%)	2.6	2.9	1.3	4.9	0.59
Survie sans HIV 3-4 ou leucomalacie (%)	68.4	81.6	69.4	58.8	0.002
<b>Données générales</b>					
Grossesse gémellaire (%)	39.5	24.8	30.6	-	0.08
Bactériémie (%)	42.1	13.2	27.5	-	<0.001
Décès (%)	29.0	14.9	29.4	35.1	0.003
Age moyen du retour à domicile (SA)	38.4	38.1	39.7	-	<0.05

Abréviations : CA, canal artériel ; PN, poids de naissance ; SA, semaine d'aménorrhée ; DS, déviation standard ; HIV, hémorragie intra-ventriculaire.

### 3.1.2 Cohorte nantaise

Lorsque les informations ont été rassemblées il y a deux ans, 21 prématurés présentant pourtant tous les critères d'inclusion ont échappé au recensement ; ils ont donc été inclus a posteriori dans l'étude de suivi. Le tableau VII récapitule les principales données néonatales de ces deux cohortes. Ces deux populations diffèrent de façon significative sur le taux de mortalité, nettement plus important dans le groupe inclus initialement, ainsi que sur la survenue d'une bactériémie nosocomiale, le traitement chirurgical du canal artériel persistant et le taux de leucomalacie périventriculaire, ces trois événements survenant plus fréquemment dans la population ajoutée à l'étude dans un second temps. Par ailleurs, la population non incluse a atteint plus tardivement le stade d'une nutrition entérale complète.

**Tableau VII : Comparaison des enfants inclus et non inclus au sein de la cohorte nantaise dans l'étude de 2007**

	<b>inclus</b> n = 78	<b>non inclus</b> n = 21	<b>p</b>
Age gestationnel (SA) ( $\pm DS$ )	26,1 $\pm$ 1	26 $\pm$ 1	0.68
Corticothérapie anténatale (%)	63 (80,8%)	13 (61,9%)	0.07
Gémellité (%)	30 (38,5%)	10 (47,6%)	0.45
Sexe (% garçon)	43 (55,1%)	8 (38,1%)	0.17
Inborn (%)	66 (84,6%)	19 (90,5%)	0.49
Poids de naissance (gramme) ( $\pm DS$ )	838 $\pm$ 176	828 $\pm$ 110	0.80
Surfactant (%)	74 (94,9%)	20 (95,2%)	0.95
Durée de ventilation (heure) ( $\pm DS$ )	452 $\pm$ 416	542 $\pm$ 459	0.39
NO pour HTAP (%)	10 (12,8%)	3 (14,3%)	0.86
Pneumothorax (%)	4 (5,1%)	0 (0%)	0.29
Hémorragie pulmonaire (%)	8 (10,3%)	1 (4,8%)	0.44
Corticothérapie postnatale (%)	22 (28,2%)	7 (33,3%)	0.65
Oxygénodépendance à 36 SA (%)	13 (16,7%)	6 / 19 (31,6%)	0.14
Traitement chirurgical du CA (%)	14 (17,9%)	8 (38,1%)	<b>0.05</b>
Nutrition Entérale complète* (jour) ( $\pm DS$ )	39,5 $\pm$ 20	52 $\pm$ 21	<b>0.02</b>
Entérocolite ulcéro-nécrosante (%)	6 (7,7%)	0 (0%)	0.19
Bactériémie nosocomiale (%)	32 (41%)	15 (71,4%)	<b>0.01</b>
Hémorragie intra-ventriculaire (%)	23 (29,5%)	2 (9,5%)	0.06
Leucomalacie périventriculaire (%)	1 (1,3%)	2 (9,5%)	<b>0.05</b>
Durée d'hospitalisation* (jour) ( $\pm DS$ )	82 $\pm$ 25	92 $\pm$ 21	0.12
Décès (%)	24 (30,8%)	1 (4,8%)	<b>0.01</b>

Abréviations : DS, déviation standard ; NO, monoxyde d'azote ; HTAP, hypertension artérielle pulmonaire ; SA, semaine d'aménorrhée ; CA, canal artériel.

\* la moyenne n'intègre pas les enfants décédés. N = 54 pour les inclus et N = 20 pour les non inclus.

