

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1996

THESE N° : 214



**APPORT DU SURFACTANT EXOGENE
DANS LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES
EXPERIENCE DE L'UNITE DE REANIMATION INFANTILE
DU CHRU DE LIMOGES
DE 1991 A 1995**

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(avec qualification en Pédiatrie)

Présentée et soutenue publiquement le 28 Mai 1996

PAR

Pascale CAPARROS née MAES

Née le 3 avril 1966 à Neuilly sur Seine

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 100959 0

EXAMINATEURS DE LA THESE

- M. le Professeur BOUQUIER.....- Président**
- M. le Professeur BOULESTEIX- Juge**
- M. le Professeur de LUMLEY WOODYEAR.....- Juge**
- M. le Professeur TABASTE.....- Juge**
- M. le Docteur GAUTRY- Membre invité**
- M. le Docteur RONAYETTE.....- Membre invité**

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1996

THESE N° 121



APPORT DU SURFACTANT EXOGENE
DANS LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES
EXPERIENCE DE L'UNITE DE REANIMATION INFANTILE
DU CHRU DE LIMOGES
DE 1991 A 1995

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

(avec qualification en Pédiatrie)

Présentée et soutenue publiquement le 28 Mai 1996

PAR

Pascale CAPARROS née MAES

Née le 3 avril 1966 à Neuilly sur Seine

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur BOUQUIER.....- Président

M. le Professeur BOULESTEIX.....- Juge

M. le Professeur de LUMLEY WOODYEAR.....- Juge

M. le Professeur TABASTE- Juge

M. le Docteur GAUTRY- Membre invité

M. le Docteur RONAYETTE- Membre invité

LISTE DU CORPS ENSEIGNANT DE LA FACULTE DE MEDECINE DE LIMOGES

DOYEN DE LA FACULTE: Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS: Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Luc (C.S)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE B
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
BARTHE Dominique (C.S)	HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
BAUDET Jean (C.S)	CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
BENSAID Julien (C.S)	CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
BERNARD Philippe	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
BOULESTEIX Jean (C.S)	PEDIATRIE
BOUQUIER Jean-José	CLINIQUE DE PEDIATRIE
BOUTROS-TONI Fernand	BIOSTATISTIQUE ET INFORMATIQUE MEDICALE
BRETON Jean-Christian (C.S)	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
CAIX Michel	ANATOMIE
CATANZANO Gilbert (C.S)	ANATOMIE PATHOLOGIQUE
CHASSAIN Albert	PHYSIOLOGIE
CHRISTIDES Constantin	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre (C.S)	UROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (C.S)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S)	ANATOMIE
DUDOGNON Pierre	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE
DUMAS Michel (C.S)	NEUROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE DU TRAVAIL
DUPUY Jean-Paul (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
GAINANT Alain	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé	REANIMATION MEDICALE
GAY Roger (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GERMOUTY Jean	PATHOLOGIE MEDICALE ET RESPIRATOIRE
HUGON Jacques	HISTOLOGIE-EMBRYOLOGIE-CYTOGENETIQUE
LABROUSSE Claude (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
LABROUSSE François	ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LAUBIE Bernard (C.S)	ENDOCRINOLOGIE ET MALADIES METABOLIQUES
LEGER Jean-Marie (C.S)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
LIOZON Frédéric	CLINIQUE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MENIER Robert (C.S)	PHYSIOLOGIE
MERLE Louis	PHARMACOLOGIE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique	CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
OUTREQUIN Gérard	ANATOMIE
PECOUT Claude (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
PERDRISOT Rémy	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
PILLEGAND Bernard (C.S)	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
PIVA Claude (C.S)	MEDECINE LEGALE
PRALORAN Vincent (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
RAVON Robert (C.S)	NEUROCHIRURGIE
RIGAUD Michel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ROUSSEAU Jacques (C.S)	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
SAUTEREAU Denis	HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
TABASTE Jean-Louis (C.S)	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
TREVES Richard (C.S)	THERAPEUTIQUE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel	NEUROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VANDROUX Jean-Claude (C.S)	BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
VIDAL Elisabeth (C.S)	MEDECINE INTERNE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis

3ème CYCLE DE MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = Chef de Service

A Patrick, pour sa patience et son amour.

A ma famille, pour son soutien.

A Dominique, pour son exemple et son amitié.

A Emmanuelle, Marie Claire et Valérie.

A tous les médecins qui m'ont apporté un enseignement depuis le début de mes études.

A tout le personnel des services de Pédiatrie pour leurs conseils et leur aide quotidienne.

A Magali, Jonathan, Pierre et tous les enfants qui nous sont confiés.

A Maman et à Patrick qui m'ont aidée dans la réalisation de ce travail.

A notre Président de thèse, Monsieur le Professeur J.J. BOUQUIER

Professeur des Universités de Pédiatrie.
Médecin des hôpitaux.

Vous nous avez accueillie en Pédiatrie et prodigué un enseignement riche avec un enthousiasme toujours renouvelé.

Pour votre disponibilité et pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de présider notre jury de thèse, nous vous exprimons très respectueusement notre reconnaissance.

A nos juges

Monsieur le Professeur J. BOULESTEIX

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des hôpitaux
Chef de service

Vous nous avez accueillie dans votre service et permis de bénéficier de votre enseignement.

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Qu'il nous soit permis de vous exprimer notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur L. de LUMLEY-WOODYEAR

Professeur des Universités de Pédiatrie
Médecin des hôpitaux
Chef de service

Vous nous avez guidée dans la difficile spécialité qu'est l'oncologie pédiatrique et nous avez dispensé un enseignement précieux.

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veillez recevoir l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur J.L. TABASTE

Professeur des Universités de Gynécologie Obstétrique
Gynécologue accoucheur des hôpitaux
Chef de service

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger ce travail.

Veillez recevoir l'expression de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Docteur P. GAUTRY

Praticien hospitalier
Chef de service

Vous nous avez accueilli dans votre service avec la gentillesse et la disponibilité qui vous sont coutumières.

Vous nous avez accordé votre confiance et nous avons été sensible à la qualité de votre enseignement, empreint d'un grand sens pratique.

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de participer à notre jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de notre respectueuse gratitude.

Monsieur le Docteur D. RONAYETTE

Praticien hospitalier.

Vous nous avez fait découvrir le monde des « tous petits » et avec patience nous avez dispensé un enseignement pratique et théorique de grande qualité, sans pour autant négliger les qualités humaines nécessaires à l'exercice de la Médecine en général et de la Pédiatrie en particulier.

Vous nous avez guidée dans l'élaboration de ce travail et vous nous faites l'honneur de bien vouloir participer à notre jury de thèse.

Veillez recevoir l'expression de notre respectueuse gratitude.

PLAN

1. INTRODUCTION.....	12
2. GENERALITES SUR LE SURFACTANT PULMONAIRE ET LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES	13
2.1. SURFACTANT PULMONAIRE ENDOGENE	13
2.1.1. NOTIONS BIOPHYSIQUES - DEFINITIONS	13
2.1.2. NOTIONS DE TENSION DE SURFACE INTRAPULMONAIRE ET DE SURFACTANT	14
2.1.3. PROPRIETES PHYSIQUES ET IMPORTANCE PHYSIOLOGIQUE DU SURFACTANT ENDOGENE.....	15
2.1.4. COMPOSITION ET BIOSYNTHESE DU SURFACTANT.....	17
2.1.5. MODIFICATIONS DE STRUCTURE DU SURFACTANT AU COURS DU CYCLE RESPIRATOIRE	22
2.1.6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU DEFICIT EN SURFACTANT ENDOGENE.....	22
2.2. PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE DE LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES (MMH).....	24
2.2.1. DEFINITION	24
2.2.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MMH.....	24
2.2.3. ANATOMO PATHOLOGIE DE LA MMH.....	27
2.2.4. CLINIQUE DE LA MMH	27
2.2.5. ANOMALIES BIOLOGIQUES.....	28
2.2.6. SIGNES RADIOLOGIQUES	28
2.2.7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA MMH	29
2.2.8. COMPLICATIONS DE LA MMH.....	29
3. LES SURFACTANTS EXOGENES	31
3.1. HISTORIQUE	31
3.1.1. EXPERIMENTATION ANIMALE.....	31
3.1.2. EXPERIMENTATION APPLIQUEE A L'HOMME.....	32
3.2. LES DIFFERENTS SURFACTANTS EXOGENES.....	33
4. MATERIEL ET METHODES	35
5. RESULTATS.....	37
5.1. PRESENTATION DE LA POPULATION.....	37
5.1.1. PERIODE ANTE ET PRENATALE	37
5.1.2. ETUDE DES EFFECTIFS PAR CLASSE D'AGE GESTATIONNEL	38
5.1.3. ETUDE DES EFFECTIFS PAR POIDS DE NAISSANCE	39
5.1.4. ETUDE DES EFFECTIFS PAR PATHOLOGIE PULMONAIRE INITIALE	39
5.2. DURANT L'HOSPITALISATION INITIALE.....	41
5.2.1. ETUDE DES DECES.....	41
5.2.2. REANIMATION A LA NAISSANCE	43
5.2.3. A L'ARRIVEE DANS LE SERVICE	45
5.2.4. PATHOLOGIE RESPIRATOIRE	49
5.2.5. LES PATHOLOGIES ASSOCIEES	63
5.2.6. PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE	65
5.2.7. CROISSANCE STATURO-PONDERALE.....	72
5.2.8. TRAITEMENT PAR CAFEINE.....	79
5.2.9. BILAN REALISE A LA SORTIE DU SERVICE.....	80
5.2.10. QUELQUES DONNEES CONCERNANT L'HOSPITALISATION :.....	80

5.3. SUIVI DES ENFANTS APRES L'HOSPITALISATION INITIALE	82
5.3.1. ETUDE GLOBALE	83
5.3.2. ETUDE DES ENFANTS DECEDES	85
5.3.3. ETUDE DES ENFANTS SURVIVANTS SUIVIS	86
5.4. SYNTHESE DES CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION.....	107
6. DISCUSSION - DONNEES DE LA LITTERATURE	108
6.1. PERIODE ANTE ET PRENATALE	109
6.2. MORTALITE	109
6.3. EVOLUTION DES PARAMETRES GAZOMETRIQUES SUR 24 HEURES	110
6.4. EFFICACITE DU SURFACTANT.....	114
6.5. VENTILATION HAUTE FREQUENCE (OHF) ET SURFACTANT EXOGENE.....	115
6.6. PATHOLOGIE PULMONAIRE.....	119
6.6.1. COMPLICATIONS PULMONAIRES	119
6.6.2. PATHOLOGIE SEQUELLAIRE.....	120
6.7. PATHOLOGIES ASSOCIEES	120
6.7.1. INFECTIONS MATERNO FOETALES	120
6.7.2. AUGMENTATION ISOLEE DE LA C REACTIVE PROTEINE (CRP)	120
6.7.3. PERSISTANCE DU CANAL ARTERIEL.....	121
6.8. PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE	122
6.9. SUIVI A 2 ANS	126
6.9.1. PATHOLOGIE PULMONAIRE SEQUELLAIRE	126
6.9.2. PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE CHEZ LES ENFANTS SURVIVANTS SUIVIS.....	127
6.9.3. ANALYSE COUPLEE DU DEVENIR NEUROLOGIQUE ET PULMONAIRE.....	130
6.9.4. CROISSANCE STATURO PONDERALE	131
7. TRAITEMENT PAR SURFACTANT EXOGENE.....	133
7.1. TRAITEMENT PREVENTIF DE LA MMH PAR SURFACTANT EXOGENE.....	133
7.2. TRAITEMENT CURATIF PAR SURFACTANT EXOGENE.....	135
8. CONCLUSION.....	139

1. INTRODUCTION

En l'espace de 10 ans des progrès remarquables ont été réalisés en Réanimation néonatale, en ce qui concerne les détresses respiratoires sévères rapportées à des maladies des membranes hyalines. Cette pathologie est l'apanage de l'enfant prématuré et du prématurissime. L'amélioration de la prise en charge de ces enfants a débuté par la pratique d'une ventilation assistée avec pression en fin d'expiration positive (PEEP) avec une incidence positive sur la mortalité. Celle-ci a nettement diminué, en particulier pour les grands prématurés, lors de l'introduction dans la thérapeutique d'un produit appelé **surfactant exogène**, synthétique ou extrait de poumons d'animaux, qui permettait une nette amélioration des performances respiratoires des grands prématurés entraînant une baisse de la mortalité et de la morbidité.

Plusieurs surfactants exogènes sont actuellement sur le marché et sont utilisés à visée thérapeutique depuis 1990, soit environ 6 ans.

Dans notre service de Réanimation Infantile, nous utilisons le surfactant exogène depuis Août 1991 et nous avons tenté, dans ce travail, de reprendre tous les cas d'enfants traités dans le service sur une période de 4 ans, soit de Août 1991 à Août 1995.

Ceci était d'autant plus intéressant, que nous avons participé en 1991, à un essai multicentrique français et international baptisé OSIRIS, utilisant un surfactant exogène artificiel le SURFEXO[®]. Les résultats initiaux de cet essai ont été publiés ainsi que le suivi des enfants inclus à 2 ans.

Après un bref rappel concernant le surfactant endogène, la maladie des membranes hyalines et la présentation des différents surfactants exogènes, nous nous proposons d'exposer les résultats de notre série, puis de les comparer à ceux d'OSIRIS FRANCE et aux données de la littérature.

Nous tenterons ensuite de faire une synthèse de ces données pour faire le point sur l'indication actuelle des différents surfactants exogènes (artificiel ou naturel) et des traitements à visée prophylactique ou curative.

2. GENERALITES SUR LE SURFACTANT PULMONAIRE ET LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES

2.1. SURFACTANT PULMONAIRE ENDOGENE

2.1.1. NOTIONS BIOPHYSIQUES - DEFINITIONS

Le surfactant pulmonaire est un composé biochimique tensioactif qui diminue la tension superficielle de la surface de séparation gaz-liquide dans l'alvéole.

Notion de tension superficielle et de substance tensioactive (1)

Toutes les molécules subissent des forces d'attraction intermoléculaires, d'origine électromagnétique, qui décroissent rapidement lorsque la distance entre les molécules augmente.

Pour une molécule située en surface à l'interface air-liquide, la résultante des forces de cohésion est dirigée vers l'intérieur du liquide car les molécules d'air sont plus rares et plus éloignées les unes des autres que les molécules de liquide (2). Cette tendance des molécules les plus superficielles à se rapprocher des couches sous-jacentes entraîne une augmentation de la densité moléculaire de la couche superficielle par rapport aux couches profondes et la création d'une force de cohésion, assimilable à une énergie potentielle mécanique proportionnelle à l'étendue de la surface libre du liquide : **c'est la tension superficielle** exprimée dans le système CGS en dyne/cm, N/m ou en Joule/m² (3). A l'état d'équilibre, la surface de séparation (interface air-liquide) est sphérique.

Il existe des substances organiques, qui mises en solution aqueuse ont une tension superficielle inférieure à celle de l'eau : ce sont des substances tensioactives, encore appelées **surfactants**. Leur principale caractéristique est d'être riches en groupements hydrophobes, ce qui explique qu'elles restent en surface. Cette pellicule superficielle subit des forces d'attraction faibles de la part des couches sous-jacentes, inférieures à celles qui s'exercent sur les molécules d'eau pure : il en résulte une diminution de la tension superficielle (1).

2.1.2. NOTIONS DE TENSION DE SURFACE INTRAPULMONAIRE ET DE SURFACTANT

En 1929, VAN NEERGAARD émet l'hypothèse de l'existence du surfactant pulmonaire après la réalisation de l'expérience suivante.

En insufflant la trachée d'un bloc pulmonaire (a) il obtient une courbe de Volume sur Pression, donc une **compliance** ayant 2 caractéristiques :

- pour un V égal, P inspiration > P expiration.
- retard de l'effet sur la cause = hystérésis.

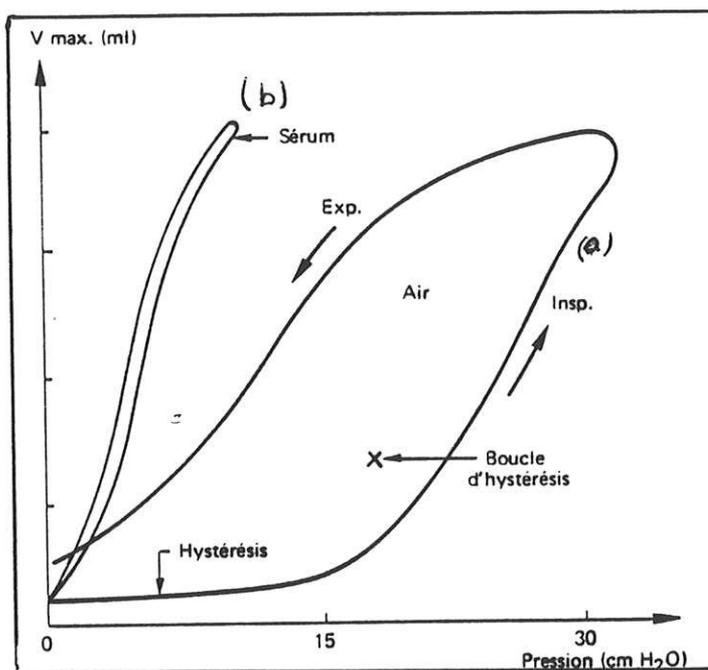


Figure 1 - COURBE VOLUME-PRESSION D'INSUFFLATION D'UN BLOC TRACHEO PULMONAIRE

- En remplissant le bloc trachéo-pulmonaire de sérum physiologique (b), l'aspect de la courbe est modifié :
 - à V égal, les pressions insufflation-exsufflation sont plus basses,
 - il n'y a pas d'hystérésis.

Conclusions :

- Il existe une interface gaz-liquide intra-alvéolaire, génératrice d'une tension superficielle s'ajoutant à l'élasticité pulmonaire.
- Le remplissage du bloc pulmonaire avec du sérum physiologique fait disparaître cette interface et la remplace par une séparation liquide-liquide à tension superficielle négligeable, ce qui explique la nécessité d'une pression moindre pour remplir le bloc pulmonaire de sérum physiologique.
- Dans les conditions physiologiques la présence d'un facteur tensioactif intra-alvéolaire diminuant la tension superficielle est nécessaire.

Cette substance est mise en évidence dans les extraits pulmonaires par MACKLIN (4) et PATTLE (5) qui font l'expérience suivante.

Ils réalisent une suspension d'air et de liquide obtenu par broyat de tissu pulmonaire ou par lavage bronchique et après brassage, constatent une persistance nette de l'émulsion si on la compare à un mélange air-eau.

Ce phénomène est dû à l'abaissement de la tension superficielle par une substance contenue dans les extraits pulmonaires appelée surfactant pulmonaire.

Des études au microscope à fluorescence permettent de localiser le surfactant au niveau du revêtement alvéolaire, à la surface de l'hypophase, comblant les irrégularités de surface des alvéoles.

2.1.3. PROPRIETES PHYSIQUES ET IMPORTANCE PHYSIOLOGIQUE DU SURFACTANT ENDOGENE

Le surfactant pulmonaire abaisse la tension superficielle, mesurée à 71 dynes/cm d'eau en théorie, à 40 dynes/cm lors d'une inspiration forcée et à moins de 10 dynes/cm lors d'une expiration forcée (1).

Son effet tensioactif s'applique sur la mince couche d'eau présente entre l'air alvéolaire et la surface des pneumocytes.

- ♦ Il maintient une capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) en fin d'expiration, ce qui améliore le rapport ventilation /perfusion et l'hématose,

- ♦ Il lutte contre la pression capillaire transmurale, l'exsudation plasmatique et évite l'œdème alvéolaire.

Le surfactant pulmonaire fait varier la tension superficielle proportionnellement au rayon alvéolaire :

- ♦ La tension superficielle est abaissée d'autant plus que le rayon est petit (petite alvéole - expiration), ce qui évite la vidange des petites alvéoles dans les grandes par les pores de KOHN et assure une stabilité du tissu pulmonaire.
- ♦ Il réduit le travail ventilatoire en augmentant la compliance, surtout pour les petits volumes pulmonaires. Ceci est capital chez le nouveau-né lors des premiers mouvements respiratoires, compte tenu de la disproportion entre la force de la musculature striée respiratoire et les forces nécessaires à un déplissement alvéolaire suffisant pour obtenir une CRF correcte.

Le surfactant pulmonaire joue un rôle dans le processus d'épuration pulmonaire :

- ♦ Il active le pouvoir bactéricide des macrophages alvéolaires.
- ♦ Il facilite l'élimination alvéolaire des matériaux.

Le surfactant pulmonaire a donc plusieurs propriétés (6) :

- Mécaniques :

- ♦ Diminution de la tension superficielle alvéolaire,
- ♦ Augmentation de la compliance pulmonaire
- ♦ Stabilisation des alvéoles et des bronchioles terminales,
- ♦ Maintien d'une capacité résiduelle fonctionnelle,
- ♦ Diminution du travail respiratoire,
- ♦ Effet sur l'équilibre des fluides intra-alvéolaires et effet anti-œdémateux

- Autres :

- ♦ Lutte contre l'évaporation et la dessiccation,
- ♦ Amélioration de la clairance mucociliaire,
- ♦ Cytoprotection par effet antioxydant (anti-radicaux libres),
- ♦ Modulation des fonctions macrophagiques (activation par SP-A),

- ♦ Activité bactéricide propre,
- ♦ Rôle immunologique : diminution de la prolifération des cellules B et T.

2.1.4. COMPOSITION ET BIOSYNTHESE DU SURFACTANT

2.1.4.1. COMPOSITION

Le tableau ci-dessous détaille la composition du surfactant :

Tableau 1 - COMPOSITION DU SURFACTANT PULMONAIRE (6) (7)

Phospholipides	85%
Phosphatidylcholines saturées dont DPPC	52%
Phosphatidylcholines insaturées	18%
Phosphatidyléthanolamine	4%
Phosphatidylglycérol	8%
Phosphatidylinositol	2%
Sphingomyéline	1%
Lipides neutres et cholestérol	5%
Protéines	10%
Protéines non spécifiques	7%
Glycoprotéines spécifiques	
Protéine SP-A	1%
Protéine SP-D	≈ 1%
Protéines hydrophobes	
Protéine SP-B	0,5%
Protéine SP-C	0,5%

.....

Pourcentage en masse de chacun des constituants biochimiques du surfactant isolé à partir de lavage alvéolaire humain et purifié sur gradient de densité. La composition de chacune des formes structurales du surfactant peut varier de cette composition moyenne, notamment la composition en apoprotéines spécifiques. Les protéines non spécifiques sont des protéines sériques (albumine, fibrinogène, complément sérique) représentant soit un artefact de purification, soit une fraction physiologiquement présente dans l'hypophase alvéolaire.

- **Phospholipides** :

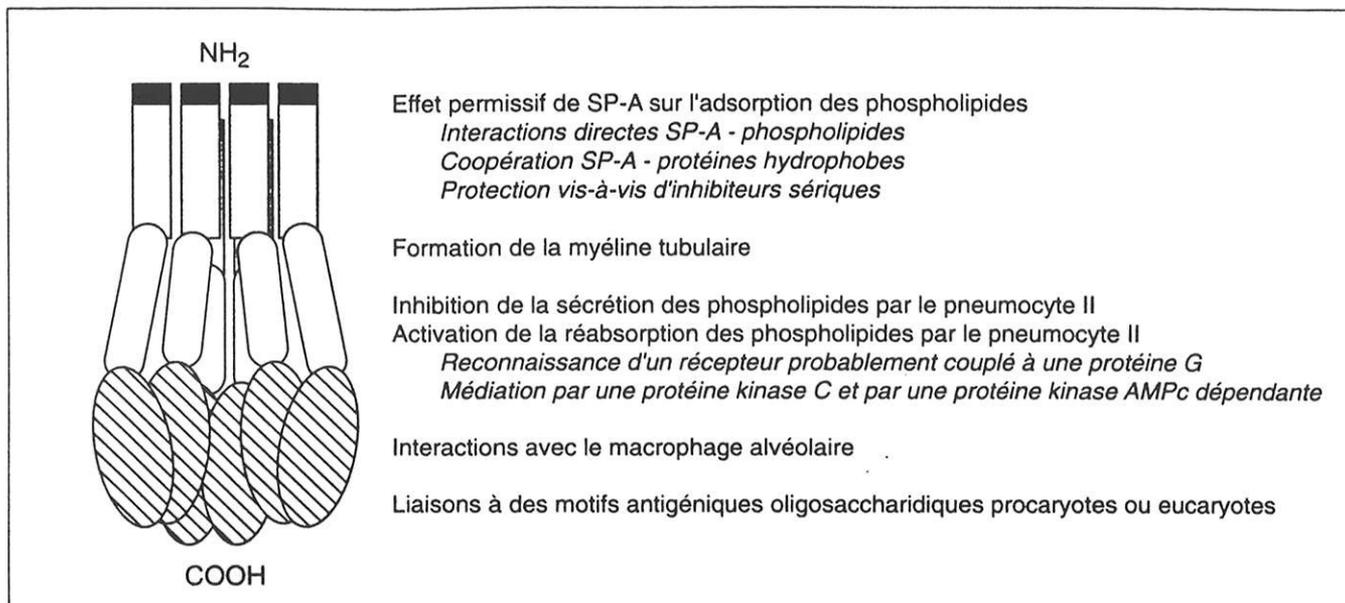
Ils représentent 85% de la molécule avec :

- 52% de dipalmitoyl-phosphatidylcholine (DPPC) qui a des propriétés tensioactives importantes, par la chaîne d'acides gras C 18 hydrophobes faisant saillie dans la lumière alvéolaire.
- 10% de phosphatidylglycérol phospholipide insaturé, synthétisé plus tardivement qui témoigne de la maturité pulmonaire et a un rôle dans la dispersion et l'étalement du surfactant.

- **Protéines** :

Elles représentent 10% de la molécule avec :

- 7% de protéines non spécifiques
- 3% de protéines spécifiques, réparties de la façon suivante :
 - ♦ Protéines hydrophobes SP-B, SP-C qui jouent un rôle permissif important dans l'absorption des phospholipides et protègent le matériel tensioactif de l'effet inhibiteur des protéines sériques.
 - ♦ Protéine hydrophile : protéine SP-A qui a 3 fonctions :
 - * Une fonction mécanique : agrégation des phospholipides en présence de Ca^{2+} et formation de **myéline tubulaire** (en présence de Ca^{2+} et SP-B) qui est une structure lamellaire en monocouche hautement ordonnée, transitionnelle entre les inclusions lamellaires et le film de surfactant.
 - * Des fonctions métaboliques : contrôle du métabolisme du surfactant et de son recyclage par le pneumocyte (partie terminale COOH).
 - * Des fonctions immunitaires par la stimulation de l'activité de phagocytose des macrophages alvéolaires.



De l'extrémité NH₂ terminale vers l'extrémité COOH : domaine de multimérisation, domaine apparenté au collagène, domaine amphophile, domaine apparenté aux lectines.

Figure 2 - STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE EN BOUQUET DE FLEURS ET FONCTIONS DE LA PROTEINE SP-A

2.1.4.2. BIOSYNTHESE DU SURFACTANT

Le surfactant a pour précurseur les corps lamellaires synthétisés par les pneumocytes du type II d'origine endodermique, qui représentent 60% des cellules de l'épithélium alvéolaire et couvrent 5% de la surface.

Après synthèse des protéines dans le réticulum endoplasmique, il y a fusion des vésicules golgiennes et lysosomiales avec formation de corps multivésiculaires qui se transforment en **corps lamellaires** caractéristiques des pneumocytes II. Les corps lamellaires sont ensuite excrétés dans l'hypophase où leur contenu donne naissance au surfactant.

Chez le foetus humain, l'ontogénèse des différents constituants du surfactant passe par plusieurs stades (8) :

- vers la 22e semaine de grossesse : inclusions lamellaires dans les pneumocytes II,
- entre la 21e et la 24e semaine de grossesse : apparition de propriétés tensioactives des extraits pulmonaires,

- vers la 24e semaine de grossesse : inclusions lamellaires dans les lumières alvéolaires avec propriétés tensioactives du liquide alvéolaire.