## 3.2 Evaluation à 2 ans d'âge corrigé

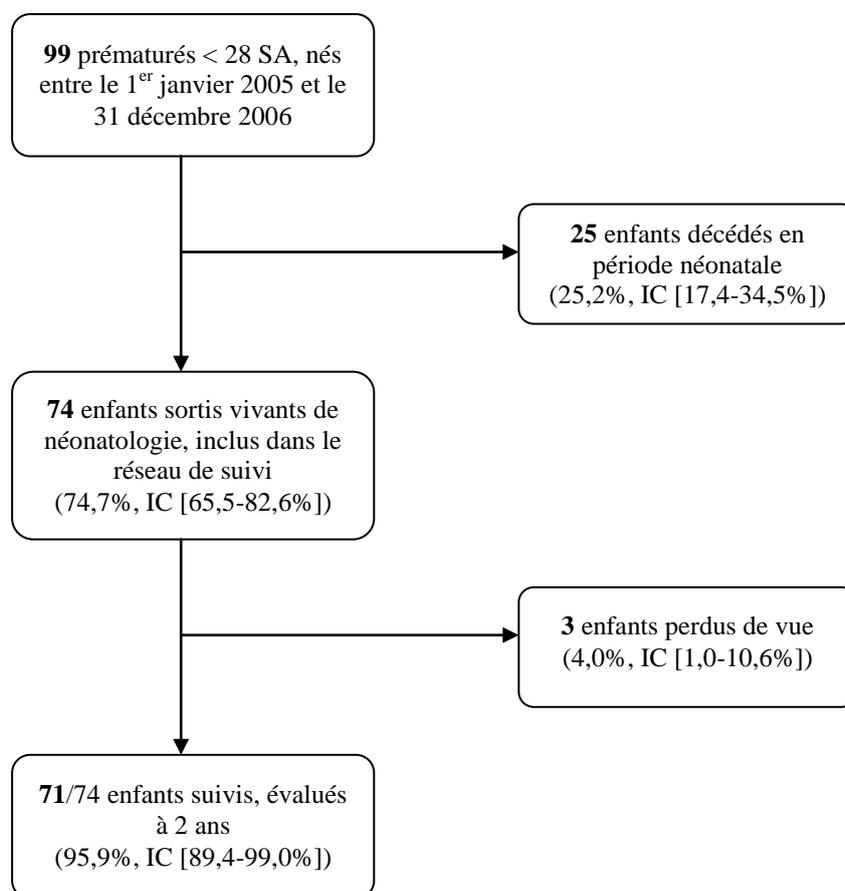
### 3.2.1 Cohorte nantaise

#### 3.2.1.1 Description de la population

Parmi les 74 enfants sortis vivants des services de néonatalogie, 3 ont quitté le réseau de suivi « Grandir Ensemble » au cours des deux premières années, en raison de déménagement en dehors de la région Pays-de-Loire (deux enfants) ou de refus secondaire (un enfant). Nous ne disposons par ailleurs que d'éléments partiels de l'évaluation à 24 mois d'âge corrigé pour 6 autres de ces enfants (8,1%), qui ont un suivi irrégulier dans le cadre du réseau.

La figure 3 résume le recrutement de notre population d'étude nantaise.

**Figure 3 :** *Profil de la cohorte nantaise*



Concernant l'environnement social des enfants de notre cohorte, 17,4% d'entre eux disposent de la CMU ; 62% sont d'un milieu socioprofessionnel peu favorisé ; et enfin, 19% ont des parents qui ne vivent pas en couple.

Pour cet examen de suivi à 24 mois, les enfants ont été vus entre 21 et 27 mois d'âge corrigé, avec une moyenne à 24,7 mois.

Sur les 63 mentions de poids dont nous disposons, 24 (36,9%) sont inférieures à -1 DS (dont 5 sont inférieures au 3<sup>ème</sup> percentile soit 7,1%), 6 sont supérieures à +1 DS (9,2%) et 35 donc, soit une bonne moitié (53,8%), sont comprises entre les 25<sup>ème</sup> et 75<sup>ème</sup> percentiles. La majorité des enfants présente une bonne croissance de rattrapage : seuls 5/14 enfants présentant initialement un retard de croissance intra-utérin <-2 DS, restent avec un retard de croissance post-natal (35,7%).

### **3.2.1.2 Données de l'examen clinique**

Dans la cohorte nantaise, l'examen clinique neurologique est anormal chez 75 % des anciens prématurés nés à 24 SA, 55,6 % des anciens 25 SA, 18,2 % des 26 SA et 21,2 % des 27 SA. L'amélioration est significative entre les < 26 SA et les ≥ 26 SA (p = 0,003).

Pour l'un des 2 enfants présentant une IMOC, ancien prématuré de 26 SA, l'échographie en période néonatale était normale. L'autre enfant, ancien 25+2 SA, présentait une hémorragie intraventriculaire. Inversement, sur les 19 enfants présentant des images échographiques anormales en période néonatale, seuls 8 ont un examen neurologique anormal à 2 ans (42,1% ; [21,8-64,6%]), dont 1 avec une IMOC, 1 avec une IMOC mineure, 1 avec une triade d'Amiel-Tison, 3 avec des éléments isolés de la triade, et 2 avec des signes neurologiques autres.

Les 4 anciens 24 SA sortis vivants des services de néonatalogie présentent des difficultés motrices (100%), 2 des difficultés cognitives (50%) et 1 des difficultés psychologiques (25%). Ils ont marché en moyenne à 20 mois (par rapport à 15 mois chez les plus de 24 SA ; p = 0,004). Tandis que 2 de ces enfants ont des troubles visuels (50%), aucun n'a de troubles auditifs. 2 présentent également des problèmes pulmonaires chroniques.

Concernant l'évaluation neuro-développementale, l'analyse univariée montre que seule la catégorie socio-professionnelle a un lien significatif avec l'ASQ : ainsi, on observe dans notre population un ASQ moyen diminué en cas de catégorie socio-professionnelle plus défavorisée (206 ± 49 par rapport à 240 ± 40, p = 0,005) (tableau VIII).

Au terme de cet examen à 2 ans, 45/71 enfants ont été classés dans la catégorie Normale (64,3%), 13 dans la catégorie Intermédiaire (18,6%) et 12 dans la catégorie Anormale (17,1%). Au sein de chaque classe d'âge gestationnel, il apparaît que les 4 anciens prématurés nés à 24 SA et sortis vivants sont classés soit A (1), soit I (3). Il n'y a donc dans notre cohorte, aucun ancien 24 SA indemne de séquelles de prématurité. Les 11 anciens 25 SA sont soit A (4), soit I (4), soit N (3), ce qui signifie que seuls 27,3% des anciens 25 SA sont indemnes de séquelles. Les 22 anciens 26 SA sont répartis ainsi : 4 dans la catégorie A, 2 dans la catégorie I et 16 dans la catégorie N, soit 72,7% indemnes de séquelles. Enfin, les 33 anciens 27 SA sont classés ainsi : 3 dans la catégorie A, 4 dans la catégorie I et 26 dans la catégorie N, soit 78,8% indemnes de séquelles. La différence de survie sans séquelles observée entre les classes d'âge gestationnel est très significative ( $p < 0,001$ ).

En fonction des difficultés rencontrées par l'enfant, un accompagnement est proposé. Ainsi, 24 enfants bénéficient d'aides spécialisées, telles que kinésithérapie (22,2% du total de la cohorte), orthophonie (1,4%), psychomotricité (11,1%), psychologie (4,2%), orthoptie (5,6%).

Ces données sont récapitulées dans le tableau IX (en page suivante).

**Tableau VIII : Facteurs de risque d'ASQ pathologique (<210) (n = 20)**

Variables	OR brut	IC [95%]	p
Grossesse gémellaire	0,96	[0,33-2,8]	0,93
Age gestationnel < 26 SA	1,9	[0,51-7,4]	0,32
Sexe masculin	1,4	[0,48-4,1]	0,52
Corticothérapie postnatale	2,0	[0,65-6,0]	0,22
Oxygénodépendance à 36 SA	2,3	[0,67-7,6]	0,18
ETF anormale en période néonatale	1,5	[0,46-4,6]	0,51
CSP défavorisée	3,9	[1,2-12,9]	<b>0,018</b>
Périmètre crânien à 2 ans < - 2 DS (cm)	2,6	[0,47-14,6]	0,26
Retard de croissance post-natal	2,4	[0,62-9,5]	0,20

Abréviations : OR, odds ratio ; IC, intervalle de confiance ; SA, semaine d'aménorrhée ; ETF, échographie transfontanellaire ; CSP, catégorie socioprofessionnelle ; DS, déviation standard

**Tableau IX : Caractéristiques de la cohorte nantaise à 2 ans**

<b>Caractéristiques</b>	<b>N = 71</b>	<b>±DS ou (%)</b>
<b>Mensurations</b>		
Poids ( kg) (n=63)	11,4	± 1,8
Taille ( cm) (n=62)	84,8	± 6,2
Périmètre crânien (cm) (n=62)	47,8	± 2,1
<b>Pathologies chroniques</b>		
Trouble du sommeil (n=61)	12	(19,7%)
Trouble de l'alimentation (n=61)	8	(13,1%)
Pathologie respiratoire chronique	5	(7,0%)
Déficit auditif	1	(1,4%)
Cécité	1	(1,4%)
<b>Examen neurologique</b>		
Age de la station assise (mois)	8,5	± 1,2
Age de la marche (mois)	15,7	± 3,11
Examen neurologique anormal	19	(26,8%)
IMOC	2	(2,8%)
IMOC mineure	2	(2,8%)
Triade d'Amiel-Tison	1	(1,4%)
Elément isolé de la triade	5	(7,0%)
Difficultés motrices	16	(22,5%)
<b>Evaluation neurodéveloppementale</b>		
ASQ (n=61)	216	± 60
ASQ < 210 (n=61)	20	(32,8%)
Quotient de développement (n=29)	92	± 12
Quotient de développement < 85 (n=29)	8	(27,6%)
Difficultés cognitives	19	(26,8%)
Difficultés psychologiques	12	(16,9%)
Difficultés de langage	25	(35,2%)
Aide spécialisée	24	(33,8%)

Abréviations : IMOC, infirmité motrice d'origine cérébrale ; ASQ, *Age and Stage Questionnaire* ; DS, déviation standard.

### 3.2.2 Comparaison des trois cohortes

Respectivement 74, 121 et 60 prématurés de moins de 28 SA sont sortis vivants des services de néonatalogie des centres 1, 2 et 3. Lors de l'évaluation à 24 mois, alors que pour les centres 1 et 3 le nombre d'enfants ayant quitté le suivi est peu élevé (respectivement 4,0% et 6,7% du total), le pourcentage de perdus de vue s'élève significativement à 24% pour le centre 2 ( $p = 0,048$ ) (figure 4). Le tableau X reprend les caractéristiques des trois cohortes à l'âge de 2 ans. En analyse univariée, il ressort que les enfants du centre 2 ont un poids à 24 mois significativement plus important que ceux des centres 1 et 3, et qu'ils ont tendance à être plus grands ; en revanche il n'y a pas de différence nette entre les centres en ce qui concerne le périmètre crânien et le nombre d'enfants qui gardent un retard de croissance. L'analyse univariée montre également que les enfants de la cohorte n°3 ont acquis la station assise et la marche autonome nettement plus rapidement que ceux des deux autres centres. Concernant le Quotient de Développement moyen, les taux d'IMOC, les taux de difficultés de langage et de difficultés cognitives, on n'observe pas de différence entre les trois centres. En revanche, le taux d'aides spécialisées est très nettement supérieur dans le centre 3, par rapport aux deux autres centres, sans qu'il n'y ait de différence significative entre ces deux derniers.

**Figure 4 :** *Perdus de vue au sein des trois cohortes*



**Tableau X : Analyse univariée des caractéristiques à 2 ans des trois cohortes**

Suivi à 2 ans	Centre 1 n = 71	Centre 2 n = 92	Centre 3 n = 56	p
Age gestationnel (SA) ( $\pm DS$ )	26,2 $\pm$ 0,8	26,0 $\pm$ 1	26,1 $\pm$ 0,8	0.36
Poids de naissance (g) ( $\pm DS$ )	848 $\pm$ 156	867 $\pm$ 185	906 $\pm$ 145	0.13
Poids à 2 ans (kg) ( $\pm DS$ )	11,0 $\pm$ 1,9	11,8 $\pm$ 1,9	11,0 $\pm$ 1,6	<b>0.007</b>
Retard de croissance < - 2 DS	5 (7,0%)	4 (4,3%)	4 (7,1%)	0.69
Taille à 2 ans (cm) ( $\pm DS$ )	84,8 $\pm$ 6,2	86,6 $\pm$ 3,7	85,2 $\pm$ 4,8	<b>0.02</b>
PC à 2 ans (cm) ( $\pm DS$ )	47,8 $\pm$ 2,1	47,6 $\pm$ 5,3	48,3 $\pm$ 1,5	0.32
Age station assise (mois) ( $\pm DS$ )	N = 65 8,5 $\pm$ 1,2	N = 16 8,6 $\pm$ 2	7,5 $\pm$ 1,2	<b>0.001</b>
Age de la marche (mois) ( $\pm DS$ )	N = 63 15,7 $\pm$ 3,1	N = 59 15,1 $\pm$ 3,6	N = 55 14,3 $\pm$ 2,3	0.09
IMOC	2 (2,8%)	3 (3,3%)	1 (1,8%)	NA
Quotient de développement	N=29 92 $\pm$ 12	N=66 86 $\pm$ 27	N = 4 97,7 $\pm$ 1	0.54
Difficultés de langage	25 (35,2%)	-	26 (46,4%)	0.22
Difficultés cognitives	19 (26,8%)	18 (19,6%)	-	0.26
Aide spécialisée	24 (33,8%)	21 (22,8%)	30 (53,6%)	<b>0.001</b>

Abréviations : SA, semaine d'aménorrhée ; DS, déviation standard ; PC, périmètre crânien ; IMOC, infirmité motrice d'origine cérébrale ; NA, non applicable (effectifs calculés trop faibles)

### 3.2.3 Analyse multivariée

Après ajustement, les caractéristiques anamnestiques, néonatales et à 2 ans des centres 2 et 3 ont été comparées à celles du centre 1 (tableau XI).