Il semble qu'il y ait 2 étapes importantes dans la production du surfactant et 2 voies sont connues (9) :

- La première, en place dès la 24e semaine d'aménorrhée, produit du surfactant par triple méthylation de la phosphatidyl éthanolamine et assure la production de 50% du surfactant. Ce surfactant est très fragile et assure l'adaptation à la vie extra utérine des grands prématurés en l'absence d'hypoxie, hypothermie...
- La voie principale devient mature à 35 semaines d'aménorrhée, produit un surfactant plus stable à partir de diglycéride et de phosphocholine pour produire la dipalmitoyl-lécithine (phosphatidylcholine).

Il existe une régulation humorale et hormonale de la libération du surfactant pulmonaire (10).

- Action stimulante :
 - ♦ Inflation pulmonaire : rôle mécanique,
 - ♦ Système nerveux adrénergique : catécholamines et agonistes adrénergiques,
 - ♦ Système nerveux cholinergique si adrénergique en place.
 - ♦ Hormones :
 - * glucocorticoïdes (action paracrine) par l'intermédiaire des fibroblastes qui sécrètent du FPF (fibroblaste pneumococyte factor)
 - * TRH (synergie avec corticoïdes)
 - * oestrogènes
 - * prolactine
 - * catécholamines
 - * prostaglandines
 - * insuline à faible dose
 - * facteurs de croissance
 - ♦ Stress - hypertension artérielle.
 - ♦ Rupture prématurée de la poche des eaux.
- Action inhibitrice :
 - ♦ Oligoamnios : action mécanique
 - ♦ Hormone : testostérone

La demi-vie du surfactant est de 12 à 18 heures, ce qui implique une production permanente par les pneumocytes II, mais il semble que le surfactant dénaturé soit réutilisé après phagocytose dans une proportion de 80%.

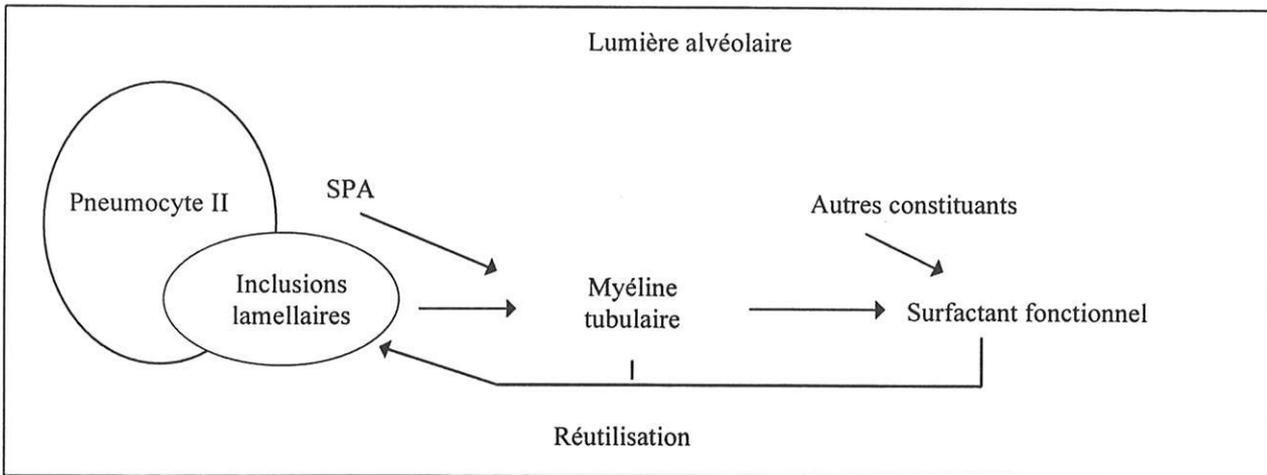


Figure 3 - FORMATION ET RECYCLAGE DU SURFACTANT

2.1.5. MODIFICATIONS DE STRUCTURE DU SURFACTANT AU COURS DU CYCLE RESPIRATOIRE

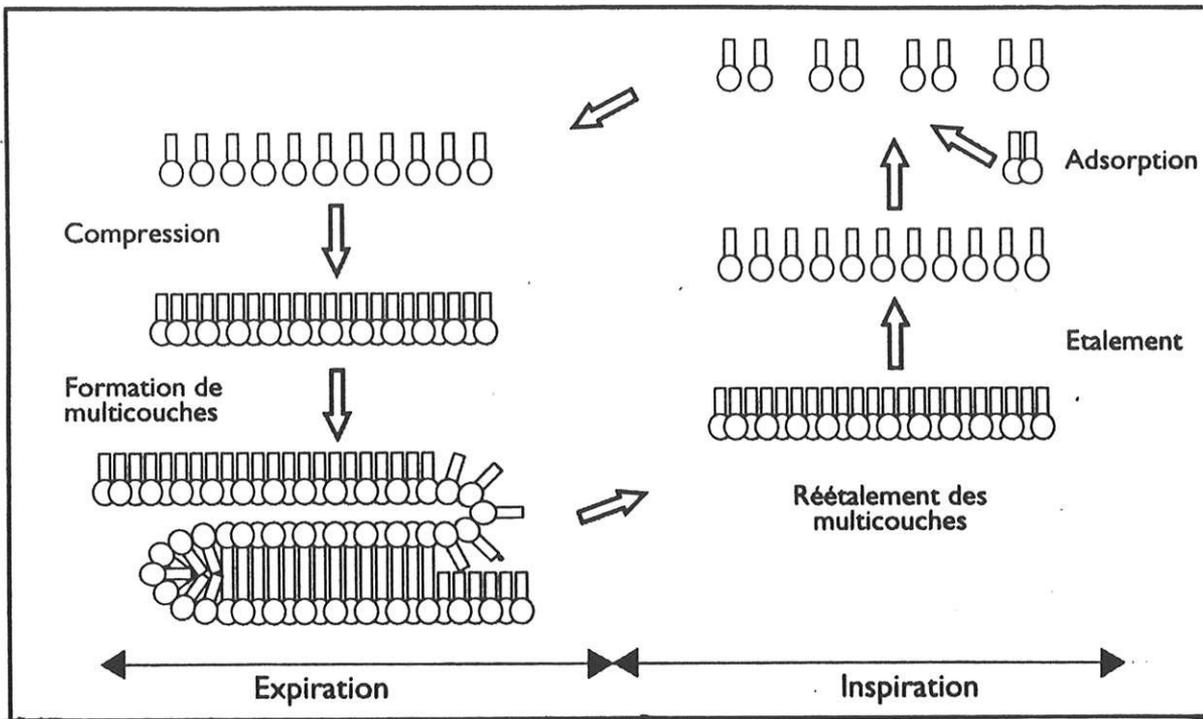


Figure 4 - MODIFICATIONS DE STRUCTURE DU SURFACTANT AU COURS DU CYCLE RESPIRATOIRE

Commentaire :

Au cours de l'expiration, le film de surfactant est comprimé puis forme des couches bien ordonnées appelées multicouches qui sont réétaillées lors de l'inspiration suivante. Une partie des molécules étant éliminée à chaque mouvement respiratoire, de nouvelles molécules sont adsorbées à partir de la sous phase.

2.1.6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU DEFICIT EN SURFACTANT ENDOGENE

En théorie, le dosage biologique du surfactant endogène est utile dans deux cas :

- en période anténatale : un dosage sur liquide amniotique prélevé par amniocentèse lors du 3e trimestre de la grossesse permet d'évaluer la maturation pulmonaire foetale,
- à la naissance : en cas de détresse respiratoire, dosage de surfactant sur le liquide d'aspiration trachéale ou gastrique (liquide amniotique dégluti lors de la grossesse).

En pratique, le dosage est réalisé dans le premier cas, car il peut, selon le résultat, permettre de poser l'indication d'un traitement par corticothérapie maternelle intraveineuse pour accélérer la maturation pulmonaire foetale ; dans le deuxième cas, il y a peu d'incidences pratiques à réaliser ce dosage qui est, par ailleurs, de technique délicate.

Le dosage est réalisé à partir de la 30e semaine d'aménorrhée sur du liquide amniotique.

Le rapport lécithine sur sphingomyéline = L/S est le plus anciennement utilisé (10). Au cours de la grossesse, on a constaté une augmentation du taux de phosphatidylcholine ou lécithine et une diminution du taux de sphingomyéline. Un dosage L/S > 2 est généralement considéré comme étant le reflet d'une maturation pulmonaire satisfaisante et donc d'un faible risque de détresse respiratoire néonatale.

Le dosage de phosphatidylglycérol est aussi considéré comme un excellent critère de maturité, du fait du rôle de ce composant dans l'étalement homogène du film tensioactif.

D'autres tests peuvent être utilisés :

- mesure :
 - ♦ Des phospholipides totaux,
 - ♦ De la phosphatidylcholine saturée ou des acides gras libres dans le liquide amniotique mis en solution aqueuse.
- tests physiques :
 - ♦ Test de CLEMENTS : stabilité des bulles obtenues par agitation du liquide amniotique.
 - ♦ Mesure des propriétés tensioactives, de la densité optique ou de la polarisation en lumière fluorescente du liquide amniotique.

En pratique quotidienne, ces tests sont peu utilisés en dehors du test de CLEMENTS, mais ils sont utiles pour l'élaboration et le contrôle des qualités tensioactives des surfactants exogènes.

2.2. PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE DE LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES (MMH)

2.2.1. DEFINITION

La MMH est un syndrome de détresse respiratoire du nouveau-né et, en particulier, du prématuré (âge gestationnel < 37 semaines d'aménorrhée) dont la physiopathologie est complexe.

On en dénombre 5 000 cas par an en France, avec un taux de mortalité de 56%, ce qui en fait la première cause de décès néonatal (7).

Elle atteint :

- 80% des enfants d'âge gestationnel < 28 semaines d'aménorrhée,
- 60% des enfants d'âge gestationnel compris entre 28 et 30 semaines d'aménorrhée,
- 20% des enfants d'âge gestationnel compris entre 31 et 32 semaines d'aménorrhée,
- 5% des enfants d'âge gestationnel > 32 semaines, dont 5% d'enfants nés à terme (11).

2.2.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MMH

En 1959, AVERY et MEAD (12) avancent l'hypothèse que la MMH est due à un déficit en surfactant endogène.

Depuis, l'analyse de plus en plus fine des propriétés physiologiques du surfactant pulmonaire a permis de souligner la complexité de la physiopathologie de la MMH, même si le problème de base semble rester un déficit en surfactant.

On peut envisager 3 anomalies schématiques qui vont en fait s'intriquer au cours de la MMH (10) :

- Une absence ou insuffisance **quantitative** de surfactant, ce qui pose le problème des MMH chez les enfants proches du terme avec un L/S > 2.
- Une insuffisance **qualitative** du surfactant qui peut être détruit lors d'une infection pulmonaire, dilué lors d'une inhalation ce qui altère ses propriétés tensioactives.

- La présence d'une **protéine** inhibitrice : celle-ci a été mise en évidence chez l'animal en 1981 par IKEGAMI et JOBE (13). L'hypothèse de départ était que les anomalies de la perméabilité capillaire constatées lors de la MMH entraînaient un passage anormal de protéines dans les alvéoles et les voies aériennes.

A. JOBE a démontré que cette fuite protéique augmentait avec la diminution de l'âge gestationnel et avec l'augmentation du pic de pression inspiratoire, mais était diminuée par les surfactants artificiels.

Cette protéine inhibitrice a été isolée à partir du poumon de prématuré humain atteint de MMH, mais aussi dans le liquide amniotique et le sérum de ces prématurés. Elle apparaîtrait, dans les alvéoles lors de la fuite épithéliale qui est provoquée par la détresse respiratoire, cette fuite protéique étant elle même aggravée par la ventilation assistée.

Les caractéristiques de cette protéine sont les suivantes :

{ PM = 110 000
Résistance à la chaleur et à l'extraction lipidique
Rapport protéine inhibitrice/phosphatidylcholine à J1 = $8,0 \pm 2,3$
lors de l'extubation = $0,7 \pm 1$ } donc

sa disparition correspondrait à la guérison de la MMH.

Conclusion :

Toutes les études en cours permettent de souligner le fait que la fonction du surfactant est extrêmement complexe, faisant intervenir la qualité biochimique, les propriétés biophysiques du produit ainsi que l'environnement.

La fonction finale du surfactant est beaucoup plus le résultat de toutes ces interactions que sa seule quantité présente dans l'alvéole à la naissance.

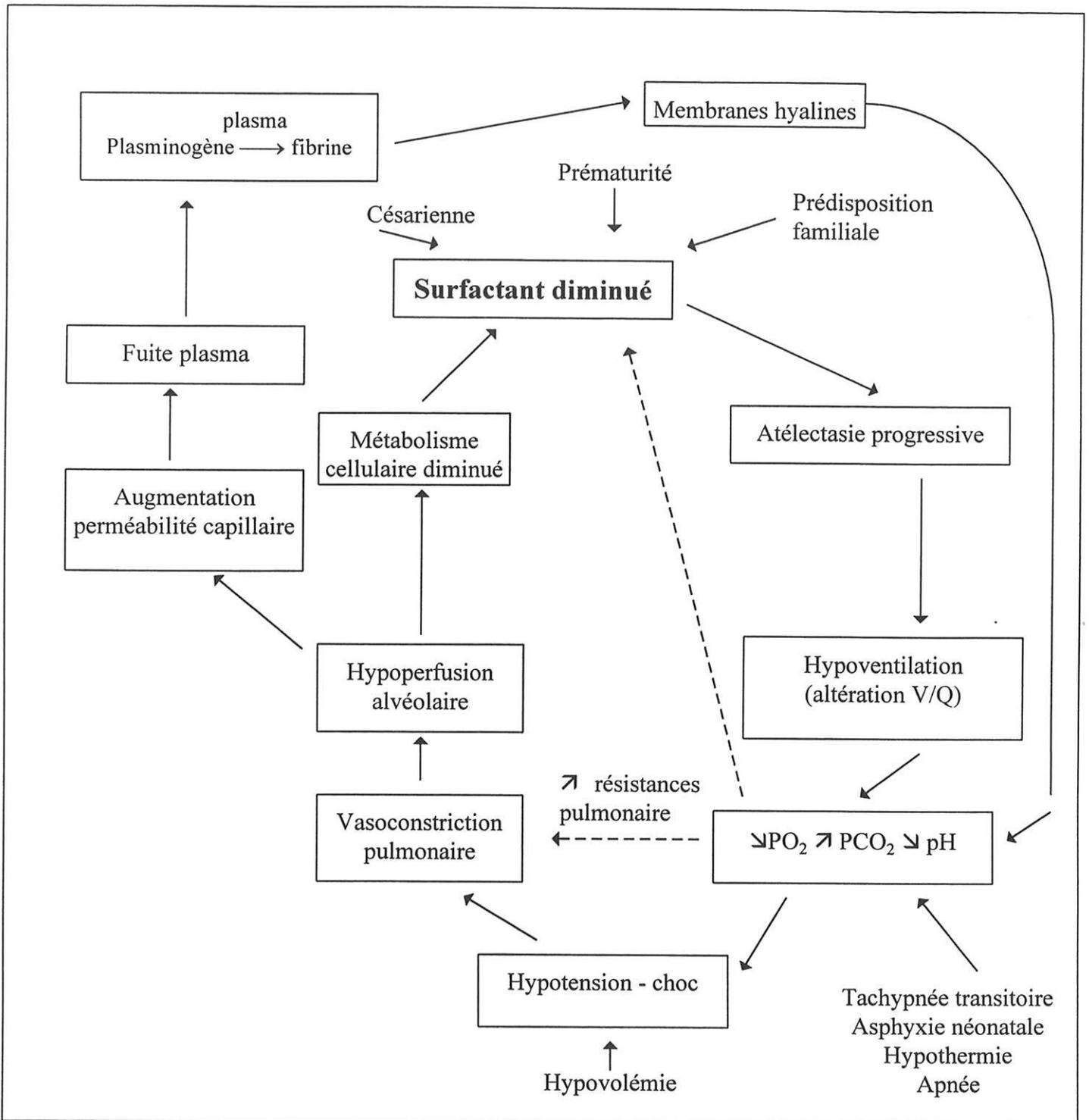


Figure 5 - SCHEMA RECAPITULATIF DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MMH (14) (15)

Commentaire :

L'atélectasie progressive par déficit en surfactant permet d'expliquer la succession des mécanismes qui aboutit à la constitution de la MMH.

On note différents facteurs aggravants qui sont :

- L'hypotension artérielle systémique qui peut être due à une hypovolémie ou à la persistance d'un canal artériel hémodynamiquement significatif. La correction d'une hypovolémie est importante dans la MMH.
- L'hypoxie, à l'origine d'une vasoconstriction pulmonaire et d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), d'hypoperfusion pulmonaire, qu'il faut corriger par une ventilation assistée avec PEEP (pression positive en fin d'expiration).

Remarque : le surfactant est détruit lors d'une hypoxie ou d'une hypothermie importante.

Le schéma, ci-dessus, permet de souligner les facteurs aggravants le **cercle vicieux** de la MMH.

2.2.3. ANATOMO PATHOLOGIE DE LA MMH

La lésion de base retrouvée dans la MMH est le **collapsus alvéolaire**. Le parenchyme pulmonaire est dense, peu aéré avec de nombreuses zones d'atélectasie.

Il est le siège d'une nécrose cellulaire et de dépôts hyalins éosinophiles dans les canaux alvéolaires (= membranes hyalines). Secondairement, on note des lésions d'alvéolite dues à un afflux de macrophages et de polynucléaires.

2.2.4. CLINIQUE DE LA MMH

Il s'agit d'un syndrome de détresse respiratoire aiguë du nouveau-né prématuré.

Avant la première heure de vie (H_1), on peut noter :

- Une tachypnée définie par une fréquence respiratoire (FR) supérieure à 60 inspirations par minute,
- Une cyanose à l'air ambiant - hypoxie - hypercapnie,
- Des signes de lutte cotés de 1 à 10 par le score de SILVERMAN (ci-dessous) :
 - ♦ Balancement thoraco abdominal,
 - ♦ Battement des ailes du nez,
 - ♦ Tirage intercostal.

Tableau 2 - SCORE DE SILVERMAN

	0	1	2
Balancement thoraco abdominal à l'inspiration	Gonflements synchrones	Gonflement abdominal seul	Gonflement abdominal rétraction thoracique
Tirage intercostal	Absent	Discret	Important sus-sous sternal
Entonnoir xyphoïdien	Absent	Modéré	Intense
Battements ailes du nez	Absent	Modéré	Intense
Geignement expiratoire	Absent	Perçu au stéthoscope	Audible continu

- Des signes de compliance pulmonaire basse
 - ♦ Geignement expiratoire dû à une expiration glotte fermée pour limiter le collapsus alvéolaire

Autres manifestations :

- Cardio-vasculaires :
 - ♦ Hypotension artérielle - HTAP.
 - ♦ Souffle de canal artériel persistant (shunt droit-gauche).

2.2.5. ANOMALIES BIOLOGIQUES

Il n'y a pas d'anomalie biologique spécifique de la MMH. La mesure des gaz du sang permet d'apprécier la gravité de la détresse respiratoire. On trouve classiquement une hypoxie ($\downarrow PO_2$), une hypercapnie ($\uparrow PO_2$) et une acidose métabolique ($\downarrow PH$).

2.2.6. SIGNES RADIOLOGIQUES

La radiographie de thorax de face permet de mettre en évidence une **triade** de signes qui témoignent du collapsus alvéolaire (15) :

- **Opacités diffuses bilatérales et symétriques** des deux champs pulmonaires sous forme de **microgranité** (image de verre dépoli). Dans les formes les plus sévères, ces opacités peuvent confluer jusqu'à réaliser une hépatisation totale du poumon, rendant indiscernables les bords du coeur.

- **Bronchogramme aérien** qui, pour avoir une valeur diagnostique, doit porter sur les bronches périphériques.
- **Rétraction pulmonaire**, affirmée sur le cliché de face par les rétractions intercostales et l'hémi-diaphragme droit atteignant la 8e côte.

Ces images typiques ne sont pas toujours évidentes sur les clichés précoces (avant la 8e heure). Le collapsus alvéolaire progressif explique le microgranité qui sera plus aisé à voir sur les clichés ultérieurs.

La classification radiologique en 4 stades a perdu de son intérêt depuis le recours à la ventilation assistée avec PEEP, car les images radiologiques sont modifiées de façon précoce (16). Le diagnostic de maladie des membranes hyalines ne sera porté que sur des critères évolutifs. Une radiographie aussi précoce que possible est néanmoins indispensable pour constituer un document comparatif et dépister une complication précoce de la ventilation assistée.

2.2.7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA MMH

Toutes les étiologies de détresse respiratoire du nouveau-né sont un diagnostic différentiel de la MMH (infection materno foetale - anomalie pulmonaire malformative ou non malformative - cardiopathie - maladie neuromusculaire - maladie métabolique).

2.2.8. COMPLICATIONS DE LA MMH

Elles sont d'autant plus fréquentes que l'âge gestationnel est faible.

- Décès par insuffisance respiratoire.
- Persistance d'un canal artériel avec oedème pulmonaire et insuffisance cardiaque.
- Epanchement gazeux intrathoracique type pneumothorax ou pneumomédiastin, emphysème interstitiel.
- Hémorragie intraventriculaire cérébrale ou leucomalacie (lésion ischémique), pouvant avoir un retentissement variable sur le développement psychomoteur de l'enfant, allant de l'infirmité motrice cérébrale à des troubles minimes du comportement.

- Dysplasie bronchopulmonaire ou maladie des ventilés, qui est une insuffisance respiratoire chronique dont l'incidence décroît avec l'âge gestationnel.

Elle atteint en moyenne (17) :

- ♦ 67% des enfants nés à moins de 28 semaines d'aménorrhée,
- ♦ 30% des enfants nés entre 28 et 30 semaines d'aménorrhée,
- ♦ 9% des enfants nés entre 30 et 31 semaines d'aménorrhée.

Elle serait due à des phénomènes inflammatoires importants lors de la MMH, liés à un déficit fonctionnel du système antiprotéasique à l'origine d'une élastolyse pulmonaire qui joue un rôle dans la survenue de la dysplasie bronchopulmonaire (18).

Elle est définie par une durée d'oxygénothérapie supérieure à 28 jours.

3. LES SURFACTANTS EXOGENES

3.1. HISTORIQUE (19)

- 1959 : AVERY et MEAD (12) mettent en évidence une diminution de la tension superficielle dans l'alvéole due au surfactant présent dans les poumons de nouveau-nés décédés de MMH.
- 1970 : ADAMS et Coll. (20) mettent en évidence chez ces enfants un déficit en phospholipides du surfactant.

A partir de ces données, une des voies de recherche pour le traitement des MMH est de fabriquer un surfactant exogène que l'on pourrait substituer au surfactant endogène défaillant afin d'obtenir une diminution de la tension de surface à bas volume pulmonaire.

Des études parallèles débutent, portant sur deux pôles d'intérêt :

- amélioration des **techniques de soins** avec début de ventilation en pression positive continue,
- meilleure définition des **caractéristiques biochimiques et biophysiques** des surfactants humains et animaux avec mise en évidence du dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC) et du phosphatidyl glycérol (PG).

3.1.1. EXPERIMENTATION ANIMALE

- 1972 : ENHORNING et ROBERTSON (21) obtiennent du surfactant de lapin adulte par lavage pulmonaire et centrifugation. Après instillation de ce mélange dans la trachée d'un lapin prématuré, ils observent une amélioration de l'expansion, de la compliance pulmonaire ainsi que de l'hématose et de la survie.

Les résultats sont identiques après expérimentation sur des singes rhésus prématurés.

- 1978 : ADAMS et Coll. (22) confirment l'efficacité d'un surfactant naturel chez le mouton prématuré.

La recherche porte sur les surfactants naturels animaux aussi bien que sur les surfactants artificiels pour obtenir le produit le plus efficace possible.

- 1979 : FUJIWARA et Coll. (23) améliorent un surfactant bovin en ajoutant des phospholipides (DPPC et PG) et obtiennent des résultats remarquables chez le lapin prématuré avec réduction de la formation de membranes hyalines.

BANGHAM et MORLEY (24) mettent au point un surfactant artificiel exempt de protéines avec un rapport DPPC/PG = 7/3, efficace mais avec un bénéfice inférieur par rapport aux surfactants naturels.

3.1.2. EXPERIMENTATION APPLIQUEE A L'HOMME

- 1976 : Les premiers essais humains ont lieu en 1976 avec un surfactant artificiel délivré par aérosol (25).
- 1980 : FUJIWARA et Coll. (26) rapportent le traitement, avec une efficacité notable, de 10 nouveau-nés prématurés atteints de MMH, par surfactant semi synthétique.

Cette expérience relance l'intérêt des chercheurs et des cliniciens pour cette thérapeutique substitutive et permet la mise au point de plusieurs produits appelés surfactants exogènes artificiels ou naturels, dont les principales caractéristiques sont décrites dans le paragraphe suivant (§ 3.2.).

- 1983 : Début des différentes études humaines, avec une option traitement curatif opposée à celle du traitement préventif ; un surfactant d'origine humaine est utilisé.
- 1985 : Etudes pilotes avec des surfactants naturels d'origine animale (bovin, porcin) et artificiels sur de petites séries (5 à 60 nouveau-nés).
- 1987 : L'efficacité du surfactant exogène dans le traitement des MMH est prouvée, mais la stratégie thérapeutique (traitement curatif/préventif ?), le nombre de doses (une/plusieurs instillations ?) et les effets secondaires éventuels restent autant de questions.

Les réponses seront en partie apportées par de grands essais multicentriques mis en place à partir de 1990 (OSIRIS).

3.2. LES DIFFERENTS SURFACTANTS EXOGENES

Les surfactants exogènes sont utilisés en thérapeutique dans les cas de détresse respiratoire néonatale sévère.

Tableau 3 - COMPARAISON DES SURFACTANTS EXOGENES (Surfactant humain en référence)

		Humain	CUROSURF®	SURVANTA®	SURFEXO®
	Type de surfactant exogène	Naturel	Naturel	Naturel	Artificiel
	Origine	LBA	Porcine	Bovine	Synthèse
B	Lipides totaux (% LT)	90	99	99	85
I	Phospholipides (PL)	85	99	89	85
O	Phosphatidylcholine (% PL)	70	70	74	100
C	Dipalmitoyl PC (% PC)	41	> 40	78	100
H	Lipides neutres (% LT)	5	0	3	0
I	Protéines (%)	10	1	1	0
M	Protéines spécifiques	5	1	1	0
I	SP-A, SP-D	3	0	0	0
E	SP-B, SP-C	2	1	1	0
	Autres (Complément en %)	Absente	Absente	Absente	15
	Tyloxapol	-	-	-	9
	Hexadécanol	-	-	-	6
	TS équilibre (mN/m)	-	24 – 27	25	45
	TS minimale	-	0	<5	31
	TS maximale	-	29	30	53
	Absorption	-	< 0,4	<1	0,7
	Concentration en PL (mg/ml)	-	80	25	13,5
	Présentation	-	Lyophilisé 120 mg = 1,5 cc 240 mg = 3,0 cc	Prêt à l'emploi 200 mg = 8 ml	Lyophilisé 100 mg = 8 ml
	Conservation	-	4 à 6° C abri lumière	4 à 8° C abri lumière	T° ambiante abri lumière
	Posologie	-	200 mg/kg puis 100 mg/kg 2 fois maximum	100 mg/kg	67,5 mg/kg
	Volume d'instillation (ml/kg)	-	2,5	4	5
	Modalités d'administration	-	Intratrachéal direct rapide Sonde aspiration VA manuelle 2'	Intratrachéal direct rapide	Intratrachéal lent Dérivation sur sonde intubation

Abréviations : L.B.A. = Lavage Broncho Alvéolaire V.A. = Ventilation Assistée
TS = Tension de surface

Les trois principaux produits utilisés sont le SURFEXO[®] (laboratoire WELLCOME), le CUROSURF[®] (laboratoire SERONO) et le SURVANTA[®] (laboratoire ABOTT) (27). Ce dernier est essentiellement utilisé aux USA.

Remarques :

- Le SURVANTA[®] est supplémenté après extraction en dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC), acide palmitique et tripalmitine après réalisation de tests physico-chimiques avec l'extrait naturel : ceci explique la variabilité des lots concernant la composition du produit.
- Seuls les surfactants naturels (CUROSURF[®], SURVANTA[®]) ont des protéines hydrophobes spécifiques.
- Les valeurs de référence pour la surfactométrie sont les suivantes :
 - ♦ absorption rapide inférieure à 1 seconde.
 - ♦ TS équilibre..... 25 mN/m
 - ♦ TS maximale 30 mN/m
 - ♦ TS minimale..... < 10 mN/m

On remarque une nette supériorité, en ce qui concerne la surfactométrie, des surfactants exogènes naturels par rapport au SURFEXO[®] qui est due à la présence des protéines SP-B - SP-C.

- Le volume à instiller est significativement plus faible pour le CUROSURF[®] (2,5 ml/kg contre 4 ou 5 pour le SURVANTA[®] et le SURFEXO[®]).

4. MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude **rétrospective** incluant les nouveau-nés hospitalisés, en réanimation infantile du CHRU de LIMOGES, pour détresse respiratoire néonatale grave ayant nécessité une intubation nasotrachéale, une ventilation assistée et un traitement par surfactant exogène.

L'étude s'étend sur une période de 4 ans, soit du 1 août 1991 au 1 août 1995 et ne prend en compte que les enfants traités dans le service.

Les données concernant la période néonatale ont été tirées de l'étude des dossiers (observations cliniques - feuilles de surveillance - feuilles de prescription).

Les données concernant le suivi au décours de l'hospitalisation initiale en Néonatalogie ont été obtenues par un questionnaire adressé aux médecins traitants des enfants (Annexe).

L'information a ensuite été complétée par un contact téléphonique direct avec les parents des enfants inclus dans l'étude.

En ce qui concerne le suivi du développement staturo pondéral, les courbes de référence utilisées sont les courbes de LEROY-LEFORT pour la période néonatale et les courbes de SEMPE pour la période de 0 à 4 ans. En accord avec la définition, l'hypotrophie signifie un poids inférieur au dixième percentile pour la période néonatale, puis inférieur à - 2 Déviations Standards (DS) pour la période de 0 à 4 ans. Il faut noter que tous les résultats sont donnés en **terme corrigé** (semaines d'aménorrhées) aussi bien pour le développement staturo-pondéral que psychomoteur.

Les résultats des échographies transfontanellaires sont donnés en grade selon la classification de PAPILE rappelée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 - CLASSIFICATION DES GRADES D'ETF

Grade 1	Lésion sous épendymaire de petite taille.
Grade 2	Hémorragie épanchée dans le ventricule sans dilatation
Grade 3	Hémorragie avec dilatation ventriculaire (risque d'hydrocéphalie)
Grade 4	Hémorragie avec diffusion dans le parenchyme cérébral qui est détruit Porencéphalie

Nous tenons à souligner qu'aucun critère d'exclusion, ni de poids, ni d'âge gestationnel, n'a été posé.

Tous les nouveau-nés ont été intubés selon les critères suivants : détresse respiratoire vitale à la naissance, $PCO_2 > 60$ mm Hg à l'entrée dans le service, détresse respiratoire grave d'aggravation progressive ($FIO_2 \geq 60\%$).

Au cours de la période considérée, deux surfactants exogènes ont été utilisés aux posologies usuelles : il s'agit du SURFEXO[®] et du CUROSURF[®]. Les indications de tel ou tel produit ont été fonction des produits disponibles dans le service et de façon non significative selon le poids de naissance de l'enfant traité (CUROSURF[®] pour les plus petits poids de naissance dans la mesure du possible).

5. RESULTATS

5.1. PRESENTATION DE LA POPULATION

Sur la période considérée, 200 nouveau-nés ont été hospitalisés pour MMH. Sur ce nombre total, 190 ont été intubés et ventilés et 133 ont été traités par surfactant exogène, soit 70% des nouveau-nés en détresse respiratoire nécessitant une ventilation assistée.

Ces 133 enfants constituent la population de notre étude.

Le sexe ratio est de 1,2 en faveur des garçons (73/60).

L'âge gestationnel moyen est de 31,26 semaines d'aménorrhée (extrêmes 23 et 38 semaines d'aménorrhée) avec un poids moyen de naissance de 1 642 g (extrêmes 520 et 3 630 g).

5.1.1. PERIODE ANTE ET PRENATALE

5.1.1.1. GROSSESSES MULTIPLES

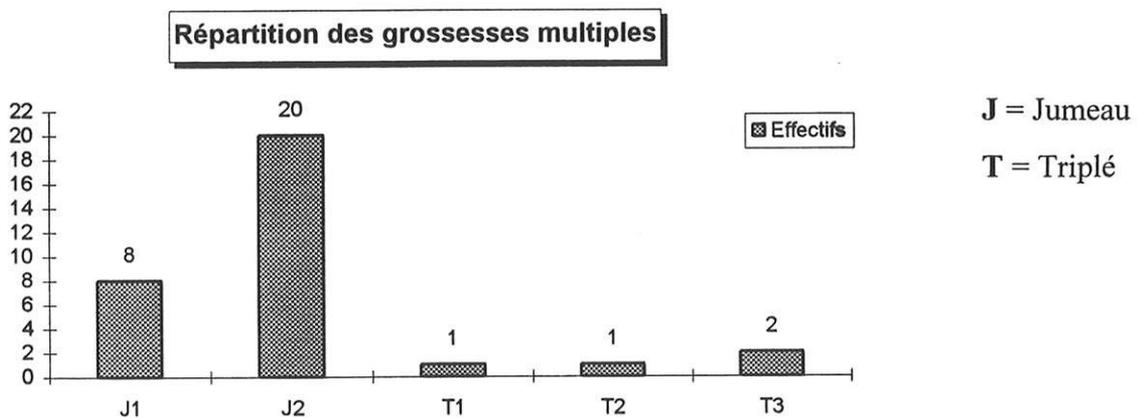


Figure 6 - REPARTITION DES GROSSESSES MULTIPLES

Commentaire :

32 enfants, soit 24% de la population, sont issus de grossesses multiples.

Pour les jumeaux, 71% sont des 2e jumeaux (20/28) et pour les triplés 50% sont des 3e triplés.

5.1.1.2. MODE D'ACCOUCHEMENT

Le taux de naissance par césarienne pour la population globale est de 56% (75/133) avec une répartition hypotrophe/eutrophique de 28/47, soit 37% d'hypotrophes. Les césariennes ont été réalisées à partir de 29 semaines d'aménorrhée avec un taux de 76,6% (23/30) pour la classe d'âge [29-30]s et un taux de 82% (23/28) pour la classe d'âge [31-32]s. Les indications des césariennes ont été dans 50% dans cas une toxémie gravidique sévère. Dans notre expérience une césarienne ne semble pas indiquée avant l'âge de 31 semaines d'aménorrhée en dehors d'une pathologie maternelle.

On déduit des données précédentes le nombre d'accouchements par voie basse, qui est de 58/133, soit 44%.

5.1.2. ETUDE DES EFFECTIFS PAR CLASSE D'AGE GESTATIONNEL

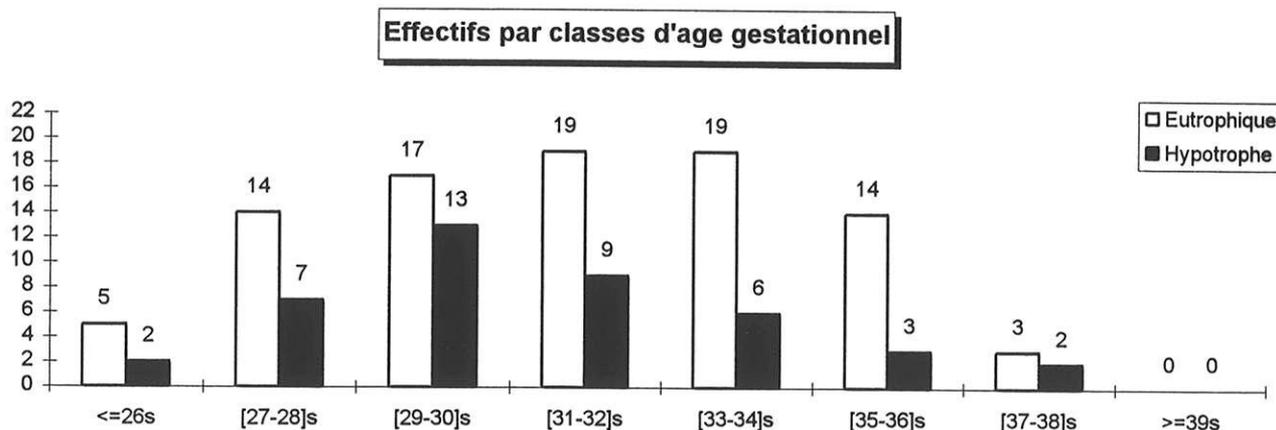


Figure 7 - EFFECTIFS PAR CLASSE D'AGE GESTATIONNEL

Dans chaque classe d'âge gestationnel, nous constatons une prédominance des eutrophiques sur les hypotrophes dans un rapport $\geq 2/1$, sauf pour la classe d'âge 28 à 30 semaines d'aménorrhée.

91% de la population totale, soit 121 bébés ont un âge gestationnel compris entre 27 et 36 semaines d'aménorrhée avec une prédominance pour la période 29 à 34 semaines d'aménorrhée (62% de la population totale).

5.1.3. ETUDE DES EFFECTIFS PAR POIDS DE NAISSANCE

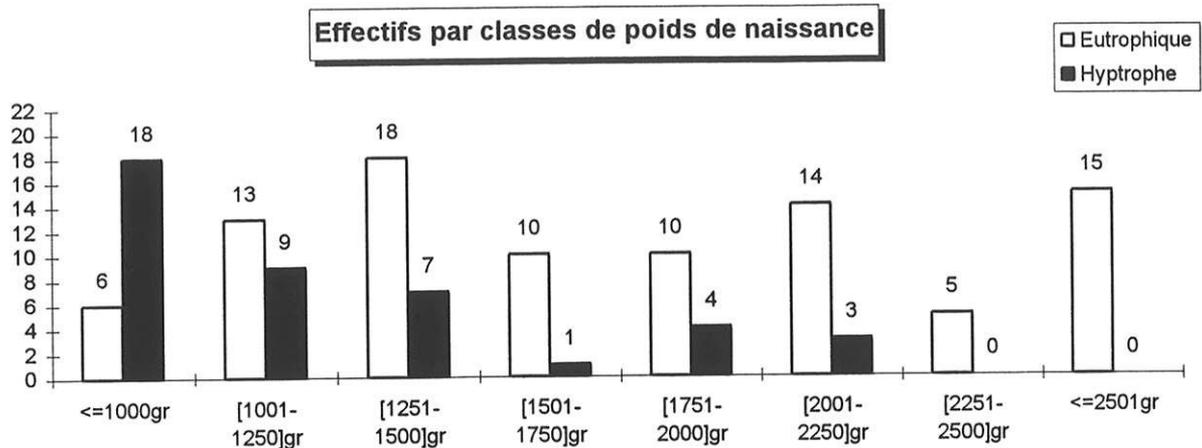


Figure 8 - EFFECTIFS PAR CLASSES DE POIDS DE NAISSANCE (PN)

On note une nette prédominance des hypotrophes (3/4) dans la classe des PN < 1 000 g.

Dans notre population 46/133 enfants, soit 34,5%, ont un PN < 1 251 g, avec 58,6% d'hypotrophes.

5.1.4. ETUDE DES EFFECTIFS PAR PATHOLOGIE PULMONAIRE INITIALE

Nous avons donc réparti notre population en quatre groupes (A, B, C, D) de gravité croissante ce qui concerne la pathologie pulmonaire initiale selon des critères de ventilation assistée, soit les constantes du respirateur, en nous basant :

- sur la fréquence respiratoire de la machine calculée à partir du rapport I/E (temps inspiratoire/temps expiratoire),
- sur la FIO₂ (fraction inspirée d'oxygène) qui varie de 21 à 100% et permet d'apprécier l'importance de l'oxygénothérapie nécessaire à l'enfant.

Les groupes sont les suivants :

- **Groupe A** : Fréquence respiratoire variant de 9 à 24 cycles/minute et $FIO_2 < 60\%$.
- **Groupe B** : Fréquence respiratoire égale à 24 cycles/minute et $FIO_2 \geq 60\%$, ou fréquence respiratoire comprise entre 24 et 40 cycles/minute et $FIO_2 < 60\%$.
- **Groupe C** : Fréquence respiratoire égale à 40 cycles/minute et $FIO_2 \geq 60\%$.
- **Groupe D** : Fréquence respiratoire supérieure à 40 cycles/minute pour toute valeur de FIO_2 .

Ventilation non conventionnelle type ventilation haute fréquence

Répartition selon l'âge gestationnel dans les groupes pulmonaires

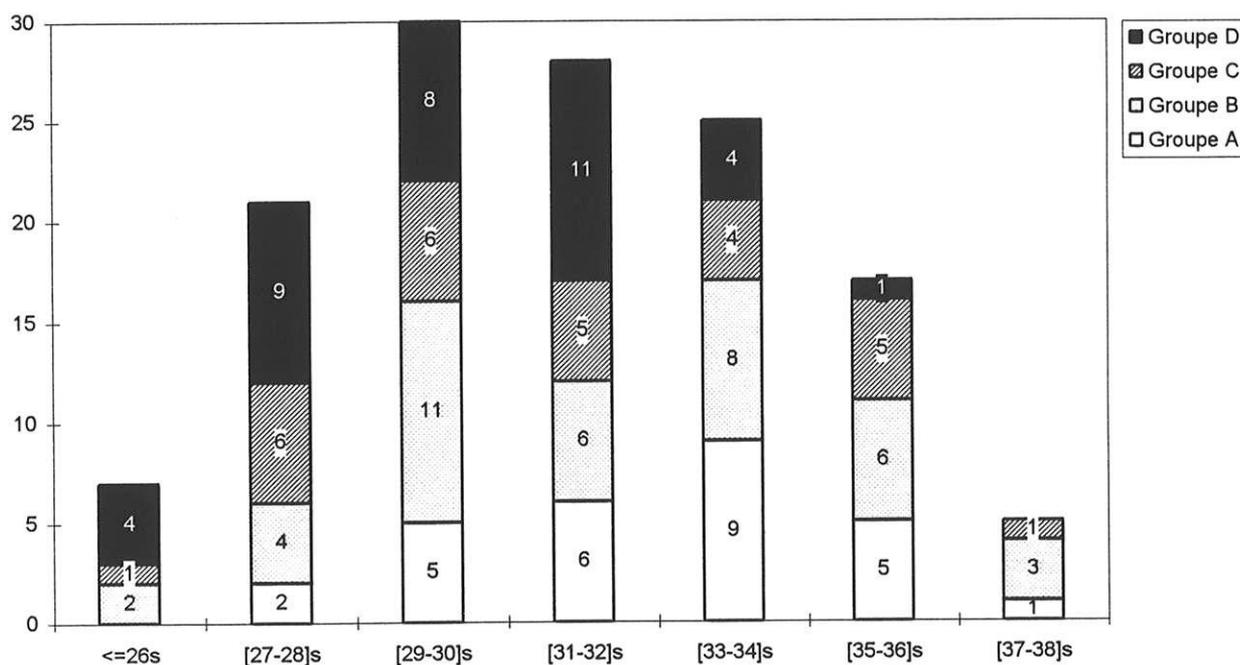


Figure 9 - REPARTITION SELON L'AGE GESTATIONNEL DANS LES GROUPES PULMONAIRES

Commentaire :

Les grands prématurés représentent la majorité de la population des groupes C et D, c'est à dire des enfants ayant une pathologie pulmonaire sévère. Après l'âge de 32 semaines d'aménorrhée, la proportion s'inverse avec une majorité d'enfants inclus dans les groupes A et B.

5.2. DURANT L'HOSPITALISATION INITIALE

Nous avons opté pour l'étude des cas des enfants décédés au début de ce chapitre, afin d'avoir un certain nombre de données auxquelles nous pourrions faire référence dans les paragraphes suivants.

5.2.1. ETUDE DES DECES

Dans la population étudiée, nous avons eu 20 décès/133 enfants, soit 15% de la population, avec la répartition suivante :

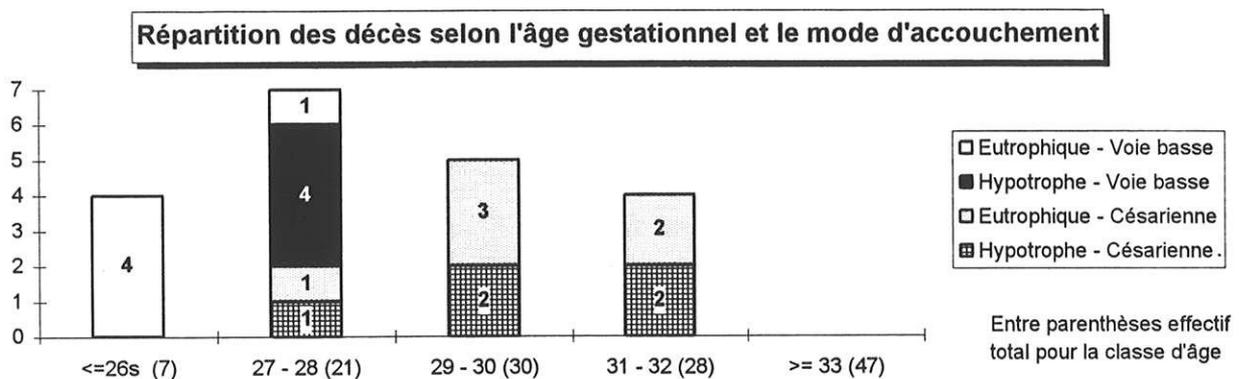


Figure 10 - REPARTITION SELON L'AGE GESTATIONNEL ET LE MODE D'ACCOUCHEMENT

Tous les enfants décès nés après 29 semaines d'aménorrhée sont nés par césarienne. Le taux de mortalité chez les prématurés hypotrophes est identique quel que soit le mode d'accouchement.

Tableau 5 - REPARTITION SELON LE GROUPE DE PATHOLOGIE PULMONAIRE

	Nombre de décès	Nombre d'enfants	%
Groupe A	1	28	3,6%
Groupe B	1	40	2,5%
Groupe C	6	28	21%
Groupe D	12	37	32%

Commentaire

Le taux de mortalité est fortement augmenté dans les groupes C et D, c'est-à-dire dans le cas de pathologies pulmonaires sévères avec 18/20 décès, soit 90%.

5.2.1.1. ETUDE SELON LE DELAI ET LA CAUSE DU DECES

Nous retenons comme cause de décès :

- ♦ **une pathologie respiratoire** (hypoxémie réfractaire, hémorragie pulmonaire) dans 9 cas avec un délai moyen de 2,4 jours,
- ♦ **une pathologie neurologique** (saignement intraventriculaire) dans 9 cas avec un délai moyen de 7,1 jours,
- ♦ **une pathologie infectieuse** dans 2 cas (1 jour - 8 jours).

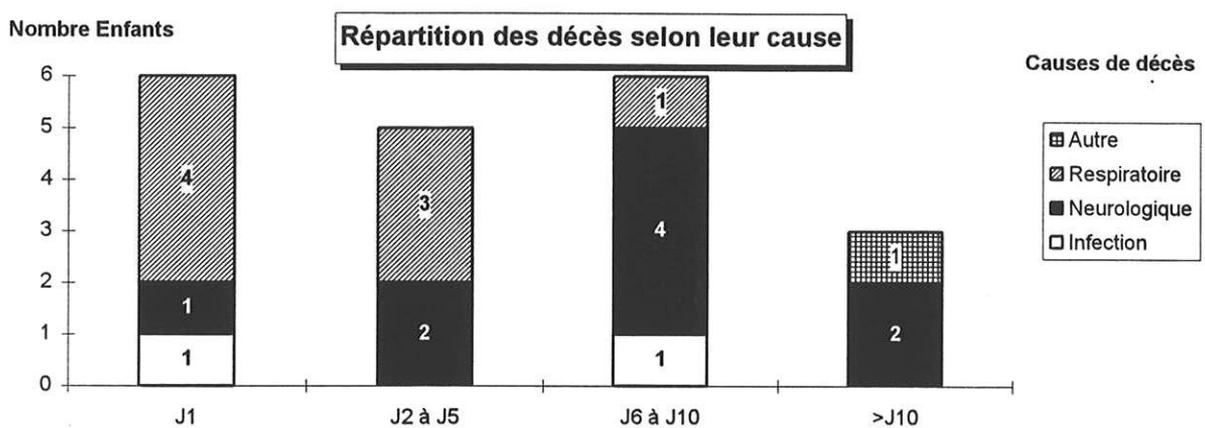


Figure 11 - REPARTITION DES DECES SELON LEUR CAUSE

5.2.1.2. ETUDE SELON LE DELAI DU DECES (J = jour de vie)

Décès avant J1 (6 cas) :

- ♦ 4 cas d'hypoxémie réfractaire avec surfactant non efficace d'emblée pour lesquels le bilan neurologique n'a pas été fait,
- ♦ 1 cas d'hémorragie intracrânienne,
- ♦ 1 cas de choc septique.

Décès entre J2 et J5 (5 cas) :

- ♦ 3 cas d'hypoxémie réfractaire après amélioration transitoire par le surfactant.
- ♦ 2 cas de saignement intracrânien précoce.

Décès entre J6 et J10 (6 cas)

- ♦ 4 cas de saignement intracrânien,
- ♦ 1 cas d'hypoxémie réfractaire,
- ♦ 1 cas de choc septique sur syndrome de Lyell.

Décès après J10 (3 cas)

- ♦ 2 cas de cause neurologique,
- ♦ 1 cas de défaillance multiviscérale avec hypoxémie réfractaire.

Remarques :

- La pathologie pulmonaire entraîne un décès plus précoce après efficacité ou non du surfactant dans un premier temps.
- Pour les décès dus à des causes neurologiques, l'échographie transfontanellaire réalisée était pathologique dans 100% des cas.
- L'électroencéphalogramme (EEG) a été fait pour mettre en évidence une souffrance neurologique, dans 5 cas sur 20. Dans 3 cas sur 5, le décès a été attribué à une cause neurologique, alors que pour les 2 cas restants, il s'agissait d'un problème pulmonaire et d'une défaillance multiviscérale avec tracé de souffrance marquée à l'EEG.
- Dans les cas de décès attribués à une cause neurologique, on note une efficacité du surfactant avec nette diminution de la ventilation assistée (allant même jusqu'à l'extubation) dans 7 cas sur 9.

5.2.2. REANIMATION A LA NAISSANCE

5.2.2.1. DELAI D'INTUBATION

65 prématurés, soit 47% de la population, ont été intubés avant la 10e minute de vie, et 111, soit 83% ont été intubés avant la 3e heure de vie.

Les intubations retardées après H6 de vie concernent 13 enfants. Dans 9 cas, il s'agit d'enfants d'âge gestationnel égal à 35, 36 semaines d'aménorrhée.

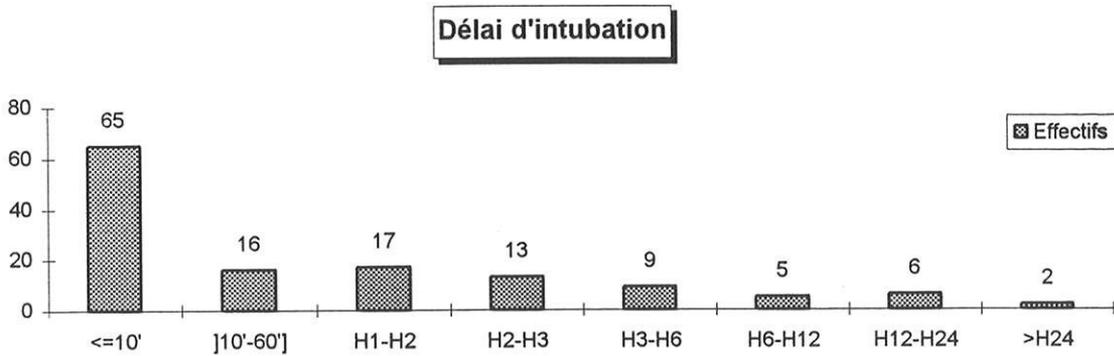


Figure 12 - EFFECTIFS SELON LE DELAI D'INTUBATION A LA NAISSANCE

Les critères d'intubation retenus sont les suivants :

- naissance en état de mort apparente (APGAR \leq 3),
- détresse respiratoire grave,
- PCO₂ aux gaz du sang > 60 mm Hg
- FIO₂ > 60% pour maintenir SaO₂ > 95%.

5.2.2.2. LE SCORE D'APGAR

Il a été coté pour 129 enfants à la première minute.

- ♦ 43 enfants sont nés **en état de mort apparente (APGAR de 1 à 3)** ; à 1 minute de vie tous ont un APGAR \geq 4.
- ♦ 38 enfants ont un score d'APGAR entre 4 et 7 à la 1^e minute de vie pour 30 à la 10^e minute de vie.
- ♦ 48 enfants ont un score d'APGAR compris entre 8 et 10 à la 1^e minute de vie pour 94 à la 10^e minute.

Tous les enfants ont eu une réanimation efficace avec amélioration du score d'APGAR à 10 minutes par rapport au score initial.

5.2.3. A L'ARRIVEE DANS LE SERVICE

5.2.3.1. ETUDE DE LA TEMPERATURE DES ENFANTS

L'étude de la température prise en rectal à l'entrée dans le service donne la répartition suivante :

Tableau 6 - REPARTITION SELON LA TEMPERATURE A L'ENTREE

	Nombre d'enfants
$\theta \geq 36^{\circ} \text{ C}$	64
$35^{\circ} \text{ C} \leq \theta \leq 35,9^{\circ} \text{ C}$	40
$34^{\circ} \text{ C} \leq \theta \leq 34,9^{\circ} \text{ C}$	14
$33^{\circ} \text{ C} \leq \theta \leq 33,9^{\circ} \text{ C}$	10
$< 33^{\circ} \text{ C}$	5

Commentaire :

48% des enfants sont normothermiques ou ont une hypothermie modérée.

22% ont une hypothermie (très) sévère, définie par une température inférieure à 35° C .

Tableau 7 - REPARTITION DES ENFANTS HYPOTHERMIQUES SELON L'AGE GESTATIONNEL ET LE POIDS DE NAISSANCE

	Nombre	Age gestationnel moyen SA extrêmes	Poids moyen extrêmes	Nombre d'hypotrophes
$34^{\circ} \text{ C} \leq \theta \leq 34,9^{\circ} \text{ C}$	14	28,8 s [25 - 36]	1 207 g [740 - 2 750]	6
$33^{\circ} \text{ C} \leq \theta \leq 33,9^{\circ} \text{ C}$	10	28,6 s [25 - 33]	1 086 g [520 - 1 380]	6
$\theta < 33^{\circ} \text{ C}$	5	30,0 s [27 - 33]	1 260 g [570 - 1 780]	1

Commentaire :

Dans la population des enfants ayant une température $< 35^{\circ} \text{ C}$ à l'entrée, soit 29 enfants, l'âge gestationnel moyen est de 29 semaines avec un poids moyen de 1 180 g.

9 enfants sur 29 ont un âge gestationnel > 30 semaines d'aménorrhée.

Dans le groupe $< 33^{\circ} \text{C}$, il est difficile de trouver une signification statistique car la population est faible (5) et disparate (2 - 27 semaines, 2 - 33 semaines, 1 - 30 semaines), contrairement aux deux autres groupes où les populations sont plus homogènes.

Tableau 8 - DEVENIR SELON LA TEMPERATURE A L'ENTREE

	nombre	Décès de cause pulmonaire	Décès de cause neurologique	ETF anormale
$34^{\circ} \text{C} \leq \theta \leq 34,9^{\circ} \text{C}$	14	1	5	1 grade 1 et 1 grade 3
$33^{\circ} \text{C} \leq \theta \leq 33,9^{\circ} \text{C}$	10	3	0	2 grades 1 1 grade 3 1 grade 4
$\theta < 33^{\circ} \text{C}$	5	1	1	1 grade 4

Commentaire :

Les hypothermies les plus sévères sont notées chez les prématurés les plus jeunes (70% de la population concernée) avec une morbidité et une mortalité augmentée en cas d'hypothermie $< 34^{\circ} \text{C}$.