#### 3.2.3.1 Comparaison des centres 1 et 2

La régression logistique met en évidence une durée de ventilation significativement plus longue dans le centre 1 que dans le centre 2, ainsi qu'une plus grande fréquence des

bactériémies nosocomiales. Inversement, elle retrouve un recours à la corticothérapie post-natale systémique et un traitement chirurgical plus fréquents dans le centre 2 que dans le centre 1. Enfin, après ajustement avec des variables néonatales, il est mis en évidence à 2 ans des enfants de poids significativement plus important dans le centre 2 que dans le centre 1. En revanche, il n'y a pas de différence significative en terme de nombre d'IMOC, de recours à une aide spécialisée ou de quotient de développement entre les deux centres.

Par ailleurs, nous avons recherché quels pouvaient être les facteurs de risque néonataux de survenue d'une IMOC dans le centre 2 par rapport au centre 1. La régression logistique retrouve un lien significatif entre IMOC et ventilation mécanique ( $p < 0,001$ ), ainsi qu'entre IMOC et bactériémie nosocomiale ( $p < 0,001$ ), IMOC et corticothérapie systémique post-natale ( $p < 0,001$ ), et IMOC et traitement chirurgical du canal artériel ( $p = 0,024$ ).

### **3.2.3.2 Comparaison des centres 1 et 3**

La régression logistique ne met pas en évidence de différence significative entre les deux centres concernant leurs pratiques, tout au plus une tendance à une durée moindre de ventilation mécanique et un moindre recours au traitement chirurgical du canal artériel dans le centre 3 par rapport au centre 1. Une nette différence apparaît par contre sur les caractéristiques néonatales : on observe plus de prématurés de moins de 26 SA dans le centre 3 que dans le centre 1, et moins de grossesse gémellaire ; et sur les complications en période néonatale : le centre 1 présente un nombre plus important de bactériémies nosocomiales que le centre 3, tandis que ce dernier présente un nombre nettement plus important d'asymétrie ventriculaire.

Enfin, après ajustement sur les variables néonatales, il apparaît à 2 ans une proportion significativement plus importante d'IMOC mineure dans le centre 3 que dans le centre 1, et une tendance à un recours plus important aux aides spécialisées dans ce même centre, sans différence sur le nombre d'IMOC, de troubles du langage et le quotient de développement.

Par ailleurs, nous avons recherché quels pouvaient être les facteurs de risque néonataux de survenue d'une IMOC dans le centre 3 par rapport au centre 1. La régression logistique retrouve un lien significatif entre IMOC et âge gestationnel  $< 26$  SA (OR = 7,3,  $p = 0,006$ ), ainsi qu'entre IMOC et naissance *outborn* (OR = 0,139,  $p = 0,022$ ).

**Tableau XI : Analyse multivariée entre les 3 centres pour l'anamnèse, les résultats néonataux et les résultats à 2 ans**

Variable	OR			OR		
	Centre 2/ Centre 1	[IC 95%]	p	Centre 3/ Centre 1	[IC 95%]	p
<b>Anamnèse*</b>						
Durée de ventilation mécanique (heure)	0,88	[0,85-0,92]	<b>0,001</b>	0,96	[0,92-1,0]	0,06
Age gestationnel < 26 SA	1,9	[0,72-5,0]	0,19	3,5	[1,2-10,5]	<b>0,022</b>
Grossesse gémellaire	0,16	[0,08-0,35]	<b>0,001</b>	0,33	[0,14-0,75]	<b>0,008</b>
Naissance <i>outborn</i>	0,98	[0,38-2,5]	0,98	0,28	[0,07-1,1]	0,08
Corticothérapie postnatale systémique	2,1	[6,3-71,4]	<b>0,001</b>	0,62	[0,16-2,4]	0,49
Chirurgie du canal artériel	2,8	[1,1-7,5]	<b>0,03</b>	0,26	[0,06-1,1]	0,07
<b>Résultats néonataux*</b>						
Bactériémie nosocomiale	0,11	[0,05-0,24]	<b>0,001</b>	0,18	[0,07-0,47]	<b>0,001</b>
Hémorragie intra-ventriculaire	2,1	[0,89-5,1]	0,09	1,2	[0,41-3,5]	0,75
Asymétrie ventriculaire	0,42	[0,12-1,5]	0,18	18,2	[6,5-50]	<b>0,001</b>
Oxygène-dépendance à 36 SA	0,55	[0,22-1,4]	0,20	2,0	[0,75-5,5]	0,16
<b>Résultats à 2 ans**</b>						
Poids (kg)	1,3	[1,1-1,7]	<b>0,017</b>	0,96	[0,71-1,3]	0,79
IMOC	0,24	[0,02- 2,2]	0,21	0,50	[0,03-9,2]	0,64
IMOC mineure	-	-	-	16,3	[1,9-138,2]	<b>0,01</b>
Aide spécialisée	0,66	[0,24-1,8]	0,40	2,8	[0,95-8,5]	0,06
Troubles du langage	-	-	-	1,42	[0,42-4,8]	0,57
Quotient de développement	0,98	[0,96-1,0]	0,28	0,98	[0,91-1,1]	0,66

Abréviations : OR, odds ratio ; IC, intervalle de confiance ; SA, semaine d'aménorrhée ; IMOC, infirmité motrice d'origine cérébrale.

\* Critères ajustés entre eux

\*\* Critères ajustés sur les variables suivantes : durée totale de ventilation mécanique, âge gestationnel, bactériémie, asymétrie ventriculaire, grossesse gémellaire, corticothérapie post-natale systémique, chirurgie du canal artériel, naissance *inborn/outborn*

## 4 DISCUSSION

Notre étude avait pour objectif de comparer le devenir à 2 ans d'une cohorte d'anciens extrêmes prématurés de trois centres français de niveau III, pour lesquels un premier travail en période néonatale avait mis en évidence une différence significative dans les pratiques de prise en charge initiale et dans le devenir au cours de l'hospitalisation.