Nous pouvons remarquer une différence significative chez les prématurés de moins de 30 semaines d'aménorrhée avec une hypothermie $< 34,5^{\circ} \text{C}$, concernant la gravité des pathologies respiratoires :

- Dans le groupe A : 1 enfant/28 (soit 3,5%) qui décède.
- Dans le groupe B : 1 enfant/40 (soit 2,5%) qui survit.
- Dans le groupe C : 4 enfants/28 (soit 14%) dont 1 décède.
- Dans le groupe D : 13 enfants/37 (soit 35%) avec 7 décès.

Il semble donc que l'hypothermie $< 34,5^{\circ} \text{C}$ chez les prématurés de moins de 30 semaines d'aménorrhée soit un facteur aggravant de la morbidité et de la mortalité en cas de MMH sévères.

5.2.3.2. ETUDE DES GAZ DU SANG

L'étude de la population en fonction du pH mesuré à l'entrée, n'est pas réalisable car les gaz du sang sont souvent effectués, après pose du cathéter central et intubation (en cas de détresse respiratoire en voie d'aggravation), ce qui correspond à un délai moyen de 1 heure.

5.2.3.3. ETUDE DE LA TOLERANCE DU SURFACTANT

5.2.3.3.1. AUGMENTATION DE LA VENTILATION ASSISTEE.

90 enfants ont été traités par SURFEXO[®] : pour 14 d'entre eux, une augmentation de la ventilation a été nécessaire lors de l'administration de SURFEXO[®], c'est-à-dire augmentation nette de la FIO₂ (> 20%) ou accélération de la fréquence du respirateur.

43 enfants ont été traités par CUROSURF[®] : 5 d'entre eux ont nécessité une augmentation de la ventilation assistée.

Nous avons eu 1 cas de malaise grave avec bref arrêt cardiorespiratoire, rapidement récupéré, lors d'un traitement par CUROSURF[®] chez un prématuré de 28 semaines, ayant une MMH sévère, nécessitant la réaspiration en urgence du surfactant. L'hypothèse la plus probable est qu'il y ait eu formation d'un embolo de surfactant avec obstruction de la trachée ou des grosses bronches entraînant ce malaise grave. L'enfant n'a pas gardé de séquelle après cet accident.

5.2.3.3.2. SURVENUE DE PNEUMOTHORAX

Concernant la fréquence des pneumothorax, nous en dénombrons 18 cas, soit 13,5% de la population totale dont 3 n'ont pas nécessité de drainage thoracique.

Sur ces 18 cas, 11 ont été traités par SURFEXO[®] et 7 par CUROSURF[®], ce qui fait un taux de respectif de 12% et 16% de pneumothorax.

Tableau 9 - REPARTITION DES PNEUMOTHORAX SELON LE GROUPE PULMONAIRE

	Nombre de pneumothorax	Nombre d'enfants
Groupe A	2	28
Groupe B	6	40
Groupe C	1	27
Groupe D	6	36

Nous pouvons donc souligner que le pneumothorax n'est pas une complication réservée aux MMH les plus sévères.

De même, les âges gestationnels des prématurés ayant fait un pneumothorax sont très hétérogènes, variant de 26 à 37 semaines, avec un âge gestationnel moyen de 28 semaines d'aménorrhée.

Pour les pneumothorax nécessitant un drainage le délai de survenue :

- est inférieur à 48 heures de vie dans 60% des cas (soit 9 cas sur 15).
- est compris entre le 2e et le 5e jour de vie dans 26% des cas (soit 4 cas sur 15)
- est supérieur à 5 jours dans 13% des cas (soit 2 cas sur 15).

La durée moyenne de drainage est de 4,5 jours (avec des extrêmes de 0,2 à 8 jours).

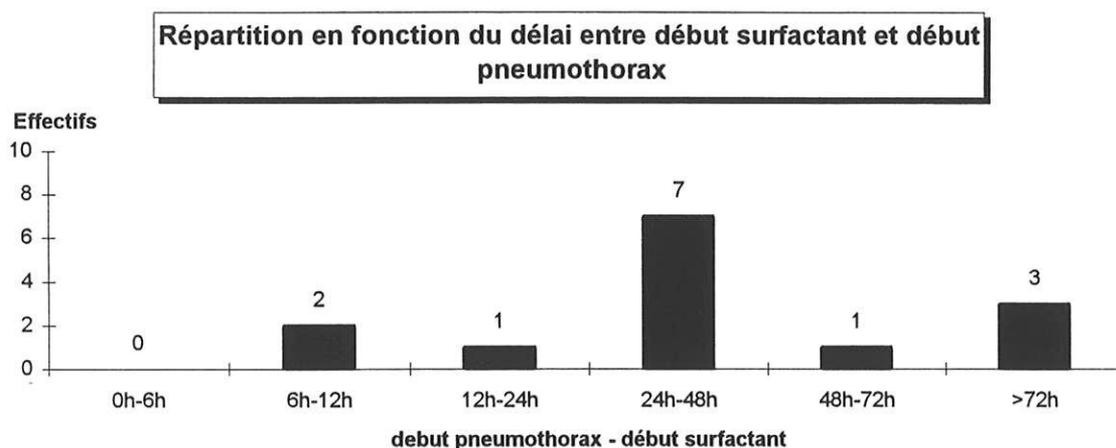


Figure 13 - REPARTITION EN FONCTION DU DELAI ENTRE DEBUT SURFACTANT ET DEBUT PNEUMOTHORAX

Il semble raisonnable d'incriminer le surfactant exogène comme facteur favorisant de la survenue d'un pneumothorax si celui-ci se produit dans les 48 heures suivant le traitement.

Dans ce cas, 9 cas sur 15 de pneumothorax, soit 60%, seraient partiellement imputables au surfactant.

5.2.3.3.3. SURVENUE D'HEMORRAGIE PULMONAIRE

La dernière pathologie étudiée dans le cadre de la tolérance du surfactant exogène est la survenue d'hémorragies pulmonaires, qui sont définies par des aspirations sanglantes à plusieurs reprises au niveau trachéal associées à une augmentation de la ventilation assistée (FIO₂ ou fréquence du respirateur). Les radiographies thoraxiques journalières n'ont jamais permis de mettre en évidence un trouble de la ventilation associée.

Nous en dénombrons 4 cas (\nearrow FIO₂ d'au moins de 20%), dont 3 cas ont été mortels, le diagnostic étant confirmé dans deux cas à l'autopsie.

Pour 6 enfants nous avons eu des aspirations trachéales sanglantes répétées, sans modification de la ventilation assistée. Il s'agissait donc uniquement d'hémorragies trachéales.

5.2.4. PATHOLOGIE RESPIRATOIRE

5.2.4.1. DEVENIR SELON LA GRAVITE DE LA MMH INITIALE : ETUDE DE LA POPULATION TOTALE

Nous avons fait une étude de la population totale pour déterminer l'efficacité du traitement par surfactant exogène.

Pour ce faire, nous avons essayé de trouver dans notre population des critères de gravité concernant la fonction respiratoire.

Comme nous l'avons dit précédemment, les gaz du sang réalisés à l'entrée ne semblaient pas exploitables du fait du délai de réalisation (1 heure en moyenne) chez des enfants sous ventilation assistée dans la majeure partie des cas, ce qui implique une minimisation des anomalies des gaz du sang.

De même la radiographie thoracique n'a pas été retenue comme critère de gravité puisqu'il s'agit de radiographies pulmonaires d'enfants intubés-ventilés, ce qui n'est pas conforme à la définition des grades radiologiques de la maladie des membranes hyalines.

Nous avons réparti notre population en quatre groupes (A, B, C, D) de gravité croissante en ce qui concerne la pathologie pulmonaire initiale selon les critères de ventilation artificielle (Cf 5.1.4 P 39).

Pour juger de l'efficacité du surfactant à la douzième (H12) et à la vingt quatrième heure (H24) après instillation (H0), nous avons choisi les critères suivants :

Surfactant efficace

- Diminution de la FIO_2 de 40% par rapport à la FIO_2 initiale.

Surfactant non efficace

- Diminution de la FIO_2 de moins de 40% par rapport à la FIO_2 initiale.
- Diminution de la FIO_2 de 40% avec une augmentation de la fréquence du respirateur.

Dans le cas d'une dose unique, l'efficacité a été jugée à H12 et H24.

Dans le cas de l'administration de 2 doses :

- ♦ L'efficacité de la dose n°1 a été jugée à H12,
- ♦ L'efficacité de la dose n°2 a été jugée entre H12 et H24,
- ♦ L'efficacité globale a été jugée entre H0 et H24

Tous les enfants ont bénéficié d'une ventilation assistée en IMV avec PEEP (avec un respirateur type BABYLOG) dès la suspicion de diagnostic de MMH.

A l'entrée dans le service, les constantes de ventilation de base pour ces enfants sont les suivantes :

- ♦ Fréquence respiratoire = 40 cycles/minute.
- ♦ FIO_2 = 100 %.
- ♦ PEEP = + 4.

La FIO_2 est rapidement adaptée à la mesure de la SaO_2 (saturation artériolaire en oxygène) qui est donnée par un oxymètre de pouls mis en place sur le doigt de l'enfant.

Il faut obtenir des valeurs de SaO_2 entre 95 et 97% pour avoir une oxygénation correcte. La mesure de ce paramètre permet d'avoir une idée du degré d'hypoxie de l'enfant et d'adapter la FIO_2 selon les valeurs de la SaO_2 .

La nécessité d'une $FIO_2 > 60\%$ nous paraît être un élément de gravité.

Tableau 10 - ETUDE DE LA POPULATION GENERALE SELON LA GRAVITE DE LA PATHOLOGIE PULMONAIRE INITIALE

	Groupe A	Groupe B	Groupe C	Groupe D
AGE GESTATIONNEL				
< 26 s	0	2	1	4
27 - 28 s	2	4	6	9
29 - 30 s	5	11	6	8
31 - 32 s	6	6	5	11
33 -34 s	9	8	4	4
35 - 36 s	5	6	5	1
> 37 s	1	3	1	0
TOTAL (% population totale)	28 (21%)	40 (30%)	28 (21%)	37 (28%)
Infections J0	5	8	5	7
Délai 1 ^e dose (h)	15 [0-55]	12,2 [2-56]	9,5 [1-43]	6,6 [1-21]
Nombre de 2 ^e dose (% groupe pulmonaire)	13 (46,4%)	21 (52,5%)	17 (64%)	19 (51%)
Efficacité de 2 ^e dose (% efficacité)	0/13 (0%)	0/21 (0%)	2/17 (28%)	4/19 (21%)
Efficacité globale				
> 0	10 (36%)	18 (45%)	18 (64%)	25 (67%)
< 0	18	22	10	9
Bronchodysplasie	6	9	4	7
J extubation (J)	6,5 [1,1-23]	6,7 [1,2-26]	8,9 [1-40,5]	10,9 [1,1-50,5]
ETF PATHOLOGIQUE (n)				
grade 1	1	3	0	1
grade 2	0	0	2	0
grade 3	0	2	2	3 (2 décès)
grade 4	0	1	3 (3 décès)	5 (5 décès)
Décès	0	1	6	13

Commentaire:

La répartition selon les âges gestationnels des différents groupes de gravité pulmonaire est globalement homogène pour les âges médians [29 à 34 semaines] avec un clivage à 32 semaines d'aménorrhée. A partir de 33 semaines d'aménorrhée, les groupes A et B regroupent plus de 50% de la population.

Pour les âges extrêmes :

> 37 semaines : 1 cas/5 (20%) dans le groupe C, 0 dans le groupe D, donc des MMH jugées moins graves,

< 28 semaines : 71% de cette sous population appartiennent aux groupes C et D,

Donc, les MMH les plus sévères surviennent chez les grands prématurés et la majorité des MMH sévères surviennent avant l'âge de 32 semaines d'aménorrhée.

Une infection diagnostiquée à J0 ne semble pas avoir d'impact sur la sévérité de la MMH, puisque le taux d'infection est équivalent (18 à 20%) dans chaque groupe.

Le délai avant traitement par surfactant décroît du groupe A au groupe D, c'est-à-dire du groupe de MMH moins sévère au plus sévère.

La durée d'intubation est corrélée à la gravité de la MMH initiale.

La survenue d'une bronchodysplasie ne semble pas corrélée à la gravité initiale de la MMH.

Le retentissement de la maladie pulmonaire initiale sur le devenir des prématurés, en particulier neurologique, a été analysé à partir des résultats d'échographies transfontanellaires, sachant qu'une échographie transfontanellaire grade 1 ne laisse pas de séquelle et qu'une échographie transfontanellaire grade 3 ou 4 équivaut à des séquelles neurologiques non négligeables.

On note une morbidité neurologique croissante avec la gravité de la MMH initiale, ce qui s'explique en partie par le fait que les prématurés d'âge gestationnel le plus faible se trouvent dans les groupes C et D.

Dans notre expérience, la survenue d'une hémorragie grade 4 à l'échographie transfontanellaire, chez un enfant intubé-ventilé avec aggravation clinique concomitante, a toujours abouti à un décès naturel ou par arrêt des mesures de réanimation.

Sur les 13 décès dénombrés dans le groupe D, 8 sont rapportés à une cause neurologique, ce qui souligne l'important retentissement des MMH graves sur la morbidité et la mortalité.

Pour les 3 enfants ventilés par OHF (ventilation haute fréquence) :

- ♦ 2 décèdent malgré une efficacité du surfactant (25 et 27 semaines) respectivement de cause neurologique et de cause pulmonaire (hémorragie pulmonaire sur thrombopénie-lupus maternel traité par héparine),
- ♦ 1 survit sans séquelle malgré une inefficacité du surfactant (2 doses) avec un âge gestationnel de 33 semaines d'aménorrhée.

On pourrait proposer comme critères **d'indication certaine du surfactant exogène**:

- ♦ Age gestationnel < 32 semaines d'aménorrhée
- ♦ FIO₂ initiale > 60%
- ♦ Fréquence respiratoire ≥ 40/minute

5.2.4.2. ETUDE DE L'EFFICACITE SELON LE NOMBRE D'INSTILLATIONS ET L'AGE GESTATIONNEL

Tableau 11 - EFFICACITE SELON LE NOMBRE D'INSTILLATIONS ET L'AGE GESTATIONNEL.

	Première dose			Seconde dose			Efficacité totale		
	+	-	Efficacité	+	-	Efficacité	+	-	Efficacité
<=26s	2	5	29%	0	1	0%	5	2	71%
[27-28]s	12	9	57%	1	7	13%	12	9	57%
[29-30]s	19	11	63%	3	16	16%	22	8	73%
[31-32]s	15	13	54%	2	17	11%	16	12	57%
[33-34]s	9	16	36%	0	10	0%	11	14	44%
[35-36]s	8	9	47%	0	10	0%	1	7	13%
[37-38]s	1	4	20%	0	3	0%	1	4	20%
Total	66	67	50%	6	64	8,5%	68	56	55%

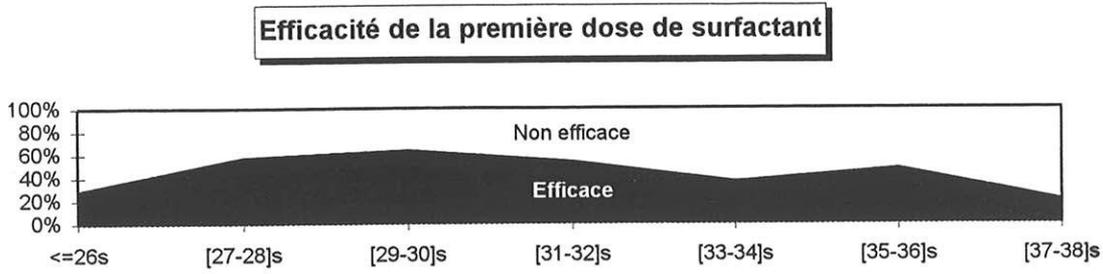


Figure 14 - EFFICACITE DU SURFACTANT LORS DE L'INJECTION

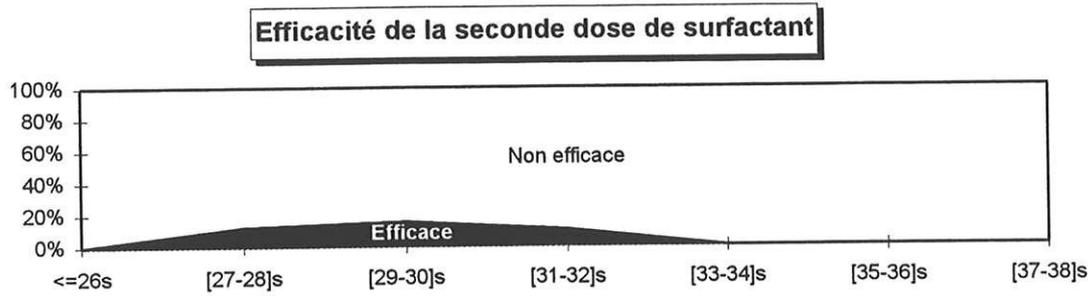


Figure 15 - EFFICACITE DE LA SECONDE DOSE DE SURFACTANT

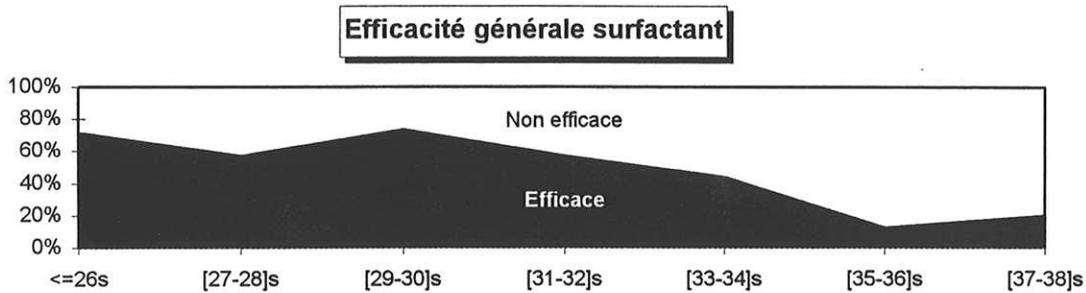


Figure 16 - EFFICACITE GENERALE DU SURFACTANT

5.2.4.3. ETUDE DE L'EFFICACITE DU SURFACTANT

5.2.4.3.1. CAS OU UNE DOSE A ETE FAITE ET JUGEE INEFFICACE

Nous dénombrons 15 cas, avec 7 enfants traités par CUROSURF® et 8 enfants traités par SURFEXO®.

La représentation de la population est harmonieuse en ce qui concerne l'âge gestationnel (1 enfant né à moins de 26 semaines d'aménorrhée, 3 entre 28 et 29, 3 entre 30 et 31, 4 entre 32 et 33, 1 entre 34 et 35 et 3 entre 36 et 37 semaines d'aménorrhée).

Nous pouvons remarquer une répartition moins harmonieuse de ces enfants dans les groupes de gravité initiale de MMH, puisque :

- 6 sont dans le groupe A avec une fréquence respiratoire moyenne à 14/mn, une FIO₂ moyenne à 47%.
- 7 sont dans le groupe B, avec une fréquence respiratoire moyenne à 37/mn, une FIO₂ moyenne à 46%..
- 1 enfant dans le groupe C a un âge gestationnel à 25 semaines d'aménorrhée qui a présenté une ∇ FIO₂ de 36% et non de 40%.
- 1 enfant dans le groupe D né à 34 semaines d'aménorrhée.

Pour les enfants des groupes A et B, qui ont une MMH jugée peu ou moyennement sévère, nous pouvons souligner qu'une fréquence de ventilation assistée < 30/mn, associée à une FIO₂ à 45% en moyenne équivaut à une inefficacité du surfactant à H24 après l'instillation, cela quel que soit l'âge gestationnel qui semble être un facteur moins important à considérer que les constantes du respirateur.

Il est fort probable que, dans cette population, des enfants aient été traités de manière « abusive », probablement parce qu'il se sont stabilisés dans l'intervalle de temps qui s'est écoulé entre la décision de faire un traitement par surfactant exogène et le moment où celui-ci a été effectivement fait.

Le délai moyen de traitement est de 13 heures depuis la naissance dans ce groupe (extrêmes H0 - H48).

D'autre part, 6 enfants ont été traités après H12 de vie.

Conclusion :

En cas de pathologie pulmonaire peu sévère avec une FIO₂ < 50% et une fréquence respiratoire < 30/minute le surfactant ne semble pas être efficace.

5.2.4.3.2. CAS OU 2 DOSES ONT ETE INEFFICACES AVEC INEFFICACITE GLOBALE DU TRAITEMENT

Nous dénombrons 29 enfants dans ce cas, dont 5 ont été traités par CUROSURF[®] et 24 par SURFEXO[®].

La répartition selon l'âge gestationnel est la suivante : 1 enfant né à moins de 26 semaines d'aménorrhée, 4 nés à 27-28, 3 nés à 29-30, 6 nés à 31-32, 8 nés à 33-34, 4 nés à 35-36, 3 nés à 37-38 semaines d'aménorrhée.

Si nous considérons les enfants ayant un âge gestationnel **inférieur à 32 semaines d'aménorrhée**, ils sont au nombre de 13 avec 5 enfants inclus dans le groupe B, 4 dans le groupe C, 4 dans le groupe D, c'est-à-dire que la pathologie pulmonaire qu'ils présentent est sévère à très sévère.

Dans ce sous groupe, la fréquence de ventilation moyenne avant surfactant est de 40/mn et la FIO₂ moyenne est de 72%.

24 heures après le traitement, ces constantes sont respectivement à 35/mn pour la fréquence respiratoire et 53% pour la FIO₂ (valeurs moyennes).

Pour les enfants ayant **plus de 32 semaines d'aménorrhée d'âge gestationnel**, nous en dénombrons 19 avec la répartition suivante en ce qui concerne la pathologie pulmonaire initiale : 7 enfants sont inclus dans le groupe A, 5 dans le groupe B, 3 dans le groupe C et 1 dans le groupe D.

Concernant ce sous groupe, la fréquence respiratoire moyenne est à 28/mn et la FIO₂ moyenne à 60% avant le surfactant. Ces valeurs à H24 sont respectivement à 23/mn pour la fréquence respiratoire et à 64% pour la FIO₂ moyenne.

Conclusion :

Il semble qu'il y ait un **clivage autour de l'âge gestationnel de 32 semaines d'aménorrhée** en ce qui concerne l'efficacité du surfactant pour les enfants ayant reçu 2 doses, chacune inefficace, avec inefficacité globale du traitement. En effet, pour les enfants nés **avant 32 semaines d'aménorrhée**, nous avons constaté une **amélioration de l'oxygénation** avec une diminution notable de la FIO₂ moyenne (de 72 à 53%) mais insuffisante selon les critères d'efficacité choisis. Par ailleurs, cette diminution de la FIO₂ moyenne à la 24e heure n'a pas été accompagnée d'une accélération de la ventilation assistée.

D'autre part, nous devons souligner que l'efficacité a été jugée à H24, ce qui est peut-être un peu précoce chez des enfants qui ont été traités par SURFEXO® dans 12 cas/13, car nous savons que les surfactants synthétiques ont une rapidité d'action moindre par rapport aux surfactants naturels.

Concernant les 19 enfants ayant un **âge gestationnel supérieur à 32 semaines d'aménorrhée**, l'inefficacité du surfactant est plus nette puisque nous avons même constaté, dans ce sous groupe, une augmentation modérée de la FIO₂ moyenne de 60% avant traitement à 64% à la 24e heure après traitement. Nous pouvons, par ailleurs, remarquer que les pathologies pulmonaires sont moins sévères dans ce sous groupe (12 enfants inclus dans les groupes A et B), ce qui n'est sûrement pas totalement indépendant de l'âge gestationnel.

5.2.4.3.3. CAS OU LA PREMIERE DOSE EST JUGEE EFFICACE A LA 12^e HEURE AVEC INEFFICACITE GLOBALE A LA 24^e HEURE

Nous dénombrons 4 enfants dans ce cas avec des âges gestationnels de 27, 30, 32 et 34 semaines d'aménorrhée : 3 sont inclus dans le groupe B pulmonaire et 1 dans le groupe D.

Dans 4 cas sur 4, la **FIO₂ initiale est inférieure à 60%** et nous avons remarqué une diminution de la ventilation assistée prédominant sur la fréquence respiratoire (FR à H0 = 38/mn - FR à H24 = 13/mn) pour une FIO₂ moyenne qui varie peu (FIO₂ à H0 = 52,5% - FIO₂ à H24 = 40,5%).

5.2.4.3.4. CAS OU LA PREMIERE DOSE EST JUGEE EFFICACE AVEC INEFFICACITE DE LA DEUXIEME DOSE ET INEFFICACITE GLOBALE

Nous dénombrons 5 enfants ayant comme caractéristiques un âge gestationnel variant de 28 à 35 semaines d'aménorrhée ; 2 sont inclus dans le groupe pulmonaire A, 2 dans le groupe B et 1 dans le groupe D. La fréquence respiratoire moyenne avant traitement est de 22/mn pour une FIO₂ moyenne égale à 64%. A H12, soit lors de l'instillation de la deuxième dose de surfactant, la fréquence respiratoire est de 15/mn pour une FIO₂ moyenne à 30%. Cette nouvelle dose à H12 est non efficace et même néfaste puisqu'à H24 nous avons des constantes qui sont proches de celles de H0 avant traitement (FIO₂ moyenne = 56% - FR = 19/mn en moyenne).

Conclusion :

Dans le cas d'enfants ayant une pathologie pulmonaire peu sévère (groupes A et B), une deuxième dose de surfactant alors que la **FIO₂ est inférieure à 40%** semble avoir un effet aggravant avec perte de l'effet bénéfique de la première dose.

5.2.4.3.5. EFFICACITE DE LA SECONDE DOSE

Dans notre étude 70 enfants ont reçu une deuxième dose de surfactant et 6 ont été jugées efficaces, soit 8,5% du total.

Dans 5 cas sur 6, la première dose avait été jugée inefficace à H12, avec une efficacité globale positive et, dans un seul cas, l'efficacité a été obtenue pour chaque dose et en globalité (CUROSURF®).

La répartition des 6 enfants pour les âges gestationnels est la suivante : 1 enfant né à 28, 2 nés à 29, 1 né à 30 et 2 nés à 31 semaines d'aménorrhée.

Pour la pathologie pulmonaire initiale, 2 enfants appartiennent au groupe C et 4 enfants au groupe D, c'est-à-dire qu'il s'agit d'enfants grands prématurés ayant une pathologie pulmonaire grave. Nous pouvons remarquer que, dans ce groupe, la deuxième dose de surfactant a été administrée à H12 avec une fréquence respiratoire moyenne égale à 42/minute et une FIO₂ moyenne à 64% chez des enfants ayant un âge gestationnel inférieur à 32 semaines d'aménorrhée.

Nous avons étudié les enfants ayant ces constantes ventilatoires à H12 dans la population avec une deuxième dose qui a été inefficace. Nous avons partagé cette population en 2 sous groupes :

- Enfants nés avant 32 semaines d'aménorrhée (a).

Nous en dénombrons 8 (2 nés à 26, 2 nés à 28, 1 né à 29 et 3 nés à 31 semaines d'aménorrhée) dont 6 décèdent.

- Enfants nés après 32 semaines d'aménorrhée (b).

3 enfants sont dans ce cas (2 nés à 33, 1 né à 35 semaines d'aménorrhée) avec une survie normale.

Nous pouvons donc souligner le mauvais pronostic en cas d'inefficacité de la deuxième dose de surfactant pour les enfants d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines d'aménorrhée ayant une $FIO_2 > 60\%$ et une FR réglée sur le respirateur $> 40/mn$.

Dans le premier groupe (a), les constantes de ventilation élevées à H12 sont le reflet de la sévérité de la MMH initiale alors que dans le deuxième groupe (b) elles seraient plutôt le reflet de l'inefficacité du surfactant.

Nous pourrions éventuellement retenir comme **critère d'administration d'une deuxième dose de surfactant** les critères suivants :

- âge gestationnel < 32 semaines d'aménorrhée,
- $FIO_2 \geq 55\%$,
- fréquence respiratoire ≥ 40 /minute.

CONCLUSION GENERALE

- Nous avons noté une inefficacité du surfactant exogène dans les cas suivants :
 - ♦ Un âge gestationnel supérieur ou égal à 35 semaines d'aménorrhée, quel que soit le degré de gravité de l'atteinte pulmonaire, mais il faut souligner que notre population dans cette classe d'âge est réduite ($22/133 = 16,5\%$ de la population totale),
 - ♦ Pour les âges gestationnels compris entre 32 et 35 semaines d'aménorrhée, une pathologie pulmonaire peu sévère avec une fréquence respiratoire $< 30/mn$ et une $FIO_2 < 50\%$ (groupe A et B).
- Intérêt de la deuxième dose à H12 :
 - ♦ Elle peut être néfaste et aggraver le patient, surtout si $FIO_2 < 40\%$,
 - ♦ Elle est rarement efficace et se justifie pour les pathologies pulmonaires sévères chez les prématurés de moins de 32 semaines d'aménorrhée.
- Efficacité globale du surfactant :

Elle varie inversement avec l'âge gestationnel et la sévérité de la pathologie pulmonaire initiale, c'est-à-dire que le taux d'efficacité est supérieur chez les prématurés avant 32 semaines d'aménorrhée, pour lesquels il y a probablement un déficit quantitatif en surfactant prédominant par rapport à un problème de déficit qualitatif.

5.2.4.4. ETUDE DU DELAI D'EXTUBATION SELON L'AGE GESTATIONNEL

Tableau 12 - DELAI D'EXTUBATION SELON L'AGE GESTATIONNEL

Age gestationnel	Délai d'extubation (jours)			Nb d'enfants extubés
	moyen	minimum	maximum	
<= 26 s	13	2,5	21,5	3
27 - 28 s	14,5	1	50	16
29 - 30 s	8,3	1	40	25
31 - 32s	4,6	1	18	24
33 - 34 s	7	0,6	22	25
35 - 36 s	5	1,5	13,5	17
37 - 38 s	7,4	1,9	11,5	5
Total	7,8	0,6	50	115

Commentaire :

115 enfants sur 133 ont pu être sevrés de la ventilation artificielle et extubés. Deux enfants sont décédés après extubation.

Nous pouvons remarquer une diminution de la durée d'intubation inversement proportionnelle à l'augmentation de l'âge gestationnel. La durée minimale d'intubation est de 4,6 jours pour les enfants nés à 31-32 semaines d'aménorrhée. A partir de 33 semaines d'aménorrhée, nous notons une augmentation du temps d'intubation qui est égal à 7 jours pour les 3 classes d'âge gestationnel considérées. Ceci correspond à l'évolution spontanée d'une MMH à ces termes, ce qui souligne encore une fois l'inefficacité du surfactant exogène chez ces enfants.

5.2.4.5. ETUDE DES BRONCHODYSPLASIES

Tableau 13 - BRONCHODYSPLASIES EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL

Age gestationnel	Nombre de bronchodysplasie	% du nombre de bronchodysplasie par rapport à la population considérée	Nombre de protocoles soludécadron	Protocole soludécadron/ bronchodysplasie
<=26s	3	100%	1	33%
[27-28]s	9	64%	6	66%
[29-30]s	10	40%	6	60%
[31-32]s	3	12%	2	66%
[33-34]s	3	12%	2	66%
[35-36]s	1	0,05%	1	100%
[37-38]s	0	0%	0	-
Total	29	25,5%	18	41%

Tableau 14 - BRONCHODYSPLASIES EN FONCTION DU GROUPE PULMONAIRE

Groupe pulmonaire	Nombre de bronchodysplasie	%
Groupe A	6	21%
Groupe B	9	22,5%
Groupe C	5	17%
Groupe D	9	24%
Total	29	22%

Commentaire :

Le taux de bronchodysplasie (oxygénothérapie d'une durée supérieure à 28 jours) est fortement corrélé avec l'âge gestationnel, puisque 76% de la population est composée de prématurés ayant un âge gestationnel inférieur ou égal à 30 semaines d'aménorrhée.

L'étude par classe d'âge gestationnel a été réalisée après déduction des effectifs totaux des prématurés décédés puisque tous les décès ont eu lieu avant J28 de vie. Nous constatons alors une représentation massive des grands prématurés puisque 70,5% des enfants de la classe

d'âge gestationnel inférieur à 28 semaines d'aménorrhée ont une bronchodysplasie avec un taux de 100% pour les prématurés d'âge gestationnel inférieur à 26 semaines.

Le taux d'enfants traités par SOLUDECADRON[®] est de 18/29 soit 62% avec une durée moyenne de 25 jours.

Concernant la survenue de bronchodysplasie selon la pathologie pulmonaire initiale nous observons un taux de bronchodysplasie sensiblement équivalent dans chaque groupe pulmonaire, ce qui montre que la gravité de la pathologie pulmonaire initiale n'est pas un facteur de survenue de bronchodysplasie sauf par le biais de l'âge gestationnel.

5.2.4.6. ETUDE DE LA DUREE D'OXYGENOTHERAPIE

Tableau 15 - DUREE MOYENNE D'OXYGENOTHERAPIE EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL

Age gestationnel	durée moyenne en jours	durée minimum en jours	durée maximum en jours
<=26s	52	41	66
[27-28]s	32	2	82
[29-30]s	30	0,5	227
[31-32]s	13	1,2	41
[33-34]s	14	0,9	251
[35-36]s	13	5	34
[37-38]s	11	5	16

Tableau 16 - DUREE MOYENNE D'OXYGENOTHERAPIE PAR GROUPE PULMONAIRE

Groupe pulmonaire	durée moyenne en jours	durée minimum en jours	durée maximum en jours
Groupe A	17	5	251
Groupe B	18	1	66
Groupe C	24	0,5	227
Groupe D	24	4	129

Commentaire

La durée d'oxygénothérapie varie de façon inversement proportionnelle avec le terme jusqu'à 32 semaines d'aménorrhée. Nous pouvons remarquer que la durée d'oxygénothérapie moyenne diminue de 7 jours lorsque l'âge gestationnel augmente d'une semaine. A partir de 32 semaines d'âge gestationnel la durée d'oxygénothérapie moyenne est stable et égale à 13 jours.

Concernant la pathologie pulmonaire initiale nous pouvons remarquer un clivage entre les groupes A et B par rapport aux groupes C et D avec une durée moyenne supérieure pour ces derniers, ce qui s'explique en partie par le fait que les grands prématurés sont plus nombreux dans les groupes C et D.

5.2.5. LES PATHOLOGIES ASSOCIEES

Nous avons ensuite étudié les pathologies associées qui pouvaient constituer un facteur d'aggravation de la détresse respiratoire soit par le biais d'une consommation accrue de surfactant endogène, soit par augmentation des pressions pulmonaires, c'est-à-dire que nous avons étudié les cas d'enfants ayant une infection ou une cardiopathie.

5.2.5.1. ETUDE DES PREMATURES INFECTES

Tous les enfants inclus dans l'étude ont eu un bilan infectieux comprenant prélèvements périphériques, hémoculture, mécoculture, examen cytobactériologique des urines, ponction lombaire (dans la mesure où leur état clinique le permettait pour la ponction lombaire).

Tous ont ensuite bénéficié d'une antibiothérapie intraveineuse (IV) par CLAMOXYL[®], AMIKLIN[®] et éventuellement CLAFORAN[®] dans le cadre d'une prématurité avec détresse respiratoire néonatale grave non expliquée. Cette antibiothérapie a ensuite été stoppée ou poursuivie selon l'évolution clinique et les résultats du bilan biologique et bactériologique.

Résultats :

Nombre total d'infections : 55 cas, soit 41% de la population totale.

Les infections **néonatales** sont les infections diagnostiquées à **J0** ou **J1** de vie : nous en dénombrons 30 cas, soit 54,5% des infections totales.

Nous avons 16 cas d'**infections nosocomiales précoces** diagnostiquées entre **J2 et J7** de vie, soit 20% des infections totales. Ne sont considérées que les infections ayant eu une symptomatologie clinique ou biologique (neutropénie, élévation de la CRP) avec prélèvement bactériologique positif.

Les **infections nosocomiales** tardives, c'est-à-dire survenant après **J7 de vie**, sont au nombre de 9 (soit 16% des infections totales) avec un délai moyen de 18,5 jours (extrêmes entre 8 et 45 jours).

Dans 2 cas, une cause infectieuse a été retenue comme ayant entraîné le décès de l'enfant.

Dans 9 cas, nous avons observé une augmentation isolée de la CRP motivant le début d'une antibiothérapie IV malgré l'absence de signes cliniques évocateurs d'infection et en l'absence de circonstances pathologiques qui peuvent entraîner une augmentation isolée de la CRP (souffrance foetale aiguë, intervention chirurgicale).

Pour ces 9 cas, l'augmentation de la CRP a été objectivée avant le 3^e jour de vie (3 cas à J1, 5 à J2, 1 à J3) dans des proportions modérées (valeur maximale < 25 mg/l) avec normalisation rapide et a motivé une antibiothérapie dont la durée a varié entre 4 et 10 jours avec une moyenne de 8 jours.

5.2.5.2. ETUDE DES CARDIOPATHIES

Concernant les cardiopathies, nous avons différencié les cas d'enfants ayant un canal artériel dans la mesure où celui-ci était symptomatique et a nécessité un traitement et les cas d'enfants ayant une cardiopathie.

Pour les enfants porteurs d'un canal artériel perméable, nous dénombrons 8 cas/133 avec un délai moyen de diagnostic de 8,5 jours (extrêmes 4 jours et 50 jours).

Dans tous les cas, un traitement médical par INDOCID[®] a été tenté, dès que la fonction rénale était correcte, avec une efficacité dans 6 cas/8 (75% des cas).

Dans les 2 cas d'échec de l'INDOCID[®], la fermeture du canal artériel a été chirurgicale avec une bonne efficacité.

Dans notre étude, nous avons dénombré 19 cardiopathies dont une seule a été symptomatique. Il s'agissait d'un rétrécissement aortique sur bicuspidie ayant entraîné 3 épisodes d'arrêt cardiaque à l'âge de 3 mois 1/2 chez un enfant né prématurément à 28 semaines.

La répartition des cardiopathies est la suivante :

- 4 - communication interventriculaire (CIV)
- 7 - communication interauriculaire (CIA)
- 8 - communication interauriculaire (CIA) associée à un ostium secundum (OS).

Aucun enfant n'a de traitement à visée cardiaque et une surveillance par échographie trimestrielle est effectuée.

5.2.6. PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE

La surveillance neurologique, outre l'examen clinique, a consisté en la réalisation d'échographies transfontanellaires (ETF).

Dans la mesure où l'enfant n'était pas inquiétant au plan neurologique, le délai de la première échographie transfontanellaire a varié selon la disponibilité de l'échographiste. Au contraire, en cas d'anomalie neurologique, la première échographie transfontanellaire a été réalisée dans la mesure du possible avant le 5^e jour de vie et contrôlée avant le 12^e jour si une anomalie était diagnostiquée.

Comme nous l'avons déjà souligné dans le paragraphe concernant les causes de décès, l'électroencéphalogramme (EEG) a été utilisé dans les cas d'enfants ayant une échographie transfontanellaire perturbée pour mettre en évidence une souffrance cérébrale. L'électroencéphalogramme n'est pas un examen sensible pour suivre l'évolution de lésions cérébrales de gravité modérée ou moyenne.

5.2.6.1. ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLAIRE N°1 : REPARTITION EN GRADES

Tableau 17- RESULTATS DE L'ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLAIRE N°1

Délai (jours de vie)	Nombre enfants	Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
J1 - J5	89	75	6	1	4	3
J6 - J10	34	27	5	0	2	0
J11 - J14	3	3	0	0	0	0
J15 - J20	2	2	0	0	0	0
TOTAL	128	107	11	1	6	3

Le délai moyen de réalisation de cette échographie transfontanellaire n° 1 est de **5 jours** (délai minimum = 1 jour, maximum = 17 jours).

Commentaire :

Une échographie transfontanellaire a pu être réalisée pour 128/133 enfants, soit 95% de la population du fait de 5 décès précoces (entre H12 et J2 de vie). Elle est normale **dans 84% des cas**.

La répartition des échographies transfontanellaires n° 1 pathologiques est la suivante :

L'échographie transfontanellaire **avant J6 de vie est anormale** pour 13 enfants sur 88, soit **15%** des enfants avec la répartition suivante, l'âge gestationnel en semaines d'aménorrhée étant précisé entre parenthèses :

- 3 ETF grades 4 :
 - ♦ 2 mis en évidence à J1 et J2 chez des grands prématurés (25 et 27 semaines d'aménorrhée),
 - ♦ 1 mis en évidence à J5 (prématuré de 31 semaines d'aménorrhée, infecté).

Ces 3 enfants sont décédés respectivement à J1, J3 et J6 de vie.

- 4 ETF grades 3 :
 - ♦ 2 à J2 (26 semaines d'aménorrhée décédé à J3 et 31 semaines d'aménorrhée).
 - ♦ 2 à J3 (28 et 29 semaines d'aménorrhée).

- 1 ETF grade 2 :
 - ♦ 1 à J4 (30 semaines d'aménorrhée).
- 6 ETF grades 1 :
 - ♦ 1 à J1 (32 semaines d'aménorrhée).
 - ♦ 1 à J2 (28 semaines d'aménorrhée).
 - ♦ 1 à J4 (29 semaines d'aménorrhée).
 - ♦ 3 à J5 (2 à 27 et 1 à 28 semaines d'aménorrhée).
- L'échographie transfontanellaire entre **J6 et J10** met en évidence :
 - 2 grades 3 :
 - ♦ 1 à J6 (30 semaines d'aménorrhée).
 - ♦ 1 à J10 (28 semaines d'aménorrhée).
 - 5 grades 1 :
 - ♦ 1 à J6 (27 semaines d'aménorrhée : décès à J15).
 - ♦ 3 à J7 (26-28 semaines d'aménorrhée : décès à J17)
(32 semaines d'aménorrhée : décès à J8).
 - ♦ 1 à J10 (28 semaines d'aménorrhée).

Toutes les échographies transfontanellaires n°1 pathologiques ont été **faites avant J10**.

Les 5 enfants qui ont été explorés plus tardivement avaient tous une échographie transfontanellaire normale avec un âge gestationnel compris entre 29 et 37 semaines d'aménorrhée.

Lors de l'échographie transfontanellaire n° 1 aucune pathologie n'a été dépistée pour les enfants d'âge gestationnel supérieur ou égal à **33 semaines d'aménorrhée**.

5.2.6.2. ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLAIRE N°2

Le délai moyen de réalisation est de **18 jours** (minimum 3 jours, maximum 60 jours).

Cet examen a été réalisé dans deux cas de façon rapprochée :

- si une pathologie était dépistée lors de la première échographie transfontanellaire, un contrôle était réalisé 7 jours plus tard,
- si la première échographie transfontanellaire avait été faite avant J4, avec un terme ≤ 32 semaines d'aménorrhée pour mettre en évidence une pathologie postnatale.

Tableau 18 - RESULTATS DE L'ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLAIRE N°2

Délai (jours de vie)	Nombre enfants	Normal	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
J1 - J10	30	20	4	0	6	0
J11 - J20	28	17	5	1	4	1
J21 - J30	16	15	1	0	0	0
J30 - J40	6	6	0	0	0	0
J41 - J 50	4	4	0	0	0	0
J 51 - J 60	3	2	0	0	1	0
TOTAL	87	64	10	1	11	1

Commentaire :

64 enfants sur 87 ont une échographie de contrôle qui est normale, soit 73,5% de la population ayant eu cet examen.

23 enfants sur 24 de plus de 33 semaines d'aménorrhée ont deux échographies transfontanellaires normales.

5.2.6.3. ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLAIRE N°3

Le délai moyen de réalisation de l'échographie transfontanellaire n°3 est de **32 jours**. Elle a été réalisée pour 47 enfants et a été normale pour 24 d'entre eux, soit 51% des cas. Elle permet de mettre en évidence 3 lésions hémorragiques grade 3 qui risquent d'entraîner des séquelles neurologiques chez des enfants ayant 2 ETF antérieures normales.

5.2.6.4. ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLAIRE N°4

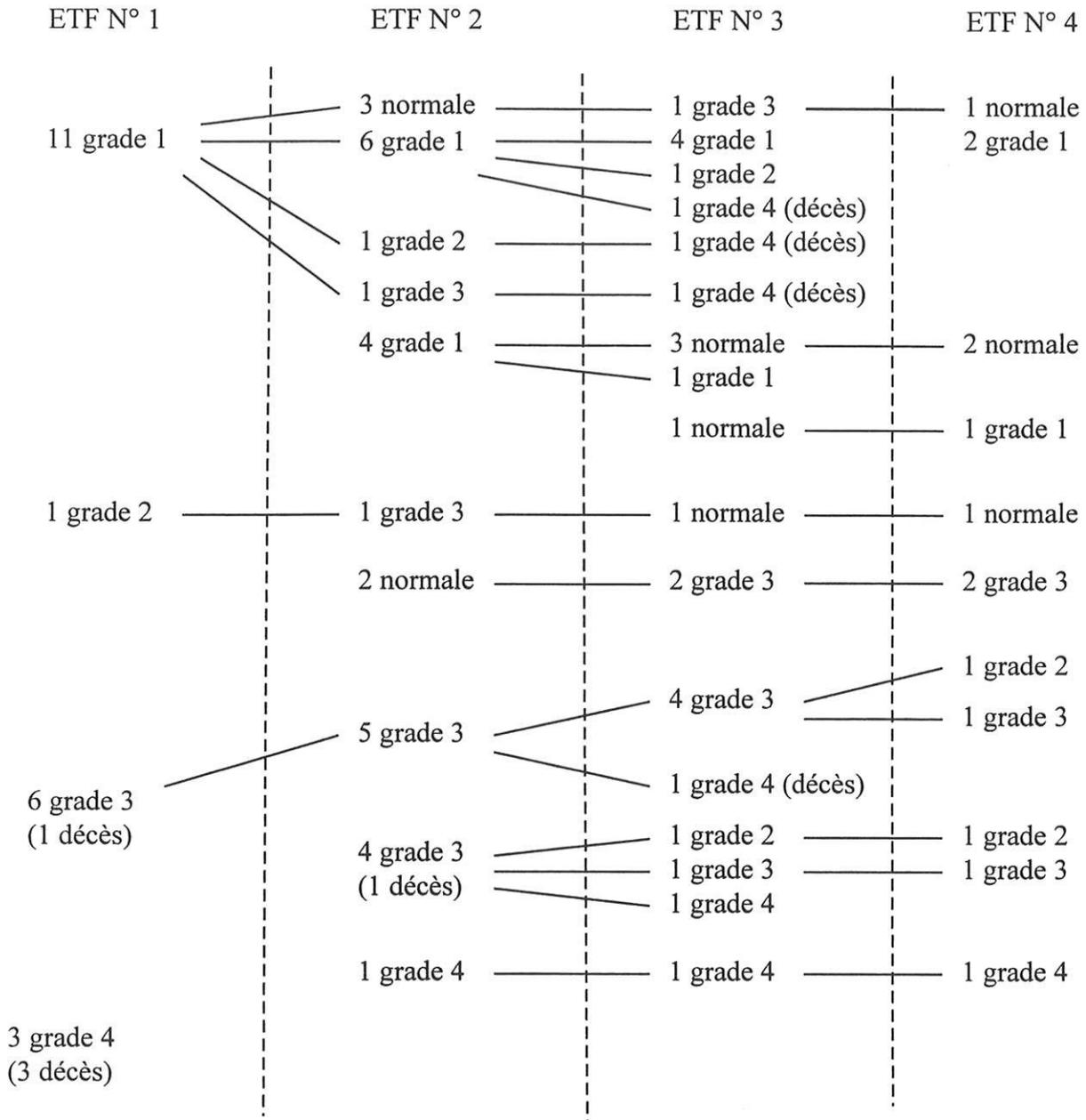
L'échographie transfontanellaire n°4 a été réalisée dans 17 cas et était pathologique dans 9 cas ; le but de cet examen était de mettre en place un suivi des enfants porteurs de lésions intracérébrales et de s'assurer de la stabilité de celles-ci, en particulier de l'absence de dilatation ventriculaire importante pour les enfants porteurs de lésions grades 3 et 4.

Aucun enfant suivi dans l'étude n'a bénéficié d'examen de type scanner ou IRM cérébrale lors de l'hospitalisation initiale.

Conclusion :

- Pour les prématurés nés avant 33 semaines d'aménorrhée, un suivi rapproché par l'échographie transfontanellaire est nécessaire pour dépister le plus tôt possible une aggravation qui peut être plus ou moins rapide.
- Par ailleurs nous pouvons constater qu'à J30, toutes les hémorragies cérébrales grades 3 et 4 sont dépistées.

Tableau 19 - EVOLUTION CHRONOLOGIQUE DES ETF



5.2.6.5. SUIVI CHRONOLOGIQUE DES DIFFERENTES ECHOGRAPHIES TRANSFONTANELLAIRES

5.2.6.5.1. ENTRE LES ECHOGRAPHIES TRANSFONTANELLAIRES N° 1 ET N°2

Nous avons dépisté de nouvelles échographies transfontanellaires pathologiques, réparties comme suit :

- 4 grades 1 qui vont se normaliser pour 3/4 ou rester stables,
- 4 grades 3, dont 1 enfant va décéder,
- 1 grade 4 qui reste stable lors des 2 échographies transfontanellaires suivantes.

Dans les pathologies déjà connues à l'échographie transfontanellaire n°1, on note :

- 1 grade 3, entraînant le décès de l'enfant atteint,
- une aggravation pour 2 grades 1 sur 11, donnant un grade 2 et un grade 3 qui vont évoluer vers un grade 4 et un décès dans les 2 cas,
- 1 grade 2 qui s'aggrave en grade 3 puis normalisation aux 2 échographies transfontanellaires suivantes.

5.2.6.5.2. ENTRE L'ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLAIRE N° 2 ET N°3

Nous avons constaté :

- l'aggravation pour 2 grades 1 en grade 2 et grade 4 (qui entraîne le décès de l'enfant).
- l'aggravation d'un grade 3 et d'un grade 2 en grades 4 avec décès de l'enfant dans 2 cas.
- l'aggravation d'un grade 3 en grade 4 non contrôlé
- le diagnostic de 2 grades 3 qui sont confirmés à l'échographie transfontanellaire n°4.

5.2.6.5.3. ENTRE L'ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLAIRE N° 3 ET N°4

Nous avons constaté :

- Stabilité des lésions en dehors d'un grade 3 qui régresse en grade 2.
- Pas de nouvelle lésion diagnostiquée.

5.2.7. CROISSANCE STATURO-PONDERALE

Dans la population initiale, nous avons dénombré 42 hypotrophes pour le poids, soit **31,5%** et 16 hypotrophes harmonieux (-2 Déviations Standards (DS) pour le poids, la taille et le périmètre crânien) soit **12%**.

Le critère de "rattrapage" a été défini de la façon suivante. Lorsqu'un enfant a une constante (poids, taille, périmètre crânien) inférieur à -2 DS et que la mesure suivante est supérieure à -2 DS, nous considérons qu'il a "rattrapé", c'est-à-dire qu'il n'est plus considéré comme étant hypotrophe. Cependant cela ne signifie pas qu'il est dans la moyenne ; il peut être à $-1,5$ ou -1 DS. De même les valeurs supérieures à la moyenne ne sont individualisées que si elles sont supérieures à $+2$ DS, ce qui ne s'est jamais produit dans notre étude.

Les données sont manquantes pour 7 enfants.

5.2.7.1. ETUDE DES CAS D'HYPOTROPHIE HARMONIEUSE

Tableau 20 - BILAN INITIAL - HYPOTROPHES HARMONIEUX

	PN (g)	Groupe pulmo-naire.	Jour extu-bation.	O ₂	BD	ETF Patho-logique	J sortie AG (SA)	Statut	Gain	DS Patho-logique restant	Décès
27-28s	< 750	D	-	-	-	Non	-	-	-	-	Oui
	< 750	C	-	-	-	grade 3	-	-	-	-	Oui
	< 1 000	D	J9	J42	Oui	grade 1	J68 38 s	0	+ 3	-	-
(29)-30 s	< 1 000	D	J19	J360 1 an	Oui	Non	J132 49 s	0	+ 3	-	-
	< 1 000	C	J14	J30	Oui	Non	J64 39 s	-2	+ 1	P T	-
	< 1 000	B	J19	J25	Oui	grade 1	J105 45 s	-2	+ 1	P T	-
	< 1 000	A	J19	J23	Oui	grade 3	J45 36 s	-1	+ 2	T	-
	< 1 000	A	J11	J46	Oui	Non	J110 46 s	-2	+ 1	P T	-
	< 1 250	B	J5	J8	Non	grade 1	J47 37 s	0	+ 3	-	-
	< 1 000	B	J6	J7	Non	Non	J65 39 s	-1	+ 2	P	-
31-(32) s	< 1 500	D	J18	J23	Oui	Non	J50 38 s	-1	+ 2	T	-
	< 1 000	D	J2	J3	Non	Non	J81 43 s	-2	+ 1	P T	-
	< 1 000	D	J3	J33	Oui	grade 4	J84 43 s	-2	+ 1	P T	-
	< 1 250	C	-	-	-	Non	-	-	-	-	Oui
33-34 s	< 1 250	A	J17	J26	Oui	Non	J63 42 s	-2	+ 1	P T	-
	< 2 000	B	J1	J1	Non	Non	J47 41 s	-3	0	P T PC	-

Abréviations : P = Poids

PC = Périmètre crânien

BP = Bronchodysplasie T = Taille

Statut = nombre de constantes à -2 DS à la sortie (normale = 0)

Gain = nombre de constantes corrigées pendant l'hospitalisation initiale

Commentaire du tableau :

La répartition selon les poids de naissance est la suivante :

- PN < 750 g : 2 grands prématurés (âge gestationnel 27 et 28 semaines d'aménorrhée) qui décèdent.
- PN < 1 000 g : 9 prématurés (âge gestationnel moyen de 30 semaines d'aménorrhée) et 5 enfants ayant une pathologie pulmonaire initiale sévère.
- PN < 1 250 g : 3 prématurés dont 1 décède avec un âge gestationnel moyen à 32 semaines d'aménorrhée.
- PN < 1 500 g : 1 prématuré né à 31 semaines d'aménorrhée.
- PN < 2 000 g : 1 prématuré né à 34 semaines d'aménorrhée.

Ni la sévérité de la pathologie respiratoire initiale, ni la survenue d'une bronchodysplasie, ni une pathologie neurologique diagnostiquée à l'échographie transfontanellaire ne semblent influencer sur le rattrapage d'un retard staturo pondéral.

Dans notre population, l'âge gestationnel semble influencer sur le rattrapage car les prématurés d'âge gestationnel **inférieur à 30 semaines d'aménorrhée**, (soit 5 enfants sur 8) rattrapent leur retard sur deux constantes au moins et 3 d'entre eux rattrapent complètement leur retard. Dans ce sous groupe, la durée moyenne d'hospitalisation est de 80 jours.

Pour les enfants d'âge gestationnel compris **entre 31 et 34 semaines d'aménorrhée**, seulement 2 enfants sur 5 corrigent deux constantes, avec une durée d'hospitalisation moyenne de 65 jours.

Ceci est peut-être dû à une exposition plus longue à des conditions anténatales favorisant le retard staturo pondéral pour les prématurés les plus âgés et donc une difficulté plus grande à rattraper ce retard.

D'autre part, le temps d'hospitalisation moyenne est inférieur pour ce deuxième groupe, dans lequel nous avons l'impression d'un « démarrage » plus lent.

En ce qui concerne le rattrapage staturo pondéral :

- ♦ 1 enfant n'a rattrapé son retard pour aucune des constantes considérées.
Il s'agit d'un enfant né à 34 semaines d'aménorrhée sans pathologie particulière, avec un PN < 2 000 g.
- ♦ Les 12 enfants restants ont corrigé partiellement ou totalement leur retard staturo pondéral.

Dans 3 cas, nous avons assisté à un rattrapage complet.

Dans 3 cas un rattrapage partiel a porté sur deux constantes (2 cas de rattrapage pour le poids et le périmètre crânien et 1 cas de rattrapage pour la taille et le périmètre crânien).

Dans 6 cas, le rattrapage a porté uniquement sur le périmètre crânien.

Nous pouvons donc constater que le rattrapage porte d'abord sur le périmètre crânien, puis sur le poids, puis sur la taille.

Pour les enfants ayant corrigé complètement leur retard, la durée moyenne d'hospitalisation est de 80 jours ; pour les enfants ayant corrigé deux constantes, elle est de 53 jours et pour ceux qui ont corrigé une seule constante (périmètre crânien), la durée moyenne d'hospitalisation est de 80 jours.