En analyse univariée, notre étude ne retrouve pas entre les centres de différence significative à 2 ans, en dehors de la croissance des enfants, de l'âge de la station assise et du recours à une aide spécialisée. Cependant, les différents centres n'utilisent pas les mêmes classifications, comme par exemple pour l'infirmité motrice d'origine cérébrale, ce qui rend la comparaison difficile. Les tests utilisés pour l'évaluation du développement neuro-psychologique diffèrent également d'un centre à l'autre ; ainsi le centre 2 utilise de façon courante le quotient de développement (QD), le centre 3 ne faisait pas d'évaluation neurodéveloppementale au moment de l'étude et le centre 1 pratiquait à cette même période l'ASQ en premier recours et ne réalisait le QD, plus objectif, qu'en cas d'ASQ pathologique. Pour ce type relativement fréquent (aux alentours de 30% en 1997, selon Epipage<sup>[10]</sup>) de séquelle de la prématurité, nous ne disposons donc d'aucune base commune permettant de comparer les trois centres. En revanche, les enfants suivis au sein d'un réseau bénéficient plus souvent d'une aide spécialisée. L'intervention post-hospitalière semble importante dans la prévention des conséquences de la prématurité, notamment les troubles du comportement et le développement cognitif, mais il n'existe pas en France de consensus quant aux politiques de prise en charge précoce, et la délicate question des moyens de chaque centre vient s'ajouter à cette problématique.

En analyse multivariée, la comparaison du devenir des enfants au sein des différents centres ne retrouve pas de différence significative en terme d'IMOC, de difficultés de langage ou de QD. Cependant, l'étude présente met en lumière un lien entre le devenir de ces enfants à 2 ans et certaines pratiques néonatales telles que la durée de ventilation mécanique, le recours à une corticothérapie post natale systémique et le traitement chirurgical du canal artériel. Par ailleurs, pour des pratiques semblables et une durée de ventilation équivalente entre le centre 1 et 2, par exemple, il existe une augmentation du risque d'IMOC dans un des deux centres.

Mais avant de conclure à un effet centre, il nous manque une information primordiale : l'étiologie de la prématurité. En effet, le pronostic des enfants nés grands prématurés est la résultante d'évènements débutant dès avant la période néonatale et même quelquefois dès la conception. Par exemple, la rupture prématurée des membranes et l'inflammation anténatale qu'elle occasionne a été reliée à un risque accru de lésions neurologiques<sup>[6]</sup> : de même, dans l'étude Epipage<sup>[60]</sup>, le tabagisme maternel est associé à une augmentation du risque de rupture des membranes. De la même façon, l'origine ethnique des enfants, pouvant avoir une influence sur leur devenir, n'a pas ici été prise en compte.

Ce travail a été l'occasion de décrire la population des extrêmes prématurés pris en charge à Nantes. Les enfants de notre cohorte sont inclus dans le réseau « Grandir Ensemble » qui est un réseau de dépistage. Si un handicap sévère est mis en évidence, les enfants quittent le réseau pour ne pas multiplier les consultations. Le relais est alors pris par des structures telles que le CAMSP (Centre d'Action Médico-Sociale Précoce). En exploitant les courriers envoyés par ces établissements, nous avons pu recueillir des données concernant leur développement psychomoteur, mais il nous manque néanmoins de nombreuses informations sur le devenir de ces enfants les plus atteints. Dans cette cohorte de 71 enfants sortis vivants des services de néonatalogie et suivis dans le cadre du réseau, 23,5% présentent à 2 ans des difficultés motrices et 35% des difficultés de développement (mises en évidence par un ASQ < 210). Au sein de la cohorte nantaise initiale, 9 prématurés sont nés à 24 SA ; parmi les 4 survivants (44,4%), 3 présentaient une hémorragie intra-ventriculaire (de grade non connu) en période néonatale. A 2 ans, aucun de ces 4 enfants n'est indemne de séquelles, tant sur le plan moteur (100%), que sur les plans cognitif (50%), psychologique (25%), du langage (25%), visuel (50%) ou encore pulmonaire (50%).

Les progrès accomplis ces 30 dernières années ont permis la prise en charge d'enfants qui n'auraient pas survécu auparavant. Le pronostic de ces enfants dépend de l'âge gestationnel mais il est aussi le reflet de décisions de réanimer ou non, prises quelquefois en anténatal et faisant l'objet de nombreuses discussions éthiques. Malheureusement sur la période que couvre l'étude, nous ne disposons pas de données sur la mortalité en maternité à ces termes très précoces.

La prise en charge des extrêmes prématurés pose de multiples questions et de nombreuses données restent à valider. En particulier, la morbidité pulmonaire est une complication majeure à laquelle sont exposés les nouveau-nés prématurés. Elle résulte de l'immaturité

pulmonaire dont la prise en charge est périnatale. Celle-ci comprend la corticothérapie anténatale, le surfactant, l'assistance respiratoire et la corticothérapie postnatale. Ces traitements ont été largement évalués, avec un niveau de preuve élevé, mais plusieurs points restent à éclaircir telles que l'intubation systématique vs la ventilation non invasive (CPAP nasale) en salle de naissance, l'utilisation du surfactant en prophylactique ou en curatif, ou encore la stratégie de ventilation mécanique la plus adaptée.

La dernière revue Cochrane de 2005 conclut que l'efficacité d'une CPAP nasale, en prévention de problèmes respiratoires nécessitant une ventilation mécanique, n'est pas prouvée chez les très grands prématurés<sup>[46]</sup>. Cependant, des études ont montré depuis des résultats prometteurs en faveur de la prise en charge par la CPAP nasale (dont le niveau de pression optimal reste néanmoins à définir) en salle de naissance par rapport à l'intubation systématique : une diminution du nombre d'enfants ventilés et une durée de ventilation plus courte. Par contre, aucune différence n'apparaît en matière de mortalité et de taux de dysplasie broncho-pulmonaire<sup>[47,48]</sup>.

Concernant le surfactant, la dernière revue Cochrane sur le sujet démontre une supériorité du surfactant naturel sur le surfactant synthétique<sup>[16]</sup>. Il a été également montré que son administration en prophylactique ou en curatif précoce diminue le recours à la ventilation mécanique et la survenue de pneumothorax et de dysplasie bronchopulmonaire, par rapport à l'utilisation de surfactant en curatif tardif<sup>[17,18,49]</sup>. En revanche, il n'existe pas de recommandation quant à l'utilisation de surfactant prophylactique par rapport au curatif précoce.

Enfin, une autre question reste en suspens concernant le mode ventilatoire. A l'heure actuelle, la meilleure stratégie de ventilation des extrêmes prématurés repose sur une pression expiratoire positive (PEEP) qui maintient la capacité résiduelle fonctionnelle, et un volume courant (Vt) optimal, d'environ 5ml/kg, qui évite le volotraumatisme (favorisant la survenue de l'inflammation et de la dysplasie bronchopulmonaire)<sup>[50]</sup>. Les modes ventilatoires avec contrôle de volume semblent préférables à la ventilation en pression contrôlée, si l'on compare les taux de pneumothorax, de complications neurologiques (hémorragie intraventriculaire grade 3-4) et la durée de ventilation mécanique. Aucune différence néanmoins n'apparaît en matière de mortalité ou dans la survenue de DBP<sup>[19]</sup>. La ventilation à haute fréquence (HFV) n'a pas fait ses preuves en ventilation initiale du prématuré<sup>[20,51,52]</sup>. La CPAP, dont les niveaux de pression restent à définir, est efficace en relais de l'extubation pour éviter les réintubations et les apnées<sup>[21]</sup>. Le recours aux corticoïdes en post-natal doit être restreint aux enfants qui ne peuvent être sevrés de leur ventilation mécanique après le 14<sup>ème</sup>

jour de vie<sup>[22,23]</sup>, en raison de possibles séquelles neurologiques à long terme. Bien que le taux apparaisse plus important avec la dexaméthasone qu'avec l'hydrocortisone<sup>[53]</sup>, il n'y a actuellement pas de recommandations sur la molécule à utiliser.

Concernant la prise en charge nutritionnelle, l'objectif principal est de diminuer la fréquence du retard de croissance post-natal, qui pourrait avoir des conséquences défavorables sur le développement neuro-cognitif<sup>[54,55]</sup>. Cette prise en charge associe une nutrition parentérale débutée dès le premier jour et augmentée rapidement de façon à atteindre les apports nutritionnels recommandés, et une alimentation entérale précoce. Cela doit permettre une prise de poids moyenne de 14 à 20 g/kg/j pendant le séjour en néonatalogie.

Il n'existe pas de recommandation sur le rythme d'augmentation de l'alimentation entérale<sup>[24]</sup>. Débutée dès le deuxième jour de vie, à visée initialement trophique avec du lait maternel, elle permet de favoriser la maturation du tube digestif sans augmenter le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante, et d'atteindre par la suite plus rapidement une nutrition entérale complète<sup>[25]</sup> ; cela permet ainsi de diminuer les risques infectieux et thrombotiques liés au cathéter, les complications d'une nutrition parentérale prolongée, les durées d'hospitalisation, tout en améliorant la croissance des prématurés<sup>[26]</sup>. Il n'existe pas de consensus entre une alimentation en continu et une alimentation en bolus<sup>[27]</sup>. Le lait maternel reste le lait de référence pour la nutrition des nouveau-nés prématurés<sup>[56]</sup>, car il est mieux toléré que les formules pour prématurés, diminuant l'incidence des entérocolites ulcéro-nécrosantes et des infections, et raccourcissant les durées d'hospitalisation<sup>[57]</sup>. Son enrichissement est conseillé afin d'atteindre les apports nutritionnels recommandés<sup>[58]</sup>. En l'absence d'allaitement maternel, le lait de lactarium est également préférable au lait pour prématuré, bien que la pasteurisation en modifie les propriétés biologiques et nutritionnelles<sup>[59]</sup>.

Les résultats de notre étude plaident pour la constitution d'une base de données commune nationale, qui faciliterait les études de type benchmarking entre les différents centres hospitaliers français. Le benchmarking est une stratégie empruntée au monde des affaires, par laquelle les pratiques des unités les plus performantes sont identifiées, analysées, adoptées et adaptées dans le but d'augmenter les performances des autres unités. Transposé au milieu médical, il consiste à comparer pour un établissement donné, les pratiques locales aux standards idéaux de soins. Il confronte les normes de qualité de soin à la réalité des soins au sein de cet établissement. Cela permet d'évaluer et de réfléchir aux procédés qui sont à la base de différences observées entre les unités. Cependant, ce procédé a des limites : il peut être

coûteux en terme de temps et d'argent, et il devrait être utilisé uniquement dans les domaines où la preuve scientifique est difficile à établir par le biais de méthodes traditionnelles, telles que les essais contrôlés randomisés. La néonatalogie étant une spécialité marquée par un renouvellement rapide des connaissances et des pratiques, il est souvent difficile d'y mener des essais randomisés<sup>[61]</sup>. Un exemple notable du benchmarking en néonatalogie est le *Neonatal Intensive Care Quality Improvement Collaborative Year 2000* (NIC/Q 2000), qui a été établi dans le cadre du réseau *Vermont Oxford Network*, pour utiliser des connaissances puisées dans une collaboration multidisciplinaire, développer des consensus à partir de « pratiques potentiellement meilleures » basées sur des preuves, et établir des habitudes durables d'amélioration<sup>[62,63]</sup>.

Cependant, il est difficile d'inviter au changement si les pratiques courantes ne sont pas connues. L'auto-évaluation est donc l'étape première et capitale dans tout effort d'amélioration de la qualité. La mise en place des réseaux de suivi est un des outils d'évaluation à plus ou moins long terme des pratiques initiales. Ce système de suivi organisé permet aussi de diminuer le nombre de perdus de vue, comme en témoignent les exemples des centres 1 et 3 par rapport au centre 2.

## 5 CONCLUSION

L'étude comparative de trois centres français de niveau III a mis en évidence une différence nette entre les pratiques de prise en charge initiale et le devenir en période néonatale des nouveau-nés de moins de 28 SA. L'évaluation à 2 ans de la cohorte n'aboutit en revanche pas à une différence notable en termes d'IMOC et de troubles neuropsychiques. Une prochaine étape pourrait consister à refaire un point à l'âge scolaire. C'est en effet à cette période que se démasquent de nombreux troubles neuro-cognitifs, retentissant sur l'adaptation et la réussite scolaires.