5.2.7.2. ETUDE DES CAS D'HYPOTROPHIE NON HARMONIEUSE

5.2.7.2.1. RETARD PORTANT SUR DEUX CONSTANTES

Tableau 21 - RECAPITULATIF DES HYPOTROPHIES DISHARMONIEUSES

Anomalie °	Age Gestationnel (SA)	PN (g)	Groupe pulmonaire	Jour extubation	O ₂	BD	ETF Pathologique	Jour sortie AG (AS)	Statut	Gain	DS Pathologique	Décès	
P et T	26 s	< 1 000	B	J16	J50	O	grade 3	J107 41 s	-2	0	P T	-	
	27-28 s	< 1 000	D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Oui
		< 1 000	D	J42	J54	O	grade 1	J 84 40 s	-2	0	P T	-	
	29-30 s	< 1 250	D	J3	J9	O	grade 3	J58 38 s	-2	0	P T	-	
	31-32 s	< 1 500	B	J11	J41	O	grade 4	J47 38 s	-1	+1	T	-	
		< 1 500	C	J2	J2	N	N	J40 37 s	-2	0	P T	-	
		< 1 500	A	-	-	-	-	-	-	-	-	Oui	
	33-34 s	< 2 000	C	J7	J9	N	N	J30 38 s	-1	+1	P	-	
		< 2 000	A	J6	J13	N	N	J38 39 s	-2	0	P T	-	
		< 1 750	A	J5	J29	N	N	J38 39 s	-2	0	P T	-	
	35-36 S	< 2 500	B	J4	J5	N	N	J15 38 s	-1	+1	T	-	
		< 2 500	C	J7	J9	N	N	J23 39 s	-2	0	P T	-	
	> 36 s	< 2500	B	J7	J12	N	N	J24 40 s	-3	-1	P T PC	-	
	T et PC	29-30 s	< 1 250	B	J6	J7	N	N	J 65 39 s	-1	+1	T	-
	T et PC	33-34 s	< 1 500	A	J6	J23	N	N	J53 41 s	-3	-1	P T PC	-
31-32 s		< 1 750	A	J2	J9	N	N	J26 36 s	0	+2	-	-	

Abréviations : P = Poids T = Taille PC = Périmètre Crânien

Commentaire du tableau :

2 enfants décèdent.

Dans 13 cas sur 16, soit 81% des cas, il s'agit d'une hypotrophie portant sur le poids et la taille ; dans 2 cas, le retard porte sur le poids et le périmètre crânien et dans 1 cas sur la taille et le périmètre crânien.

La répartition en âge gestationnel est plus large que dans les cas d'hypotrophie harmonieuse avec une variation de 26 à plus de 36 semaines d'aménorrhée.

De même, les poids de naissance sont plus élevés pour toutes les classes d'âge gestationnel.

Comme pour les hypotrophies harmonieuses, la pathologie pulmonaire initiale, la survenue d'une bronchodysplasie ou d'une pathologie neurologique à l'échographie transfontanellaire ne semblent pas influencer sur la croissance staturo pondérale.

Concernant l'évolution du retard staturo pondéral, pour 2 enfants il s'accroît avec :

- mesure d'un périmètre crânien à -2 DS chez un enfant né à 36 semaines,
- mesure d'un poids à -2 DS chez un enfant né à 34 semaines d'aménorrhée.

Nous avons dénombré **7 cas** d'enfants ayant un retard portant sur le poids et la taille qui n'ont récupéré sur aucune constante, malgré une durée moyenne d'hospitalisation de 51 jours (extrêmes de 23 à 107).

Pour les enfants ayant un rattrapage partiel de leur retard :

- 3 enfants porteurs d'un retard de poids et de taille rattrapent en ce qui concerne la taille et un en ce qui concerne le poids,
- 1 enfant ayant un retard portant sur le poids et le périmètre crânien corrige ces deux constantes, mais présente un retard de taille.

La durée moyenne d'hospitalisation est de 40 jours.

Un seul enfant ayant un retard initial portant sur la taille et le périmètre crânien corrige complètement son retard.

Conclusion :

Dans le groupe des hypotrophies disharmonieuses avec un retard portant sur deux constantes, nous constatons un taux faible de rattrapage partiel ou complet, puisque 5 enfants sur 14 sont concernés, soit 35,7%.

Il faut cependant noter la durée d'hospitalisation moyenne de 46 jours, nettement inférieure à celle du groupe des hypotrophes harmonieux, ce qui peut expliquer ces différences de rattrapage.

5.2.7.2.2. RETARD PORTANT SUR UNE CONSTANTE

- **Retard portant sur le poids**

10 enfants sont concernés, avec pour 7 d'entre eux un âge gestationnel inférieur ou égal à 32 semaines d'aménorrhée.

Dans 7 cas sur 9 (78%), le retard est corrigé à la sortie d'hospitalisation.

Les données manquent pour un enfant.

- **Retard portant sur la taille**

Nous dénombrons 7 cas avec correction dans 2 cas sur 6 (1 décès), soit 33%.

- **Retard portant sur le périmètre crânien**

4 enfants sont concernés, avec correction dans 3 cas, soit 75% des cas. Le quatrième enfant complète son retard de croissance avec une hypotrophie harmonieuse à la sortie.

5.2.7.2.3. A LA SORTIE DU SERVICE

- 5 enfants ont une hypotrophie harmonieuse.

- ♦ 1 enfant était hypotrophe harmonieux à l'entrée dans le service et n'a corrigé aucune constante.
- ♦ 1 enfant était eutrophique et a constitué une hypotrophie harmonieuse.
- ♦ 3 enfants étaient hypotrophes disharmonieux et ont complété leur hypotrophie

Nous n'avons pas noté de paramètre périnatal significatif pour expliquer la constitution de ces hypotrophies harmonieuses.

- 12 enfants ont une hypotrophie disharmonieuse, portant sur 2 constantes :
 - ♦ 11 portent sur le poids et la taille et 5 étaient déjà connues à l'entrée.
- 22 enfants ont une hypotrophie disharmonieuse portant sur 1 constante :
 - ♦ 8 portent sur le poids, dont 5 sont acquises lors de l'hospitalisation,
 - ♦ 12 portent sur la taille dont 5 sont acquises en cours d'hospitalisation,
 - ♦ 2 portent sur le périmètre crânien et sont acquises en cours d'hospitalisation.

Conclusion :

A la sortie du service, le taux d'hypotrophes harmonieux est de 4,4%, avec un taux de 5,2% d'enfants ayant un PC < -2 DS.

La taille reste la dernière constante pathologique pour 12 enfants sur 22, soit 54,5% de la population considérée, avec un taux de 25% de la population des survivants (28/113) ayant une taille < -2 DS

5.2.8. TRAITEMENT PAR CAFEINE

La caféine est administrée chez les prématurés avant extubation, en prévention des apnées centrales. Elle est poursuivie jusqu'à l'âge de 35 semaines d'aménorrhée en l'absence de symptomatologie et jusqu'à 37 semaines d'aménorrhée si l'enfant fait des apnées.

Dans le service, au cours de l'étude, 77 enfants ont été traités avec une durée moyenne de 22 jours (extrêmes 2 - 69 jours).

Seuls 4 enfants ont fait des apnées persistant après 37 semaines d'aménorrhée d'âge gestationnel : 2 ont été traités par PRANTAL[®] et 2 ont bénéficié d'une surveillance par cardioscope à domicile jusqu'à l'âge de 6 mois.

Aucun de ces enfants n'a fait de malaise grave du nourrisson.

5.2.9. BILAN REALISE A LA SORTIE DU SERVICE

Dans le cas d'une oxygénothérapie de plus de 7 jours, **un examen du fond de l'oeil** a été réalisé pour 63 enfants sur 96 (soit 65%). Cet examen a été normal dans 100% des cas.

5.2.10. QUELQUES DONNEES CONCERNANT L'HOSPITALISATION :

5.2.10.1. TRANSFERT AVANT RETOUR A DOMICILE

Dans la mesure où les enfants étaient adressés par des centres environnants, la prise en charge après le séjour en Réanimation a été assuré par ces centres dans les services de Néonatalogie : 36 enfants sur 113, soit **31,8%** de la population, ont été transférés vers ces services avant le retour au domicile.

5.2.10.2. DUREE MOYENNE D'HOSPITALISATION

Tableau 22 - DUREE MOYENNE DU SEJOUR EN REANIMATION/NEONATALOGIE SELON L'AGE GESTATIONNEL.

Age gestationnel	Durée d'hospitalisation moyenne en jours		
	en service de réanimation	en service de néonatalogie	Total
<=26s	42,5	51	95
[27-28]s	36	46	83
[29-30]s	29	41	70
[31-32]s	14	28	42
[33-34]s	17	21	39
[35-36]s	19	5	22
[37-38]s	14,6	3,5	18
Total	12,3	27,3	43

Commentaire :

Pour les classes d'âge gestationnel faible, le séjour prolongé en réanimation est expliqué par une durée de ventilation assistée plus longue mais aussi fréquemment par la survenue

d'apnées centrales fréquentes avec bradycardies nécessitant une surveillance rapprochée (parfois indication à la mise en place d'une C - PAP nasale).

Jusqu'à l'âge de [35-36]s, nous notons une durée d'hospitalisation en service de Néonatalogie décroissant après le séjour en Réanimation. Ceci correspond en fait à la durée d'hospitalisation nécessaire pour obtenir un poids suffisant pour permettre la sortie au domicile.

A partir de la classe d'âge [35-36]s, les séjours en Néonatalogie sont brefs car les enfants ne posent en général pas de problème de poids et souvent, dans notre service, le transfert dans le service des Prématurés n'a pas été effectué compte tenu de sa brièveté prévisible. Ceci explique en partie l'augmentation de temps d'hospitalisation en Réanimation pour des enfants qui ne requerraient pas forcément de réanimation.

Pour les enfants d'âge gestationnel < 34 semaines d'aménorrhée, nous pouvons constater que la date de sortie correspond globalement à un âge corrigé de 38-39 semaines d'aménorrhée.

5.2.10.3. EVALUATION DU COUT MOYEN DE LA PRISE EN CHARGE

Au terme de l'hospitalisation initiale nous avons voulu estimer le coût de la prise en charge de ces grands prématurés.

Les tarifs des surfactants exogènes sont les suivants (pour une dose) :

- ♦ CUROSURF[®] 240 mg = 6000 Fr
120 mg = 3300 Fr
- ♦ SURFEXO[®] 100 mg = 2800 Fr

Les tarifs d'hospitalisation sont les suivants pour :

- ♦ une journée dans un service de réanimation infantile : 3791 Fr,
- ♦ une journée dans un service de prématurés : 2384 Fr.

- Pour un enfant né à 27 semaines d'aménorrhée à 1 kilo ayant reçu 2 doses de CUROSURF[®] le coût estimé est de : $(3300 \times 2) + (36 \times 3791) + (46 \times 2384) = 252\ 740\ \text{Fr}$

- Pour un enfant né à 31 semaines d'aménorrhée à 2 kilos ayant reçu 1 dose de CUROSURF[®] le coût estimé est de : $6000 + (14 \times 3791) + (28 \times 2384) = 125\ 826\ \text{Fr}$

- Pour un enfant né à 35 semaines d'aménorrhée à 3 kilos ayant reçu 1 dose de SURFEXO® le coût estimé est de : $(2800 \times 2) + (19 \times 3791) + (5 \times 2384) = 89\ 549\ \text{Fr}$

Si nous considérons la population des prématurés correspondant à ceux qui étaient réanimés avant l'utilisation du surfactant exogène, il semble qu'il y ait une diminution du coût de la prise en charge depuis les traitements par surfactant exogène. Ceci est du à une réduction de la morbidité en particulier respiratoire à court et à long terme.

Cependant il faut souligner que l'utilisation de ces thérapeutiques en permettant de sauver des grands prématurés induit des dépenses financières de plus en plus importantes comme en témoignent les chiffres cités ci-dessus.

Contrairement aux hypothèses initiales, il est maintenant acquis que l'utilisation du surfactant exogène augmente les dépenses globales de santé en réanimation néonatale.

5.3. SUIVI DES ENFANTS APRES L'HOSPITALISATION INITIALE

La cohorte initiale comportait 133 enfants dont 20 sont décédés ; sur les 113 enfants survivants, 92 ont pu être suivis, soit **81,4%** des survivants.

Pour réaliser le suivi de ces enfants, nous avons travaillé à partir de 3 sources de renseignements :

- compte rendu de consultation des enfants suivis régulièrement dans le service : 28 enfants, soit **30,5%** de la population suivie (dont 9 posent des problèmes neurologiques ou pulmonaires),
- questionnaire (voir annexe) adressé aux médecins traitants et dans les services de Pédiatrie où ont été réadressés les enfants : 34 enfants sont concernés, soit **36,9%** de la population suivie,
- entretien téléphonique avec les parents : 30 enfants sont concernés, soit **32,6%** de la population suivie.

L'étude a porté sur plusieurs points :

- les déficiences neurologiques,
- les séquelles pulmonaires,
- la croissance staturo-pondérale,
- la consommation médicale.

5.3.1. ETUDE GLOBALE

5.3.1.1. DEVENIR DE LA COHORTE INITIALE PAR AGE GESTATIONNEL

Tableau 23 - DEVENIR DE LA COHORTE INITIALE PAR AGE GESTATIONNEL

Age gestationnel	Décédés		Suivis		Perdus de vue		Total
	n	%	n	%	n	%	
<=26s	4	57%	2	28%	1	15%	7
[27-28]s	7	33%	12	57%	2	10%	21
[29-30]s	5	16%	22	73%	3	11%	30
[31-32]s	4	14%	18	64%	6	22%	28
[33-34]s	0	0%	19	76%	6	24%	25
[35-36]s	0	0%	14	82%	3	18%	17
[37-38]s	0	0%	4	80%	1	20%	5
Total	20	15%	92	69%	21	16%	133

Devenir de la cohorte initiale par âge gestationnel

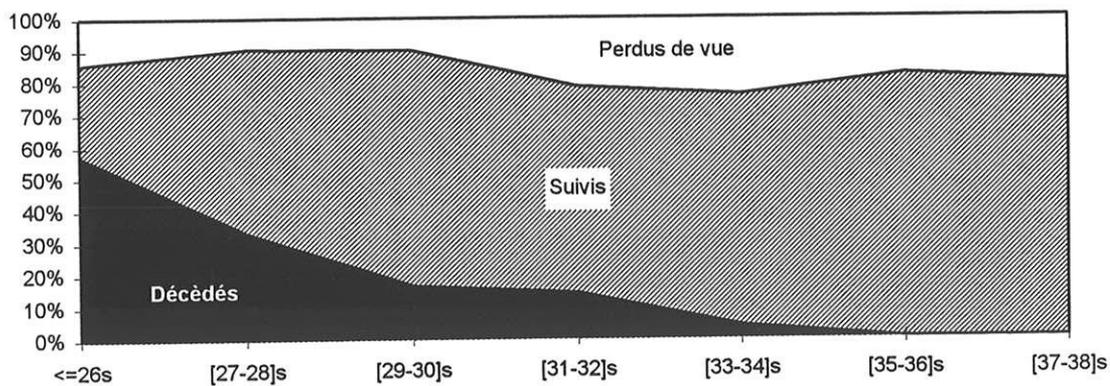


Figure 17 - DEVENIR DE LA COHORTE INITIALE PAR AGE GESTATIONNEL

Commentaire :

Pour les âges gestationnels les plus petits (< 29 semaines d'aménorrhée) le taux d'enfants suivis est de 85% de la population, mais il faut noter le faible effectif.

Dans la classe d'âge de 30 à 34 semaines d'aménorrhée, le taux d'enfants suivis est moindre (73,5%), car il s'agit d'enfants qui ont posé peu de problèmes en période néonatale.

5.3.1.2. SUIVI DE LA COHORTE INITIALE SELON LE POIDS DE NAISSANCE

Tableau 24 - LA COHORTE INITIALE SELON LE POIDS DE NAISSANCE

Poids de naissance	Décédés		Suivis		Perdus de vue		Total
	n	%	n	%	n	%	
<=1000gr	9	38%	13	54%	2	8%	24
[1001-1250]gr	5	23%	16	73%	1	5%	22
[1251-1500]gr	4	16%	16	64%	5	20%	25
[1501-1750]gr	1	9%	9	82%	1	9%	11
[1751-2000]gr	1	7%	12	86%	1	7%	14
[2001-2500]gr	0	0%	13	59%	9	41%	22
≥2501gr	0	0%	13	87%	2	13%	15
Total	20	15%	92	69%	21	16%	133

Commentaire :

Des enfants ayant un poids de naissance $\leq 1\ 500$ g ont une mortalité importante, puisqu'ils représentent 90% des décès. Dans cette catégorie, le taux d'enfants suivis s'élève à 90% (45/50).

Pour les enfants ayant un poids de naissance $\leq 1\ 250$ g, le taux d'enfants suivis est de 88%. Il est de 76% pour les enfants ayant un poids de naissance $> 1\ 750$ g.

Le poids de naissance ne semble pas être à lui seul un facteur motivant un suivi particulièrement rapproché surtout pour les poids les plus élevés.

5.3.1.3. SUIVI DES ENFANTS SELON LEUR ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLAIRE A LA SORTIE

Tableau 25 - SUIVI SELON ETF A LA SORTIE

	ETF Normale		HIV I - II		HIV III		HIV IV		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Suivis	88	83%	9	8%	6	6%	3	3%	106
Perdus de vue	18	86%	3	14%	0	0%	0	0%	21
Total	106	83%	12	9%	6	5%	3	2%	127

Commentaire :

Pour les échographies transfontanellaires pathologiques de plus haut grade (3 et 4) qui sont souvent synonymes de séquelles graves, tous les enfants sont suivis. Dans notre population, tous sont pris en charge dans des structures spécialisées (CAMSP, CMPP) et 80% suivis dans des consultations hospitalières multidisciplinaires.

5.3.2. ETUDE DES ENFANTS DECEDES

Dans notre étude, un seul enfant est décédé après l'hospitalisation initiale. Il s'agissait d'un enfant de sexe masculin, né à 34 semaines d'aménorrhée, qui n'avait posé aucun problème particulier en période néonatale (MMH de sévérité moyenne, surfactant efficace, absence de bronchodysplasie, échographie transfontanellaire normale, pas d'apnée). Le décès est survenu à l'âge de 3 mois 1/2 et a été rapporté à une mort subite inexpliquée du nourrisson après autopsie.

Concernant les enfants perdus de vue, nous ne pouvons donner cette information.

5.3.3. ETUDE DES ENFANTS SURVIVANTS SUIVIS

Ils sont au nombre de **91** avec une répartition homogène en âge gestationnel et en poids de naissance.

Tableau 26 - REPARTITION DES ENFANTS SURVIVANTS SUIVIS

Age gestationnel	Total	Poids de naissance	Total
<=26s	2	<=1000gr	13
[27-28]s	12	[1001-1250]gr	16
[29-30]s	22	[1251-1500]gr	16
[31-32]s	18	[1501-1750]gr	9
[33-34]s	19	[1751-2000]gr	12
[35-36]s	14	[2001-2500]gr	12
[37-38]s	4	≥2501gr	13
Total	91	Total	91

5.3.3.1. PATHOLOGIE RESPIRATOIRE SEQUELLAIRE

Pour évaluer la pathologie respiratoire séquellaire, nous avons tenu compte des cas d'insuffisance respiratoire, des épisodes infectieux ORL (rhinopharyngite, otite) et bronchiques simples ou de nature asthmatiforme (bronchiolite).

N'ont été pris en compte que les enfants qui présentaient 5 épisodes de pathologie ORL ou 3 épisodes de pathologie pulmonaire dans la même année.

Nous avons défini 4 groupes :

- enfants indemnes de séquelles respiratoires,
- enfants ayant une pathologie pulmonaire mineure, c'est-à-dire présentant des épisodes limités à un seul type (ORL ou bronchique simple),
- enfants ayant une pathologie pulmonaire modérée, c'est-à-dire présentant des épisodes infectieux de deux types différents,
- enfants ayant une pathologie pulmonaire sévère, c'est-à-dire une insuffisance respiratoire chronique, un asthme, ou ayant nécessité le recours à la ventilation assistée lors d'un épisode infectieux bronchique.

5.3.3.1.1. DEVENIR PULMONAIRE DE LA POPULATION SUIVIE

Parmi les 91 enfants suivis, 46, soit **51,6%**, sont indemnes de pathologie pulmonaire séquellaire, 18, soit **19,7%**, ont une pathologie pulmonaire mineure, 20, soit **21,9%** ont une pathologie pulmonaire modérée et 7, soit **7,6%** ont une pathologie pulmonaire sévère.

Tableau 27 --DEVENIR PULMONAIRE SELON L'AGE GESTATIONNEL

	Examen normal		Séquelle pulmonaire mineure		Séquelle pulmonaire modérée		Séquelle pulmonaire sévère		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<=26s	1	50%	0	0%	1	50%	0	0%	2
[27-28]s	4	33%	2	17%	4	33%	2	17%	12
[29-30]s	15	68%	5	23%	1	5%	1	5%	22
[31-32]s	8	44%	3	17%	6	33%	1	6%	18
[33-34]s	10	52,6%	4	21%	3	16%	2	10%	19
[35-36]s	6	43%	2	14%	5	36%	1	7%	14
[37-38]s	2	50%	2	50%	0	0%	0	0%	4
Total	46	50,5%	18	19,7%	20	21,9%	7	7,6%	91

Commentaire :

Les séquelles pulmonaires sévères et modérées regroupent 30% de la population suivie avec une répartition harmonieuse des âges gestationnels.

Pour le groupe âgé de [27-28] semaines d'aménorrhée, nous notons le maximum de séquelles (65%) avec un taux maximum de séquelles sévères (17%).

Représentation graphique du devenir pulmonaire en fonction de l'âge gestationnel

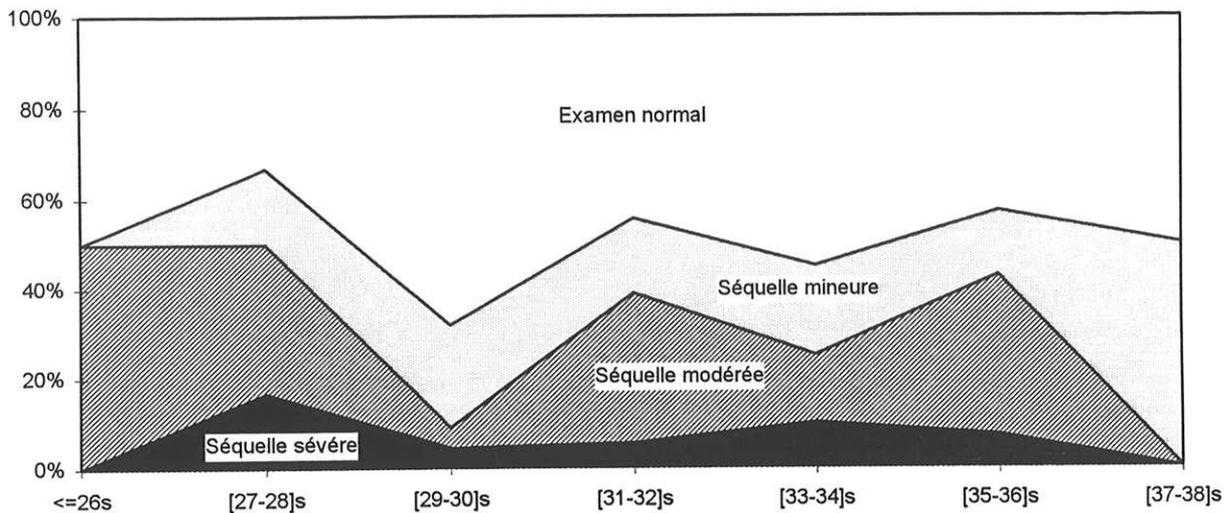


Figure 18 - REPRESENTATION GRAPHIQUE DU DEVENIR PULMONAIRE EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL

Tableau 28 - DEVENIR PULMONAIRE SELON LE POIDS DE NAISSANCE

Poids de naissance	Séquelle pulmonaire normale		Séquelle pulmonaire mineure		Séquelle pulmonaire modérée		Séquelle pulmonaire sévère		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<=1000gr	5	38%	2	15%	3	23%	3	23%	13
[1001-1250]gr	10	63%	2	13%	3	19%	1	6%	16
[1251-1500]gr	9	56%	4	25%	2	13%	1	6%	16
[1501-1750]gr	3	33%	2	22%	4	44%	0	0%	9
[1751-2000]gr	7	58%	3	25%	1	8%	1	8%	12
[2001-2500]gr	7	54%	2	15%	4	31%	0	0%	13
≥2501gr	6	46%	3	23%	3	23%	1	8%	13
Total	47	51%	18	20%	20	22%	7	8%	92

Commentaire :

Le poids de naissance ne semble pas être significatif en ce qui concerne la survenue de séquelles pulmonaires, mineures ou modérées puisque nous notons une répartition harmonieuse de toutes les classes de poids de naissance dans ces deux catégories.

Pour les séquelles pulmonaires sévères, nous constatons que 5 enfants sur 7 ont un poids de naissance ≤ 1 500 g.

5.3.3.1.2. SUIVI DES ENFANTS AYANT UNE PATHOLOGIE PULMONAIRE SEVERE

Sept enfants composent ce groupe, avec la répartition suivante des pathologies :

- ♦ 3 enfants ont été réhospitalisés pour une pathologie pulmonaire ayant nécessité une **ventilation assistée d'au moins 5 jours** (2 enfants ayant une bronchodysplasie : le premier pour bronchiolite à 9 mois, le second pour atélectasie lobaire supérieure sur bronchiolite à 4 mois. Le troisième enfant a contracté une coqueluche du nourrisson à 3 mois).
- ♦ 3 enfants sont porteurs d'une bronchodysplasie avec notion de pathologie pulmonaire prédominante pour 2 d'entre eux (10 à 15 bronchites par an) et notion d'asthme d'effort pour le troisième.
- ♦ 1 enfant est asthmatique (sans traitement de fond).

Dans notre groupe, aucun enfant n'a nécessité de trachéotomie et nous n'avons constaté **aucune pathologie séquellaire de l'intubation** trachéale à type de granulome.

De même, aucun enfant n'a de pathologie pulmonaire assez grave pour entraver ses activités quotidiennes.

5.3.3.1.3. SUIVI DES ENFANTS AYANT UNE PATHOLOGIE PULMONAIRE SEQUELLAIRE MODEREE

Ce groupe comprend **20 enfants** qui présentent des pathologies ORL récidivantes (prédominance des rhinopharyngites associées à des épisodes pulmonaires de type bronchite dont le nombre varie de 1 à 10 par an).

Les hospitalisations pour pathologie pulmonaire sont au nombre de 8, soit 40%, dont 2 cas d'hospitalisation à 2 reprises.

5.3.3.1.4. SUIVI DES ENFANTS AYANT UNE PATHOLOGIE PULMONAIRE SEQUELLAIRE MINEURE

Ce groupe comprend **18 enfants**, dont 7 d'entre eux soit 38% de la population ont une pathologie ORL unique ou associée à un épisode bronchique simple.

Pour les 11 enfants ayant une symptomatologie bronchique isolée le nombre d'épisodes varie de 1 à 8 par an, avec une moyenne de 3 épisodes/an.

Dans ce groupe le taux d'hospitalisation est de 22% (4/18).

5.3.3.1.5. SUIVI DES ENFANTS AYANT EU UNE OXYGENOTHERAPIE A DOMICILE

3 enfants ont eu une oxygénothérapie à domicile (prématurité à 29, 30 et 33 semaines d'aménorrhée) avec une durée respective de 227 jours (soit 7 mois 1/2), 365 jours (soit 1 année) et 252 jours (soit 8 mois 1/2).

- ♦ Le premier enfant présente un retard psychomoteur modéré et a fait 5 épisodes de bronchites dont aucun n'a nécessité une hospitalisation (pathologie séquellaire mineure).
- ♦ Le deuxième enfant a présenté 1 épisode de bronchite simple (examen pulmonaire normal).
- ♦ Le troisième enfant présente un retard psychomoteur grave avec trouble de comportement mais n'a pas eu de problème pulmonaire (examen pulmonaire normal).