Enfin, une fois harmonisées les bases de données entre les nombreux centres français, des études de type benchmarking pourront être développées, permettant de trouver des consensus pour la prise en charge des extrêmes prématurés.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1 : Blondel B, Supernant K, du Mazaubrun C, et al. Trends in perinatal health in metropolitan France between 1995 and 2003: results from the National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod(Paris)* 2006;35:373-87.
- 2 : Lefebvre F, Glorieux J, St-Laurent-Gagnon T. Neonatal survival and disability rate at age 18 months for infants born between 23 and 28 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Mar;174(3):833-8.
- 3 : Veit-Sauca B, Boulahtouf H, Mariette JB et al. [Regionalization of perinatal care helps to reduce neonatal mortality and morbidity in very preterm infants and requires updated information for caregivers]. *Arch Pediatr.* 2008 Jun;15(6):1042-8.
- 4 : Saigal S, Feeny D, Rosenbaum P, et al.. Self-perceived health status and health-related quality of life of extremely low-birth-weight infants at adolescence. *JAMA.* 1996;276:453–459
- 5 : Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89 :F224 –F228
- 6 : Livinec F, Ancel PY, Marret S, et al; Epipage Group. Prenatal risk factors for cerebral palsy in very preterm singletons and twins. *Obstet Gynecol.* 2005 Jun;105(6):1341-7.
- 7 : Robertson CMT, Watt M-J, Yasui Y. Changes in the prevalence of cerebral palsy for children born very prematurely within a populationbased program over 30 years. *JAMA* 2007;297:2733-40.
- 8 : Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000- 2002. *Pediatrics* 2007;119:37-45.
- 9 : Wolke D. Psychological development of prematurely born children. *Arch Dis Child.* 1998;78 :567 –570
- 10 : Larroque B, Ancel PY, Marret S, et al. Neurodevelopmental disabilities and use of special care needs of 5-year-old children born before 33 weeks' gestation: the EPIPAGE study. *Lancet* 2008; 371:813-20.
- 11 : Vacherot B. Suivi ophtalmologique de l'ancien grand prématuré. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie* 2004. Volume 7, Numéro 4, 255-7.
- 12 : Norton SJ, Gorga MP, Widen JE, et al. Identification of neonatal hearing impairment: summary and recommendations. *Ear Hear* 2000;21: 529-35.
- 13 : Latal-Hajnal B, von Siebenthal K, Kovari H, et al. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome, *J Pediatr* 143 (2003), pp. 163–170.

14 : Wood NS, Costeloe K, Gibson AT, et al. The EPICure study: growth and associated problems in children born at 25 weeks of gestational age or less, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 88 (2003), pp. F492–F500.

15 : Rijken M, Wit JM, Le Cessie S, Veen S. Leiden Follow-Up Project on Prematurity. The effect of perinatal risk factors on growth in very preterm infants at 2 years of age: the Leiden Follow-Up Project on Prematurity. Early Hum Dev. 2007 Aug;83(8):527-34.

16 : Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2001;(2):CD000144.

17 : Yost CC, Soll RF. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2000;(2):CD001456.

18 : Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007 Oct 17;(4):CD003063.

19 : McCallion N, Davis PG, Morley CJ. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3):CD003666.

20 : Cools F, Henderson-Smart DJ, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jul 8;(3):CD000104.

21 : Davis PG, Henderson-Smart DJ. Nasal continuous positive airways pressure immediately after extubation for preventing morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2003;(2):CD000143.

22 : Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD001146.

23 : Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1):CD001145.

24 : McGuire W, Bombell S. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD001241.

25 : Bombell S, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Apr 16;(2):CD001970.

- 26 : Tyson JE, Kennedy KA. Trophic feedings for parenterally fed infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD000504. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD000504.
- 27 : Premji S, Chessell L. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(1):CD001819.
- 28 : Empana JP, Subtil D, Truffert P. In-hospital mortality of newborn infants born before 33 weeks of gestation depends on the initial level of neonatal care: the EPIPAGE study. *Acta Paediatr.* 2003;92:346–351.
- 29 : Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1723-9.
- 30 : Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357–368.
- 31 : Watterberg KL, Demers LM, Scott SM, Murphy S. Chorioamnionitis and early lung inflammation in infants in whom bronchopulmonary dysplasia develops. *Pediatrics* 1996;97:210–215
- 32 : Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986 Feb;33(1):179-201.
- 33 : Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr* 1978;92(4):529-34.
- 34 : Arnaud C, Daubisse-Marliac L, White-Koning M, et al. Prevalence and associated factors of minor neuromotor dysfunctions at age 5 years in prematurely born children: the EPIPAGE Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 Nov;161(11):1053-61.
- 35 : Bassan, H., Limperopoulos, C., Visconti, K., Mayer, D. L., Feldman, H. A., Avery, L., et al. (2007). Neurodevelopmental outcome in survivors of periventricular hemorrhagic infarction. *Pediatrics*, 120(4), 785–792.
- 36 : O'Shea TM. Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2002;8(3):135-45.
- 37 : Hintz, S. R., & O'Shea, M. (2008). Neuroimaging and neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *Seminars in Perinatology*, 32(1), 11–19.
- 38 : Rozé JC, Bureau-Rouger V, Beucher A, et al.; l'ensemble des médecins du réseau Grandir Ensemble. [Follow-up network for newborns at risk for handicap in a French region]. *Arch Pediatr.* 2007 Sep;14 Suppl 1:S65-70. French. PubMed PMID: 17939962.