5.3.3.1.6. REPARTITION DANS LES DIFFERENTS GROUPES DES BRONCHODYSPLASIES INITIALES

Tableau 29 - REPARTITION DES BRONCHODYSPLASIES

	Examen normal	Séquelles pulmonaires mineures	Séquelles pulmonaires modérées	Séquelles pulmonaires sévères	TOTAL
Bronchodysplasie	12	2	7	3	26
Soludécadron	6	2	4	3	15

Commentaire :

Les enfants qui ont eu une bronchodysplasie jugée sévère, puisque traitée par SOLUDECADRON[®], présentent plus de pathologies séquellaires pulmonaires (9/15 cas, soit 60% des cas) que ceux qui n'ont pas reçu de traitement.

Conclusion :

- Dans notre population, le devenir pulmonaire est relativement satisfaisant, dans la mesure où aucun enfant n'a été trachéotomisé et ne présente de séquelle d'intubation trachéale.

- Seulement 3 enfants sur 91, soit 3,2% de la population, ont eu une oxygénothérapie à domicile pour une durée moyenne de 9 mois, sans pour autant avoir de pathologie pulmonaire séquellaire grave.
- Concernant les enfants ayant une bronchodysplasie à la sortie du service, nous pouvons constater que 3 sont perdus de vue et 50% des enfants suivis ont un examen pulmonaire normal.
- Concernant la nature des pathologies pulmonaires, il faut noter **l'absence de pathologies graves**, telles que pneumopathies récidivantes ou dilatation des bronches, et il semble pour les groupes de gravité moindre (séquelles mineures et modérées) que ce soit surtout la **répétition des épisodes** qui soit jugée pathologique plutôt que la gravité du symptôme en lui-même. Nous devons souligner qu'il est difficile de se faire une idée précise de ces deux groupes pour plusieurs raisons :
 - ♦ Une partie des renseignements a été collectée auprès des parents par téléphone, ce qui implique que les chiffres donnés sont plus souvent le reflet d'un sentiment qu'ils ne sont exacts et dépendent de la tolérance individuelle parentale à une pathologie telle qu'une rhinopharyngite.
 - ♦ Une partie des enfants concernés sont en crèche, ce qui favorise les pathologies pulmonaires.
 - ♦ De même l'environnement de l'enfant n'a pas été analysé (parents fumeurs, habitat...).
 - ♦ Notre enquête étant rétrospective, il n'y a pas de groupe témoin, ce qui rend difficile la notion de « normalité ».
- Le taux de réhospitalisation pour problème pulmonaire est de 20/91, soit 22%, dont 8 hospitalisations multiples (40%).

5.3.3.2. PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE

Nous avons évalué le développement psychomoteur en tenant compte de l'âge corrigé en semaines d'aménorrhée, en fixant comme dates correspondant à un développement normal :

- ♦ tenue de la tête acquise à 2 mois,
- ♦ station assise acquise à 8 mois,
- ♦ station debout acquise entre 12 et 14 mois,
- ♦ marche acquise à 18 mois,
- ♦ premiers mots prononcés avant 18 mois.

Les enfants ayant un retard du développement psychomoteur ont été répartis en 2 catégories, retard grave ou modéré selon les critères suivants :

Retard grave

- troubles moteurs importants empêchant l'acquisition de la station assise ou de la marche,
- trouble moteur gênant l'activité normale.

Retard modéré

- troubles moteurs ayant entraîné un retard à l'acquisition d'une fonction inférieur à 6 mois,
- troubles moteurs entraînant une gêne fonctionnelle modérée,
- retard des acquisitions supérieur à 6 mois sans trouble moteur,
- absence de langage à 24 mois.

5.3.3.2.1. DEVENIR NEUROLOGIQUE DE LA POPULATION SUIVIE

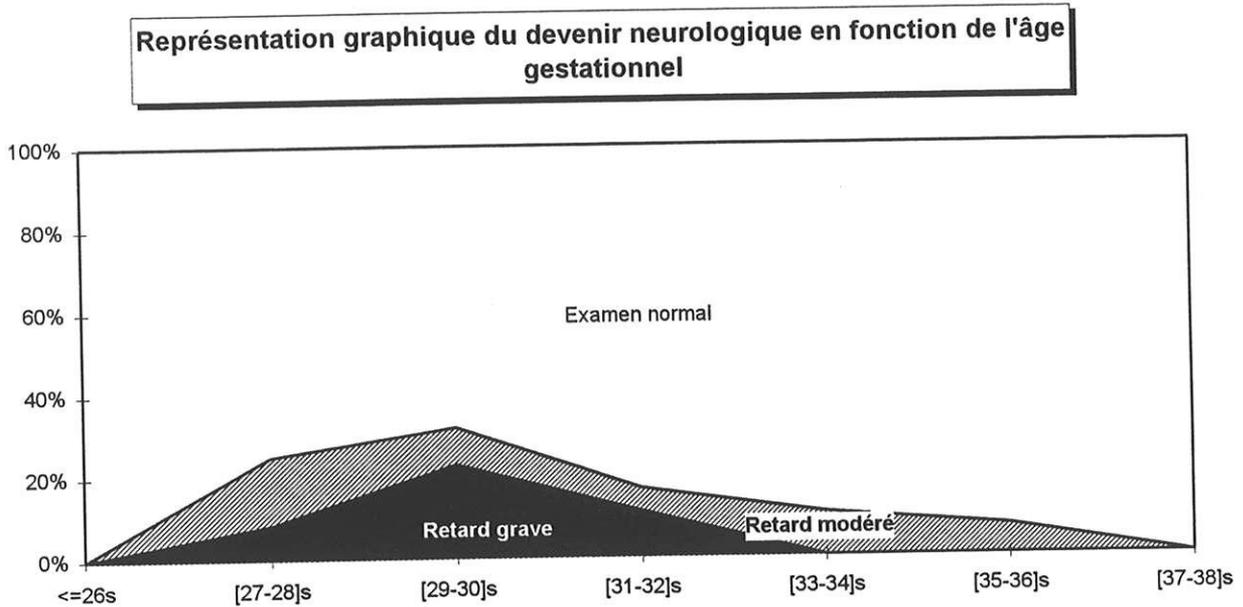


Figure 19 - REPRESENTATION GRAPHIQUE DU DEVENIR NEUROLOGIQUE EN FONCTION DE L'ÂGE GESTATIONNEL

Commentaire :

Nous pouvons noter un taux d'examen normal à **82%** en globalité.

La classe d'âge comportant le plus de séquelles au plan neurologique est celle de [29-30] semaines d'aménorrhée, avec prédominance des séquelles graves.

Tableau 30 - TABLEAU RECAPITULATIF DES ETF PATHOLOGIQUES A LA SORTIE DU SERVICE SELON L'AGE GESTATIONNEL

Age gestationnel (semaines d'aménorrhée)	Anomalie clinique à la sortie	Grade ETF (dernière ETF)	Développement psychomoteur Séquelles neurologiques
28 s.	–	1 à J70	Hémiplégie Retard modéré
	Hypotonie axiale	1 à J44	Normal
	–	1 à J48	Normal
	–	1 à J31	Normal
	Hypertonie périphérique	2 à J42	Normal
	–	3 à J15	Infirmes moteur cérébral Hydrocéphalie dérivée à 3 mois
29 s	–	2 à J46	Normal
	–	3 à J80	Retard modéré
30 s	Hypotonie périphérique Hyperexcitabilité	3 à J46	Normal
	–	3 à J35	Infirmes moteur cérébral
	Réflexes posturaux perturbés	4 à J17	Infirmes moteur cérébral Syndrome de Little débutant
	–	4 à J84	Normal
	Hypotonie axiale	3 à J30	Retard modéré
ETF pathologique corrigée à la sortie			
26 s	–	3 à J22	Perdu de vue
29 s	–	1 à J28 N1e à J52	Infirmes moteur cérébral
30 s	–	3 à J11 N1e J25 - J46	Perdu de vue
31 s	–	3 à J17 N1e à J70	Retard modéré Pas de trouble moteur

Commentaire :

• **Echographies transfontanellaires pathologiques à la sortie**

Les enfants concernés ont dans 100% des cas un âge gestationnel ≤ 30 semaines d'aménorrhée.

L'examen clinique de sortie est jugé pathologique en ce qui concerne le tonus dans 5 cas, avec finalement 3 enfants ayant un développement jugé normal, 1 enfant ayant un retard modéré et un enfant infirme moteur cérébral.

Ceci souligne **l'extrême difficulté de l'évaluation clinique en période néonatale** des enfants nés prématurément.

Les échographies transfontanellaires grades 1 et 2 : 6 cas notés avec 5 enfants ayant un développement normal et 1 enfant ayant une échographie transfontanellaire grade 1 qui a un retard modéré avec hémiplégie.

Les échographies transfontanellaires grade 4 : 2 cas notés avec 1 enfant qui a un développement normal et 1 enfant infirme moteur cérébral.

Conclusion :

Nous pouvons donc souligner le mauvais pronostic des lésions grade 3 et 4 à l'échographie transfontanellaire, mais aussi la variabilité des séquelles pour des échographies transfontanellaires de même grade.

• **Echographies transfontanellaires normalisées à la sortie**

Nous dénombrons 4 cas :

- 2 enfants, ayant eu une échographie transfontanellaire grade 3 normalisée avant la sortie, sont perdus de vue.
- 1 enfant, ayant eu une échographie transfontanellaire grade 1, est infirme moteur cérébral.
- 1 enfant, ayant eu une échographie transfontanellaire grade 3, présente un retard modéré sans trouble moteur.

Conclusion :

Nous pouvons donc constater l'extrême difficulté à la sortie de l'hospitalisation initiale d'avoir une idée du développement futur de ces enfants, qui doivent bénéficier d'un suivi du développement psychomoteur plus minutieux que les enfants n'ayant pas d'antécédents, et ce d'autant plus qu'une échographie transfontanellaire a été pathologique au cours de l'hospitalisation.

Cependant une échographie transfontanellaire normale ne doit pas être considérée comme un « certificat » d'absence d'anomalie du développement psychomoteur.

5.3.3.2.2. ETUDE DES ENFANTS AYANT UN RETARD GRAVE

Tableau 31 - DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR SELON L'AGE GESTATIONNEL

Age gestationnel	Retard grave		Retard modéré		Examen normal		Total
	n	%	n	%	n	%	
<=26s	0	0%	0	0%	2	100%	2
[27-28]s	1	8%	2	17%	9	75%	12
[29-30]s	5	23%	2	9%	15	68%	22
[31-32]s	2	11%	1	6%	15	83%	18
[33-34]s	0	0%	2	11%	17	89%	19
[35-36]s	0	0%	1	7%	13	93%	14
[37-38]s	0	0%	0	0%	4	100%	4
Total	8	9%	8	9%	75	82%	91

Commentaire :

La majorité des retards graves correspond à un âge gestationnel de 29 à 30 semaines d'aménorrhée. Il n'y a pas de retard grave après 32 semaines d'aménorrhée.

Les retards modérés ont une répartition plus large concernant l'âge gestationnel, mais il est difficile de tirer des conclusions statistiques sur de si petites populations.

Tableau 32 - DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR SELON LE POIDS DE NAISSANCE

Poids de naissance	Retard grave		Retard modéré		Examen normal		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<=1000gr	2	15%	3	23%	8	62%	13	100%
[1001-1250]gr	0	0%	1	6%	15	94%	16	100%
[1251-1500]gr	2	13%	1	6%	13	81%	16	100%
[1501-1750]gr	3	33%	1	11%	5	56%	9	100%
[1751-2000]gr	1	8%	0	0%	11	92%	12	100%
[2001-2500]gr	0	0%	1	8%	11	92%	12	100%
≥2501gr	0	0%	1	8%	12	92%	13	100%
Total	8	9%	8	9%	75	82%	91	100%

Commentaire :

Pour les retards graves, le poids de naissance est $\leq 1\ 750$ g pour 7 enfants sur 8 soit 87,5% des cas.

La répartition des retards modérés est plus hétérogène en ce qui concerne les poids de naissance.

Tableau 33 - TABLEAU RECAPITULATIF DES RETARDS GRAVES

Année naissance	92	92	92	92	93	94	94	95
AG (SA)	28	30	32 (T3)	32 (J2)	30	29	30	30
Grade ETF	3 porencéphalie	Normale	Normale	Normale	Normale	1	3 leucomalacie	4 porencéphalie
Age de diagnostic	3 mois	6 mois	4 mois	10 mois	13 mois	11 mois	8 mois 1/2	8 mois
Troubles moteurs	IMC	Marche 3 ans	Monoplégie M sup G Marche 18 mois	Hémiplégie G avec monoplégie M. inf. séquellaire Marche 29 mois	Debout 20 mois	IMC Tenue tête 8 mois	IMC	IMC Monoplégie M sup G
Troubles du tonus	Diplégie spastique	Hypotonie axiale	Diplégie spastique		Diplégie spastique Hypotonie axiale	Diplégie spastique Hypotonie axiale	Diplégie spastique Hypotonie axiale	Diplégie spastique
Retard mental	oui	oui modéré	non	non	non	oui	oui	non
Prise en charge	CMPP Brive coquille jour et nuit Limoges	Psycho motricité	IMP appareillage M. inférieurs Coquille la nuit	CMPP	Guéret	Kinésithérapie Psycho motricité	Kinésithérapie CAMSP	Kinésithérapie CAMSP
Entrée école	non	non	non	oui 3 ans	non	non	non	non
Trouble du comportement	Contact nul : surdité ?	Contact difficile	non	non	non	Contact difficile	non	non
Lunettes	non	non	oui strabisme	oui strabisme myopie	non	non	non	non
REMARQUE	Hydrocéphalie Etat mal convulsif	O ₂ domicile 1 an	-	-	Etat mal convulsif 96 Apnées (scope)	-	-	-
Surfactant efficace	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
Jour extubation	J24	J18	J2	J1	J2	J1	J19	J26
oxygéno-thérapie	J24	J360	J24	J4	J24	J30	J24	J27

Commentaire :

Nous avons 8 enfants ayant un retard psychomoteur grave : tous ont un âge gestationnel ≤ 32 semaines d'aménorrhée et, pour les enfants ayant un âge gestationnel égal à 32 semaines d'aménorrhée, nous pouvons remarquer que dans 2 cas sur 2 ils sont issus de grossesses

multiples et qu'ils sont aussi les derniers nés (3e triplé - 2e jumeau), ce qui constitue un facteur de risque supplémentaire de souffrance neurologique.

4 enfants ont une échographie transfontanellaire normale en période néonatale, ce qui correspond en fait très probablement à des **lésions ischémiques**, qui sont mal explorées par l'échographie transfontanellaire, contrairement aux lésions hémorragiques.

L'âge moyen du diagnostic est de 8 mois, ce qui est la date retrouvée dans la littérature (28).

Pour 1 enfant, le diagnostic est fait à 3 mois devant des troubles du tonus importants, contemporains d'une poussée d'hypertension intracrânienne sur hydrocéphalie, nécessitant une dérivation ventriculo-péritonéale en urgence sans amélioration complète des troubles du tonus.

Pour 1 autre enfant le diagnostic est posé à 4 mois devant une hypotonie axiale importante, associée à une impotence fonctionnelle du membre supérieur gauche constatée par la maman et jugée anormale par comparaison avec les frères du même âge (triplés).

On ne note pas de retard trop important au diagnostic et à la prise en charge.

5.3.3.2.2.1. Détail des séquelles motrices - Troubles du tonus

Les séquelles motrices sont réparties en :

- 6 cas de diplégie spastique dont :
 - ♦ 1 avec hydrocéphalie dérivée,
 - ♦ 2 avec monoplégie du membre supérieur associée.
- 1 cas d'hémiplégie avec monoplégie du membre inférieur résiduelle.

Les troubles du tonus sont répartis en :

- 4 cas d'hypotonie axiale :
 - ♦ 1 isolé
 - ♦ 3 associée à une diplégie spastique.

5.3.3.2.2.2. Amélioration par la prise en charge

Pour les enfants nés en 1992, 3 enfants sur 4 ont réussi à acquérir la marche, avec, pour 2 d'entre eux, une régression des troubles moteurs prédominant au niveau du membre supérieur.

Pour l'enfant né en 1993, la marche devrait être possible puisque la station debout est acquise à 20 mois.

Pour les enfants nés en 1994 et en 1995, le recul est insuffisant pour se prononcer.

5.3.3.2.2.3. Remarques

- Pour un enfant né en 1993 avec une échographie transfontanellaire normale, on retrouve la notion **d'apnées fréquentes** même sous caféine persistant après l'âge corrigé de 36 semaines d'aménorrhée et motivant la mise en place d'une surveillance par cardioscope et détecteur d'apnée jusqu'à l'âge de 6 mois, à domicile.
- Deux enfants ont présenté un état de mal convulsif.
 - ♦ 1 iatrogène suite à une ventriculocysternostomie,
 - ♦ 1 spontané motivant un traitement par DEPAKINE® au long cours.
- Concernant le traitement par surfactant, il a été jugé efficace pour 4 enfants sur 8 avec une extubation avant J3 dans 50% des cas et avant J27 pour les 50% restants
- On note un seul cas de bronchodysplasie avec oxygénothérapie poursuivie à domicile.

5.3.3.2.3. ENFANTS AYANT DES RETARDS MODERES

Tableau 34 - TABLEAU RECAPITULATIF DES RETARDS MODERES

Année naissance	91 (J2)	92	92	92	93	93	93	94
AG (SA)	28	35	33	28	29	34	31	30
Grade ETF	1	Normale	3	1	3	Normale	3	1
Age du diagnostic	15 mois	20 mois	-	6 mois	-	24 mois	période néonatale	18 mois
Trouble moteur	Non	Non	Non	Hémiplégie Gauche prédominant sur Membre inférieur Gauche	Non	Non	Non	Non
Anomalie	Marche : 17 mois	Marche : 18 mois Retard langage : 19 mois Difficulté coordination	Marche : 25 mois	Marche : 28 mois	Marche : 21 mois Retard langage	Marche : 14 mois Retard langage complet à 28 mois	Marche : 20 mois langage : 27 mois	Marche : 16 mois Retard langage
Retard mental	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non
Prise en charge	CMPP Brive	Psycho motricité Orthophonie	-	Kinésithérapie (Rétractions jumeaux)	-	Orthophonie	Psycho motricité	-
Entrée école	Oui	Oui Indication orthophonie	Oui RAS	Oui	Non	Oui RAS	Non	Non
Troubles du comportement	Non Troubles relation mère-enfant => psychiatre	Non	Non	Oui Sommeil Alimentation Relations => psychiatre	Non	Non	Non	Non
Lunettes	Non	Oui Myopie Strabisme	Non	Non	Non	Non	Non	Oui
Surfactant efficace	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Non	Oui
J Ext	J9	J2	J8	J1	J41	J4	J11	J19
OxygénéT	J43	J9	J10	J21	J228	J14	J41	J24

Commentaire :

Huit enfants d'âge gestationnel compris entre 28 et 35 semaines d'aménorrhée ont un retard modéré de leur développement psychomoteur. Six d'entre eux ont une échographie transfontanellaire pathologique en période néonatale (3 grade 1, 3 grade 3).

5.3.3.2.3.1. Troubles moteurs - troubles du tonus

Un seul enfant, né à 28 semaines d'aménorrhée, présente des troubles moteurs à type d'hémiplégie prédominant au niveau du membre inférieur, avec notion d'échographie transfontanellaire grade 1 en période néonatale.

Aucun enfant ne présente de trouble du tonus.

5.3.3.2.3.2. Retard d'acquisition de la marche

Deux enfants ont acquis la marche après l'âge corrigé de 2 ans. Il s'agit de l'enfant ayant le déficit moteur (cité précédemment), et d'un enfant né à 33 semaines d'aménorrhée ayant une échographie transfontanellaire grade 3.

5.3.3.2.3.3. Retard de langage

Il est noté pour 5 enfants sur 8, avec prise en charge en orthophonie dans 4 cas.

5.3.3.2.3.4. Entrée à l'école

Elle a été possible pour 5 enfants sur 8 à un âge corrigé moyen de 36 mois. Dans un cas, une prise en charge pour orthophonie et psychomotricité a été conseillée par l'institutrice.

5.3.3.2.3.5. Troubles du comportement

Ils sont notés pour 2 enfants nés à 28 semaines d'aménorrhée, ayant nécessité une prise en charge par un pédopsychiatre avec amélioration des symptômes (troubles de la relation mère-enfant surtout).

5.3.3.2.3.6. Port de lunettes

Deux enfants sont concernés avec, dans un cas, une correction dès 10 mois pour myopie et strabisme.

5.3.3.2.3.7. Remarques

Dans ce groupe, le traitement par surfactant a été jugé efficace dans 5 cas sur 8 avec une durée d'intubation moyenne de 12 jours (extrêmes 2 - 41 jours) et une durée d'oxygénothérapie de 23 jours. Un enfant a eu une oxygénothérapie à domicile pendant 228 jours, soit 7 mois 1/2.

Conclusion

- Dans notre population, les enfants ayant un retard modéré ont un âge gestationnel plus variable que ceux ayant un retard grave.
- Un seul enfant présente des troubles moteurs. Tous ont pu acquérir la marche, avec retard dans 2 cas sur 8.
- Le problème le plus fréquent est un **retard de langage** dans 4 cas sur 8 ou un trouble du langage dans 1 cas sur 8, avec une prise en charge à 22 mois en moyenne.

5.3.3.2.4. AUTRES POINTS ETUDIÉS

5.3.3.2.4.1. Port de lunettes

Huits enfants sont concernés, soit **9%** des enfants suivis.

Cinq enfants ont un strabisme simple, corrigé à 10 mois en moyenne. Pour 2 d'entre eux le strabisme est associé à une myopie corrigée respectivement à 10 mois et 2 ans.

Deux enfants ont des anomalies de l'accommodation : 1 est hypermétrope corrigé à 3 ans, l'autre est myope et astigmat, corrigé à 4 ans.

Les renseignements sont manquants pour un enfant.

5.3.3.2.4.2. Trouble de l'audition

Aucun enfant suivi n'a de surdité appareillée. Concernant l'audition nous avons un doute quant à sa normalité pour un seul enfant, infirme moteur cérébral grave après un état de mal convulsif.

5.3.3.2.4.3. Troubles du comportement alimentaire, relationnel

Cette notion est retrouvée dans 10 cas, soit 11% de la population.

Dans 6 cas sur 10, ils sont associés à un retard grave ou modéré et ont déjà été décrits dans les paragraphes précédents.

Dans les 4 cas restants, il s'agissait :

- Pour un enfant, de troubles du sommeil, associés à une anorexie chez une enfant née à 32 semaines d'aménorrhée, ayant une insuffisance respiratoire chronique, hospitalisée à 4 reprises au décours de la période néonatale dont une fois pour bronchiolite ayant nécessité la ventilation assistée.
- Pour un enfant, les troubles du sommeil ont disparu à l'âge de 8 mois.
- Pour une enfant, née à 29 semaines d'aménorrhée, ayant une échographie transfontanellaire grade 2, des troubles du comportement à type d'agitation ont été constatés.
- Pour une enfant, née à 30 semaines d'aménorrhée, de mère alcoolique, hyperexcitable à la sortie du service, on note des crises d'agitation de moins en moins fréquentes. Une prise en charge par le CAMSP est prévue pour cette enfant.

CONCLUSION

Au terme de cette étude portant sur le développement psychomoteur, nous pouvons tenter de souligner quelques points importants :

- Dans notre population, on note un faible taux d'enfants ayant un retard grave (8 cas) ou modéré (8 cas).
- Cependant, il faut être conscient du fait que seulement 16 enfants (soit 17,6% de cette population) sont en âge d'être scolarisés en maternelle et que le recul est insuffisant puisqu'aucun enfant n'est en âge d'entrer au cours préparatoire. C'est pourquoi, il nous faut être très vigilants concernant le développement psychomoteur de ces enfants, afin de pouvoir proposer une solution dès qu'une anomalie est constatée, en particulier s'il s'agit d'un retard ou d'un trouble du langage.

- Pour ce qui est du **dépistage précoce** des anomalies, l'âge corrigé de 8 mois semble être une date importante, ce qui réduit notre population, (26 enfants sont nés après le 1 janvier 1995 dont 7 sont perdus de vue) car pour 19 enfants le recul est tout à fait insuffisant, en ce qui concerne les retards modérés. Dans cette population, on note quand même un enfant ayant une échographie transfontanellaire grade 4, pour qui le diagnostic d'infirmiété motrice cérébrale est déjà posé. De même dans ce groupe, on note deux enfants ayant une échographie transfontanellaire pathologique (grade 2 et grade 3) qui ont un développement normal pour le moment, mais nous avons déjà souligné les limites de l'échographie transfontanellaire néonatale pour prévoir le développement psychomoteur des enfants.

5.3.3.3. CROISSANCE STATURO PONDERALE

• Données globales

A l'âge corrigé de 2 ans les mensurations moyennes sont les suivantes (56 enfants sur 75) :

- ♦ Poids = 11 017 g (6,5 - 16,1 kg)
- ♦ Taille = 84,6 cm (74 - 102 cm)
- ♦ PC = 47,4 cm (44 - 52 cm)

A l'âge corrigé de 2 ans :

- 3 enfants ont une hypotrophie harmonieuse. Il s'agit :
 - ♦ D'un enfant IMC, ancien grand prématuré (né à 28 semaines d'aménorrhée) ayant un retard psychomoteur grave sans pathologie pulmonaire associée.
 - ♦ Le deuxième est un ancien prématuré (28 semaines d'aménorrhée), ayant un retard modéré avec notion de trois épisodes d'arrêt cardiaque sur bicuspidie aortique opérée par la suite.
Un bilan réalisé à l'âge de 4 ans n'a pas mis en évidence de déficit hypothalamo hypophysaire.
 - ♦ Le troisième enfant est né prématurément à 31 semaines d'aménorrhée et n'a pas de pathologie séquellaire.
- 7 enfants ont un retard isolé de poids, 2 ont un retard isolé de taille et 3 un PC mesuré à -2 DS.

Donc, pour les 56 enfants suivis ayant un âge corrigé de plus de 2 ans, nous pouvons constater que 41 sur 56, soit **73,2%**, sont eutrophiques, 12 sur 56, soit **21,4%**, sont hypotrophes pour une constante et **5,3%** ont une hypotrophie harmonieuse.

- **Suivi des enfants ayant une hypotrophie harmonieuse à l'entrée dans le service, partiellement corrigée à la sortie.**

Tous les enfants suivis (10/11) ont corrigé complètement leur retard à **7 mois** en moyenne (extrêmes 3 et 12 mois) y compris les enfants ayant des pathologies neurologiques graves.

- **Suivi des enfants ayant eu une hypotrophie disharmonieuse portant sur 2 constantes à l'entrée dans le service, stable ou partiellement corrigée à la sortie.**

Tous les enfants suivis (14/16) ont corrigé leur retard staturo pondéral à **7,6 mois** en moyenne (extrêmes 3 et 12 mois).

- **Suivi des enfants hypotrophes harmonieux à la sortie d'hospitalisation.**

4 enfants sur 5 ont été suivis et tous ont corrigé complètement leur retard staturo pondéral à **6 mois** d'âge corrigé.

CONCLUSION

Dans notre population d'enfants survivants suivis, 96% ont rattrapé leur retard staturo pondéral complètement à 7 mois en moyenne (âge corrigé).

A 2 ans d'âge corrigé, 3 enfants sont hypotrophes harmonieux avec 1 cas d'enfant IMC.

La croissance de ces enfants doit être surveillée de façon rapprochée, en particulier en cas d'hypotrophie initiale, car, pour les enfants n'ayant pas rattrapé à l'âge de 3 ans, il est possible de proposer un traitement par hormone de croissance.

Dans notre population, nous avons noté la correction dans un premier temps du **PC**, ce qui est de bon pronostic au plan développement neurologique, puis du poids et de la taille.

Nos valeurs moyennes à l'âge corrigé de 2 ans correspondent exactement aux valeurs moyennes normales pour cet âge si nous considérons les courbes de SEMPE prises comme référence.