- 39 : Klamer A, Lando A, Pinborg A, Greisen G. Ages and Stages Questionnaire used to measure cognitive deficit in children born extremely preterm. *Acta Paediatr.* 2005 Sep;94(9):1327-9.
- 40 : Bricker D, Squires J. Ages and Stages Questionnaires (ASQ): A parent completed child monitoring system. Second edition. Baltimore7 Brookes; 1999.
- 41 : Skellern CY, Rogers Y, O'Callaghan MJ. A parent-completed developmental questionnaire: follow up of ex-premature infants. *J Paediatr Child Health* 2001 Apr;37(2):125-9
- 42 : Brunet O, Lézine I. Le développement psychologique de la première enfance. 30th edn. Paris: Presses Universitaires de France; 1971.
- 43 : Amiel-Tison C. L'infirmitté motrice d'origine cérébrale. 2è éd. Masson, Paris, 2004
- 44 : Bax M, Goldstein M, Rosenbaum P, et al.; Executive Committee for the Definition of Cerebral Palsy. Proposed definition and classification of cerebral palsy, April 2005. *Dev Med Child Neurol.* 2005 Aug;47(8):571-6.
- 45 : Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE).* *Dev Med Child Neurol.* 2000 Dec;42(12):816-24
- 46 : Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(2):CD001243
- 47 : Vanpée M, Walfridsson-Schultz U, Katz-Salamon M, et al. Resuscitation and ventilation strategies for extremely preterm infants: a comparison study between two neonatal centers in Boston and Stockholm. *Acta Paediatr.* 2007 Jan;96(1):10-6; discussion 8-9.
- 48 : Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, et al; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 2008 Feb 14;358(7):700-8. Erratum in: *N Engl J Med.* 2008 Apr 3;358(14):1529.
- 49 : Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics.* 1999 Feb;103(2):E24.
- 50 : Miller JD, Carlo WA. Pulmonary complications of mechanical ventilation in neonates. *Clin Perinatol.* 2008 Mar;35(1):273-81, x-xi.
- 51 : Lampland AL, Mammel MC. The role of high-frequency ventilation in neonates: evidence-based recommendations. *Clin Perinatol.* 2007 Mar;34(1):129-44, viii.
- 52 : Bollen CW, Uiterwaal CS, van Vught AJ. Meta-regression analysis of high-frequency ventilation vs conventional ventilation in infant respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2007 Apr;33(4):680-8. Epub 2007 Feb 24.

- 53 : Rademaker KJ, de Vries LS, Uiterwaal CS, et al. Postnatal hydrocortisone treatment for chronic lung disease in the preterm newborn and long-term neurodevelopmental follow-up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 Jan;93(1):F58-63. Epub 2007 Sep 11.
- 54 : Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, et al. The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res.* 2008 Mar;63(3):308-14.
- 55 : Cooke RW, Foulder-Hughes L. Growth impairment in the very preterm and cognitive and motor performance at 7 years. *Arch Dis Child.* 2003 Jun;88(6):482-7.
- 56 : Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al; American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics.* 2005 Feb;115(2):496-506.
- 57 : McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2003 Jan;88(1):F11-4.
- 58 : Nutrition and feeding of preterm infants. Committee of Nutrition of the Preterm Infant, European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1987;336:1-14.
- 59 : American Academy of Pediatrics. Committee of Nutrition: Nutritional needs of preterm infants, in Kleinman RE(ed): *Pediatric Nutrition Handbook* American Academy of Pediatrics. Elk Grove Village, IL, American Academy of Pediatrics, 2004, pp23-54
- 60 : Burguet A, Kaminski M, Truffert P, et al.; Epipage Study Group. Does smoking in pregnancy modify the impact of antenatal steroids on neonatal respiratory distress syndrome? Results of the Epipage study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005 Jan;90(1):F41-5.
- 61 : Pierrat V, Goubet N, Peifer K, Sizun J. How can we evaluate developmental care practices prior to their implementation in a neonatal intensive care unit? *Early Hum Dev.* 2007 Jul;83(7):415-8.
- 62 : Horbar JD, Plsek PE, Leahy K; NIC/Q 2000. NIC/Q 2000: establishing habits for improvement in neonatal intensive care units. *Pediatrics.* 2003 Apr;111(4 Pt 2):e397-410.
- 63 : Horbar JD. The Vermont Oxford Network: evidence-based quality improvement for neonatology. *Pediatrics.* 1999 Jan;103(1 Suppl E):350-9.

## RESUME

**Objectif :** On observe depuis plusieurs années une croissance du taux de grande prématurité, avec en parallèle une augmentation de la survie des extrêmes prématurés. Cette dernière ne s'accompagne malheureusement pas d'une baisse de la morbidité à long terme. L'objectif de ce travail est de comparer le devenir à 2 ans d'extrêmes prématurés de trois centres français de niveau III.

**Population et Méthodes :** Ont été inclus les prématurés de moins de 28 SA nés en 2005 et 2006 et hospitalisés dans trois centres français de niveau III. La première partie de l'étude en 2007 consistait en une comparaison des pratiques de prise en charge néonatale et du devenir immédiat des enfants. Les survivants ont été évalués à 2 ans, sur le plan clinique et neurodéveloppemental. La deuxième partie de l'étude consiste en l'exploitation de ces données réunies rétrospectivement.

**Résultats :** Sur les 422 prématurés nés lors de la période étudiée, 219 ont été évalués à 2 ans (51,9%). L'analyse retrouve une différence en termes de croissance ( $p=0,07$  pour le poids, et  $p= 0,02$  pour la taille) et de recours aux aides spécialisées ( $p=0,001$ ) mais pas de différence pour les troubles neurologiques tels que l'IMOC, et les troubles neurodéveloppementaux.

**Conclusion :** Il a été mis en évidence un lien entre les pratiques néonatales et le devenir à 2 ans, bien que la comparaison à 2 ans ait été limitée en raison de l'hétérogénéité des classifications neurologiques et des tests neuropsychologiques utilisés dans les centres. Par ailleurs, en l'absence de données telles que l'origine de la prématurité, il n'est pas possible de conclure à l'existence d'un lien entre le devenir du prématuré et le centre qui l'a pris en charge initialement. Ces résultats plaident pour la création d'une base de données commune nationale qui permettrait de faire des études de type benchmarking.

**Mots-clés :** extrême prématurité, pratiques néonatales, devenir neurologique, benchmarking.

**Abréviations :** SA, semaine d'aménorrhée ; IMOC, infirmité motrice d'origine cérébrale ; QD, quotient de développement ; IC, intervalle de confiance ; DS, déviation standard ; OR, odds ratio ; CPAP, *Continuous Positive Airway Pressure* = pression positive continue.