5.4. SYNTHÈSE DES CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION

Nombre d'enfants	:	133 répartis en : 73 garçons, 60 filles
Sex ratio	:	1,2
Age gestationnel moyen	:	31,2 semaines d'aménorrhée.
Poids moyen	:	1 642 g.
Enfants issus de grossesses multiples	:	32
Hypotrophes (poids < -2 DS)	:	42
Décès lors de l'hospitalisation initiale	:	20 cas (15%)
- cause respiratoire	:	9 cas (45%)
- cause neurologique	:	9 cas (45%)
- cause infectieuse	:	2 cas (10%)
Pathologie pulmonaire :		
- pneumothorax	:	18 cas (13,5%)
- hémorragie pulmonaire	:	4 cas (3%)
- bronchodysplasie	:	29 cas (25,6%)
Efficacité du surfactant :		
- globale	:	68 cas (55%)
- 1e dose	:	66 cas (50%)
- 2e dose	:	6 cas (8%)
Infections néonatales	:	58 cas (43,6%)
Pathologie neurologique :		
- 1e échographie transfontanellaire pathologique	:	21 (15,7%)
- échographie transfontanellaire pathologique à la sortie du service	:	10
Au décours de l'hospitalisation initiale :		
- décès	:	1 (1,08%)
- enfants suivis	:	91 (80,4%)
Pathologie respiratoire séquellaire :		
- enfant indemne	:	46 (50,5%)
- pathologie mineure	:	18 (19,7%)
- pathologie modérée	:	20 (22,0%)
- pathologie sévère	:	7 (8,0%)
Pathologie neurologique séquellaire		
- examen clinique normal	:	75 (82,0%)
- retard grave	:	8 (9,0%)
- retard modéré	:	8 (9,0%)
Retard staturo pondéral non rattrapé à 2 ans	:	3 (3,2%)

6. DISCUSSION - DONNEES DE LA LITTERATURE

Nous avons donc, au terme de l'étude de notre population tenté de comparer nos résultats à ceux que l'on peut trouver dans la littérature.

Nous avons choisi de nous baser essentiellement sur les résultats de l'enquête OSIRIS FRANCE dont les résultats initiaux ont été publiés en 1994 (29), puis les résultats du suivi sur 2 ans ont été publiés début 1996 (30).

Les publications sur des essais contrôlés de traitement par surfactant exogène étant nombreuses, nous avons choisi l'étude OSIRIS comme référence pour plusieurs raisons.

D'abord parce que les résultats d'OSIRIS FRANCE ont été individualisés, ce qui nous permettait d'avoir une certaine homogénéité en ce qui concernait les enfants traités, la prise en charge des détresses respiratoires néonatales et il faut souligner que nous avons participé à cette enquête nationale (les 15 premiers cas de notre étude ont été inclus dans le protocole OSIRIS).

Ensuite, l'utilisation du SURFEXO[®] étant prédominante dans notre expérience, il nous semblait plus intéressant de confronter nos résultats avec ceux d'OSIRIS, qu'avec ceux d'une étude employant un autre surfactant tel que le SURVANTA[®] par exemple.

Dans l'unité de Réanimation Infantile, les critères d'administration du surfactant exogène sont restés ceux qui étaient nécessaires à l'inclusion dans le protocole OSIRIS.

Après avoir fait ce choix, nous avons essayé de nous inspirer de la méthodologie de l'étude OSIRIS en insistant sur trois points particuliers que sont les pathologies pulmonaire, neurologique et le développement staturo pondéral.

6.1. PERIODE ANTE ET PRENATALE

Le taux d'enfants issus de grossesses multiples est de 27,3% dans l'étude OSIRIS avec un taux superposable dans notre étude (24%).

De même l'âge gestationnel moyen $31 \pm 2,9$ semaines d'aménorrhée pour OSIRIS et 31,2 semaines d'aménorrhée ainsi que le poids de naissance moyen (respectivement 1 603 \pm 625 g et 1 642 g) sont non significativement différents.

Le taux d'hypotrophes est supérieur dans notre étude : 31,5% contre 23% avec une répartition homogène selon les âges gestationnels, alors que dans le groupe OSIRIS on note une variation nette du taux d'hypotrophes avec l'âge gestationnel (13% nés à moins de 29, 27% nés entre 29 et 36 et 6% nés à plus de 36 semaines d'aménorrhée).

Par ailleurs, si nous considérons le taux d'hypotrophes selon le poids de naissance, nous avons un taux nettement supérieur dans la classe PN < 1 000 g (75% contre 50% dans l'étude OSIRIS) mais nous observons une dégression progressive du taux d'hypotrophes dans les deux études.

Nous pouvons donc considérer que **les populations des deux études sont non identiques, mais comparables en ce qui concerne l'âge gestationnel et le poids de naissance moyens** avec un sex ratio plus nettement en faveur des garçons pour l'étude OSIRIS (1,6/1,2 dans notre étude).

6.2. MORTALITE

Le taux de mortalité globale est comparable dans les deux études, avec un taux de mortalité légèrement supérieur à 19,6% dans l'étude OSIRIS pour un taux de 15% dans notre étude.

La médiane de survie est de 4,5 jours pour OSIRIS et 4,76 jours dans notre étude avec des taux de mortalité comparables à la fin de la première semaine (63% contre 55% dans notre étude).

Dans l'étude OSIRIS, nous pouvons noter une **prédominance des décès d'origine pulmonaire** (50,2%) sur les décès dus à des lésions cérébrales majeures (28,3%) ou à une cause infectieuse (9%).

Dans notre étude, la répartition est plus homogène avec un taux de 45% de décès pour les causes pulmonaires, 45% pour les causes neurologiques et un taux de décès par infection de 10%.

Par ailleurs, contrairement à l'étude OSIRIS, nous n'avons pas eu de décès rapporté à d'autre cause comme une pathologie malformative cardiaque ou une anomalie métabolique.

Comme dans l'étude OSIRIS, nous n'avons pas constaté de liaison entre les causes de mortalité et le poids de naissance ou l'âge gestationnel, mais nous avons constaté que les décès de cause « pulmonaire » étaient plus précoces que les décès de cause neurologique (2,4 jours contre 7,1 jours en moyenne).

6.3. EVOLUTION DES PARAMETRES GAZOMETRIQUES SUR 24 HEURES

Dans l'étude OSIRIS (31), la sévérité de la détresse respiratoire initiale est définie par le rapport a/A calculé : $a/A = PO_2(\text{mmHg}) / (7,13 \times FIO_2 (\%)) - PCO_2(\text{mmHg})$.

Si $a/A < 0,11$ il s'agit d'une détresse respiratoire sévère, si a/A est compris entre 0,11 et 0,18 il s'agit d'une détresse respiratoire grave et si $a/A > 0,18$ elle est considérée comme modérée.

Les critères d'efficacité étaient un $a/A > 0,22$ ou une augmentation de $a/A > 25\%$ par rapport à la valeur initiale.

Avec cette définition **21,5%** des nouveau-nés ont eu une détresse respiratoire sévère ; **58,4%** ont eu une détresse grave et **20,1%** ont eu une détresse respiratoire modérée.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative en ce qui concerne les hypotrophes dans chaque groupe de pathologie respiratoire initiale. De même, la survenue de dysplasie bronchopulmonaire n'est pas corrélée à la gravité initiale de la détresse respiratoire initiale. Par contre, on note la survenue de décès plus fréquente, de façon significative dans le groupe des enfants ayant une pathologie sévère.

Dans notre étude, le calcul du a/A n'était possible que dans 77 cas, soit 57,8% de la population et nous avons préféré travailler sur la population entière en définissant des groupes de sévérité croissante en ce qui concerne la pathologie pulmonaire (groupes A, B, C, D), à partir des constantes de réglage du respirateur lors de l'administration du surfactant exogène.

A titre indicatif, le a/A moyen calculé pour chaque groupe était significativement différent entre les groupes A et B (a/A = 0,23) et les groupes C et D (a/A = 0,16).

Cependant, compte tenu du fait que ces moyennes sont faites sur 58% de la population et compte tenu de la variabilité possible de ce a/A selon les valeurs non connues de chaque enfant, nous avons décidé de ne pas exploiter les a/A. Nous avons cependant remarqué que, pour les groupes A et B, le a/A était souvent $\geq 0,22$ alors qu'il n'a jamais été $> 0,22$ dans les groupes C et D, groupes dans lesquels nous avons retrouvé la majorité des a/A plus faibles $< 0,16$.

Dans notre expérience, pour les enfants ayant un a/A connu, **l'efficacité du surfactant** selon les critères que nous avons choisis **a été concomitante avec une augmentation du a/A de 25% ou à l'obtention d'un a/A $> 0,22$ dans 90% des cas** (32 cas/35 a/A calculés).

L'augmentation du a/A au cours de l'administration de surfactant exogène, reflète une amélioration des échanges gazeux avec régression de l'hypoxie et de l'hypercapnie (\nearrow PO₂, \searrow PCO₂) qui conduit à la modification des constantes de ventilation assistée.

Cette amélioration de l'oxygénation peut être expliquée par une modification des caractéristiques mécaniques et fonctionnelles du poumon. PFENNINGER (32) a étudié 8 prématurés inclus dans le protocole OSIRIS en s'intéressant aux échanges gazeux, aux mesures de compliance et de résistance pulmonaires afin de trouver une corrélation éventuelle entre ces deux données.

Les enfants étaient curarisés et les mesures étaient effectuées par occlusion des voies aériennes pendant 100 ms en fin d'expiration, et connexion à un pneumotographe (mesure du flux expiratoire et du volume pulmonaire qui est égal à la capacité résiduelle fonctionnelle puisque les enfants sont curarisés).

L'étude permet de montrer que le SURFEXO[®] n'apporte **pas de modification significative immédiate** (20 mn après instillation) sur le pH, la PaCO₂, la FIO₂ ou le a/A. Ceci est retrouvé dans une autre étude utilisant un surfactant artificiel (33) et contraste avec les résultats d'études utilisant un surfactant naturel. Cette différence de rapidité d'action est liée au fait que le surfactant artificiel ne comporte pas de protéine naturelle.

D'autre part, PFENNINGER met en évidence une **augmentation significative de la compliance pulmonaire** à H12 et H48 (valeur initiale à 0,28, puis respectivement 0,38 et 0,52), **qui est corrélée à l'amélioration de l'oxygénation.**

Concernant l'augmentation des résistances pulmonaires, elle est modérée mais significative. Elle est attribuée à la ventilation assistée (sonde intubation) et aux dommages qu'elle entraîne sur les voies aériennes.

Il semble donc que **l'amélioration des échanges gazeux après traitement par surfactant exogène soit due à une augmentation de la compliance**, cependant ce n'est sûrement pas la seule modification qui rentre en jeu.

Ainsi GOLDSMITH (34) s'intéresse aux modifications immédiates des volumes pulmonaires après surfactant exogène en essayant de faire la part entre le recrutement alvéolaire et une distension pulmonaire accrue.

Il étudie, à partir d'une population de 7 prématurés ayant une MMH, les variations de la CRF et de la mécanique pulmonaire avant et 2 heures après traitement par INFASURF® (surfactant naturel).

La CRF est calculée par ordinateur à partir de données recueillies lors de la connexion en fin d'expiration de l'enfant à un circuit ayant une concentration connue d'hélium et d'O₂ pendant 90 secondes. Cette manoeuvre a été bien tolérée par les enfants.

L'auteur met en évidence une **augmentation nette de la CRF (153% ± 34%) qui est corrélée avec l'augmentation de l'oxygénation.**

Nous savons que l'hypoxie-hypercapnie caractéristique des poumons ayant un déficit en surfactant est due à une **hypoventilation relative par rapport à la perfusion**. Il est connu que, dans ce cas, **la CRF est diminuée** par rapport à la normale.

L'amélioration des échanges gazeux est constatée lors de l'augmentation de la CRF car celle-ci se comporte comme un **volume de gaz tampon** permettant une stabilité de la PO₂ et de la PCO₂ durant le cycle respiratoire.

Donc l'augmentation de la CRF a 3 effets :

- augmentation de la surface d'échange pour les échanges gazeux,
- augmentation de la ventilation par rapport à la perfusion,
- augmentation de la capacité de tamponnement du système respiratoire,

et l'ensemble de ces phénomènes en améliorant les échanges gazeux permet une correction de l'hypoxie-hypercapnie.

Cependant, la CRF n'est pas le seul volume pulmonaire à varier après instillation de surfactant.

Une **augmentation du volume résiduel** est notée dans tous les cas, attribuée , pour une part, au recrutement des zones atelectasiées avec augmentation de la compliance dynamique et, d'autre part, à la distension des alvéoles déjà ouvertes, ceci pouvant être le reflet d'une répartition non homogène du surfactant exogène.

De même, les voies aériennes et les espaces alvéolaires étant contigus, on attend une relation directe entre le volume pulmonaire et la conductance aérienne.

Lors de la distension des espaces pulmonaires on note une bronchodilatation avec diminution des résistances aériennes totales. Ceci est vérifié jusqu'à un certain volume pulmonaire à partir duquel on trouve une corrélation négative avec la conductance.

Il semble donc que, pour avoir la majorité des **effets bénéfiques du surfactant** (augmentation de la CRF, du volume résiduel, amélioration des conductances aériennes) sans en avoir **les effets négatifs** (surdistension des alvéoles déjà fonctionnelles, augmentation excessive du volume pulmonaire avec diminution de la conductance), il faudrait avoir la possibilité de faire une instillation de surfactant parfaitement homogène et de façon sélective dans les zones atelectasiées, ce qui est actuellement impossible.

Pour le moment, un monitoring précis pour diminuer le support de ventilation assistée est extrêmement important pour limiter la « surdistension » qui est néfaste pour les échanges pulmonaires et de plus dangereuse car favorisant les barotraumatismes et les pneumothorax.

6.4. EFFICACITE DU SURFACTANT

Dans l'étude OSIRIS, les taux d'efficacité à la douzième heure (H12) après traitement par SURFEXO® sont les suivants :

- 88% pour les détresses respiratoires sévères initiales,
- 73% pour les détresses respiratoires graves,
- 65% pour les détresses respiratoires modérées.

Dans notre étude, les taux sont respectivement de 59,4% pour les enfants inclus dans le groupe D, 60,7% pour ceux du groupe C, 42,5% pour ceux du groupe B et 35,7% pour ceux du groupe A.

Même si nos taux d'efficacité sont moins élevés, du fait de critères initiaux différents, nous pouvons constater que nous retrouvons des résultats similaires dans les deux études, c'est-à-dire que la **réponse à H12 est significativement corrélée à la sévérité de la détresse respiratoire initiale.**

L'étude de l'efficacité de la deuxième dose de surfactant instillée à la 12e heure met en évidence une différence nette entre les deux études puisque dans OSIRIS le taux de bonne réponse à la deuxième dose est de 76% alors qu'il n'est que de 8% dans notre population.

Pour OSIRIS le taux de bonne réponse à la deuxième dose est inversement corrélée à la réponse à la première dose, avec 73% de bonne réponse à la deuxième dose alors que la première a été inefficace alors que dans notre étude ce taux est de 14,7%.

Inversement, dans l'étude OSIRIS, 72% des enfants ayant mal répondu à la deuxième dose avaient bien répondu à la première dose de surfactant. Ce taux s'élève à 96,6% dans notre étude. Cette différence nette de résultats concernant l'efficacité de la deuxième dose est probablement due aux critères d'efficacité choisis qui sont différents comme nous l'avons déjà souligné.

L'efficacité globale à H24 est difficile à déduire des résultats publiés dans l'étude OSIRIS en particulier selon la gravité de la pathologie pulmonaire initiale, puisque nous savons seulement que 64% des enfants ont atteint ou dépassé un a/A de 0,22.

Dans notre étude l'efficacité globale est de **55%**, avec un taux croissant parallèlement à la gravité de la pathologie pulmonaire initiale et **une efficacité de la deuxième dose** pour les **pathologies les plus graves** avec des critères d'administration stricts concernant les

constantes ventilatoires à H12 et l'âge gestationnel ($FIO_2 \geq 60\%$, $FR = 40/mn$, $AG < 32$ semaines d'aménorrhée).

Nous sommes d'accord avec une des conclusions d'OSIRIS qui est la suivante : en cas d'efficacité de la première dose, une seconde dose serait superflue même s'il n'est pas exclu que cette deuxième dose ait consolidé l'effet de la première.

A notre avis, en cas d'inefficacité de la première dose, l'administration d'une deuxième dose doit être indiquée selon les paramètres de ventilation à H12.

Si ces derniers sont proches de ceux des groupes A et B et donc que la pathologie initiale est peu sévère, une deuxième dose est non indiquée car elle risque d'être inefficace, par contre si les constantes de ventilation sont proches de celles des groupes C et D une deuxième dose est indiquée.

6.5. VENTILATION HAUTE FREQUENCE (OHF) ET SURFACTANT EXOGENE

Dans notre étude 3 enfants ont bénéficié de ce type de ventilation assistée avec une issue défavorable pour 2 d'entre eux (âge gestationnel 25 et 27 semaines d'aménorrhée).

Il s'agissait des premiers patients traités dans l'unité par cette méthode de ventilation assistée dans la mesure où nous n'avons eu de respirateur BABYLOG 8000 - OHF qu'à partir de Juin 1994.

L'indication de l'OHF était une inefficacité du surfactant exogène et une ventilation assistée conventionnelle très agressive définie par de fortes pressions. Dans tous les cas les enfants présentaient une détresse respiratoire très sévère avec dans un cas un retour à la circulation foetale, traité par PRISCOL[®].

Notre expérience est donc très modeste, et, dans l'étude OSIRIS, les enfants ayant nécessité le recours aux techniques de ventilation assistée non conventionnelles ont été exclus par souci d'homogénéité et probablement du fait d'effectifs trop faibles pour avoir des conclusions ayant une valeur statistiquement significative.

Il nous a, tout de même, paru intéressant de consacrer un chapitre de notre travail à cette technique de ventilation qui, associée à l'administration de surfactant exogène, semble efficace même si le recul est encore insuffisant.

La ventilation haute fréquence par oscillation (OHF) a été mise au point récemment avec application à l'homme à partir de 1983 (35).

Le développement de cette technique est basé sur deux notions :

- Malgré des progrès notables de la ventilation assistée conventionnelle, les lésions pulmonaires qu'elle induit restent une cause importante de mortalité et de morbidité en pédiatrie.
- Les lésions pulmonaires sont plus le résultat de variations de volumes pulmonaires que de pressions pulmonaires : il semble que le **volotraumatisme** soit plus délétère que le **barotraumatisme** (36).

Une étude animale a permis de mettre en évidence une dégradation de l'endothélium capillaire pulmonaire, de l'épithélium alvéolaire et bronchique à la suite de variations importantes du volume pulmonaire. Cette lésion mécanique entraînerait une fuite de liquide, de protéines et de sang dans les voies aériennes, les alvéoles et l'interstitium pulmonaire initiant une séquence qui peut conduire à la mort par défaillance pulmonaire progressive (37).

L'utilisation de surfactant exogène et de techniques de ventilation assistée plus douces ont permis de diminuer les lésions induites, sans les éliminer totalement.

GERSTMANN (38), à partir d'un modèle animal de MMH, montre que l'OHF empêche la propagation des lésions induites en permettant des échanges gazeux corrects avec de **petites variations de volumes**.

Le principe de l'OHF est de maintenir un volume pulmonaire proche de la CRF, par l'utilisation d'une pression de distension constante déterminée par la pression en fin d'expiration ou **pression moyenne**. Ceci permet le maintien d'un volume pulmonaire relativement constant et une nette réduction du cycle inflation-déflation si on le compare à une ventilation assistée conventionnelle.

Le fait d'éviter une augmentation importante des volumes pulmonaires limite la distension des unités pulmonaires les plus compliantes et la limitation des bas volumes pulmonaires diminue le collapsus des unités moins compliantes.

Il en résulte une adéquation du rapport ventilation/perfusion qui est amélioré, une réduction de l'espace mort et une amélioration des échanges gazeux.

Cette amélioration est le reflet de l'obtention d'un volume pulmonaire optimal et du maintien de la CRF.

En fait, l'OHF est moins traumatisante car elle permet en variant autour d'une pression moyenne haute d'éviter les variations importantes de pression, à l'origine des barotraumatismes.

Dans le traitement de la MMH, de LEMOS (39) préconise une pression moyenne relativement élevée pour recruter le volume pulmonaire, suivie d'un sevrage judicieux en pression moyenne. Une fois que le poumon est recruté et l'oxygénation améliorée, la pression moyenne peut être diminuée à un niveau inférieur à celui d'un groupe de contrôle traité par ventilation conventionnelle (40).

Les complications potentielles de l'OHF sont :

- L'épanchement gazeux intrathoracique du fait de pressions élevées. Le risque est augmenté en cas de pathologie pulmonaire avec une **compliance élevée** (asthme, bronchodysplasie) et est abaissée en cas de pathologie à compliance basse comme la MMH.
- Le risque de nécrose trachéale qui est minoré par une humidification suffisante de l'air inspiré et l'utilisation de pressions moyennes les plus basses possibles.

Nous pouvons donc constater que **l'OHF seule permet une amélioration dans la prise en charge des MMH.**

Concernant l'association de l'OHF et du surfactant exogène, les résultats d'études animales ont permis de mettre en évidence une diminution des lésions induites par rapport à la ventilation assistée conventionnelle (41) et une amélioration des échanges gazeux. Par contre, une amélioration de la distribution du surfactant exogène n'a pu être prouvée.

Si les résultats des études animales sont assez encourageantes, ceux des études sur les prématurés sont décevants.

Une étude multicentrique (42) rapporte que l'OHF associée au surfactant n'est pas plus efficace dans le management des MMH que la ventilation assistée conventionnelle. Il semble que les résultats discordants soient dus à des divergences dans les indications et les modalités de ventilation par OHF.

Actuellement, l'indication de l'OHF associée au surfactant exogène est la suivante. Il semble souhaitable d'administrer le surfactant exogène lors d'une **phase de ventilation assistée conventionnelle** puis en cas **d'inefficacité de débiter l'OHF**.

Ceci permet de limiter le risque d'une expansion pulmonaire trop brutale sous les effets cumulés de l'OHF et du surfactant exogène, qui augmenteraient l'incidence des hémorragies pulmonaires ou intracrâniennes et d'hypotension artérielle. Du fait de variations de compliancé pulmonaire et de la CRF qui risquent d'être très rapides, un ajustement minutieux de la ventilation assistée doit être réalisé.

D'autre part, plusieurs questions restent posées :

- Quel est l'effet de l'OHF sur le surfactant exogène instillé, sa fonction et son turn-over ?
- Quel est le devenir des nouveau-nés traités par cette nouvelle méthode de ventilation assistée ?

CLARIS (43) rapporte une étude portant sur 47 prématurés, jugés mauvais répondeurs au surfactant exogène type SURFEXO[®], à H2 après administration, dont les constantes respiratoires étaient les suivantes (1 kPa = 7,502 mmHg) :

pH < 7,25 ou PCO ₂ > 7 kPa	soit 52 mmHg	} pour une FIO ₂ à 50%.
hypoxémie avec PO ₂ < 7 kPa	soit 52 mmHg	

L'étude des résultats montre une amélioration de l'oxygénation avec diminution de la FIO₂ dans 80% des cas à H3 (après le début de l'OHF) et dans 89% des cas à H6.

La durée moyenne de ventilation par OHF est de 36 heures, avec diminution de la pression moyenne (PMA) à H6 dans 52% des cas.

Si l'on considère le devenir des enfants : 6 enfants décèdent (13%), 1 présente un pneumothorax et 2 (5%) ont une bronchodysplasie guérie avant l'âge gestationnel de 34 semaines d'aménorrhée.

L'auteur pose la question d'un bénéfice de l'OHF pour limiter le barotraumatisme lors d'une ventilation assistée conventionnelle agressive après échec du surfactant et montre que **dans sa population, l'OHF est associée à un faible taux de barotraumatisme et de bronchodysplasie** (le barotraumatisme favorise la bronchodysplasie par le biais d'une fuite protéique alvéolaire avec réaction inflammatoire néfaste).

Il semble que le maintien d'une pression moyenne élevée soit nécessaire pendant **au moins 12 heures** pour avoir un recrutement alvéolaire satisfaisant, complémentaire de l'action du surfactant exogène, sans pour autant avoir une augmentation des pathologies liées au barotraumatisme.

Donc, l'utilisation de l'OHF couplée au surfactant exogène semble être une association thérapeutique séduisante pour les enfants ayant une MMH sévère, en particulier en cas de mauvaise réponse initiale au surfactant.

Le retentissement sur les saignements intracrâniens et autres pathologies affectant le pronostic de ces enfants n'est pas encore évalué.

6.6. PATHOLOGIE PULMONAIRE

6.6.1. COMPLICATIONS PULMONAIRES

Le taux de pneumothorax est comparable dans les deux études (17,5% pour OSIRIS et 13,5% dans notre population).

De même, le taux de saignement trachéopulmonaire est comparable avec un taux légèrement supérieur dans notre étude, 7,5% contre 4,3% pour OSIRIS et un taux d'hémorragie pulmonaire respectivement à 3% et 2,1%. Le taux d'hémorragie pulmonaire ne semble pas être augmenté par l'administration de surfactant (44).

Contrairement à l'étude OSIRIS nous n'avons pas eu de cas de pneumonie (11,1% dans OSIRIS).

6.6.2. PATHOLOGIE SEQUELLAIRE

La durée moyenne d'intubation est significativement plus élevée dans l'étude OSIRIS (16,2 jours) que dans notre population (7,8 jours). Par contre, les durées d'oxygénothérapie sont comparables avec des durées respectives de 26,4 et de 23,5 jours.

De même les taux de bronchodysplasie sont comparables (21,7% pour OSIRIS et 25,5% dans notre étude).

Dans les deux études, une oxygénothérapie de longue durée est nécessaire pour les prématurissimes (âge gestationnel inférieur à 26 semaines d'aménorrhée). Un gain net concernant la diminution de la durée d'oxygénothérapie lors de l'accroissement de l'âge gestationnel est noté dans les deux études jusqu'au terme de 32 semaines d'aménorrhée.

6.7. PATHOLOGIES ASSOCIEES

6.7.1. INFECTIONS MATERNO FOETALES

Le taux d'infection materno foetale néonatale n'est pas rapporté. Dans notre étude, il s'élève à 22,5%

Contrairement à l'étude OSIRIS, nous n'avons pas eu de cas d'entérocolite ulcéro nécrosante (taux d'entérocolite = 24%).

6.7.2. AUGMENTATION ISOLEE DE LA C REACTIVE PROTEINE (CRP)

Nous avons souligné dans notre étude les cas de 9 enfants ayant présenté une augmentation modérée de la CRP sans qu'aucun critère d'infection clinique biologique ou bactériologique n'ait pu être mis en évidence.

Dans une communication récente, TRUFFERT (45) a montré que l'administration de surfactant exogène pouvait être à l'origine d'une augmentation de la C réactive protéine (CRP). L'étude prospective comprenait 57 prématurés âgés de moins de 32 semaines d'aménorrhée, traités par CUROSURF®. La conclusion de cette étude était que « l'augmentation isolée de la CRP après administration de surfactant n'est pas une raison suffisante pour poursuivre ou instaurer une antibiothérapie ».

Ceci est une notion nouvelle, séduisante mais qui peut poser problème chez des enfants qui sont quand même fortement exposés aux infections iatrogènes compte tenu de leur prise en charge en Réanimation et pour qui tout retard diagnostique et thérapeutique d'une infection débutante peut être dramatique.

Dans l'hypothèse d'une augmentation de la CRP attribuée à l'instillation de surfactant exogène, il semble nécessaire d'exercer une surveillance clinique rapprochée, à la recherche de signes d'infection et un bilan bactériologique comprenant un examen cytbactériologique des sécrétions trachéales, une hémoculture au minimum.

Dans le cas d'une normalité de ces examens, la surveillance de la CRP jusqu'à sa normalisation semble être licite, par un contrôle journalier de son dosage.

De plus, la normalisation de la CRP sans traitement antibiotique institué permettra de confirmer l'hypothèse initiale et de valider cette nouvelle notion à partir d'une population plus importante. En pratique, il semble probable qu'une antibiothérapie sera instituée dans l'attente des résultats bactériologiques et sera stoppée plus précocement en cas de bilan bactériologique négatif.

6.7.3. PERSISTANCE DU CANAL ARTERIEL

Dans notre étude, le taux de canal artériel perméable est de 8%, inférieur à celui de l'étude OSIRIS qui est de 15%.

Cette différence est peut-être due à notre population faible, mais elle peut aussi être le reflet d'un contrôle minutieux des apports volémiques chez ces enfants.

RELLER (46) rapporte une étude évaluant la survenue d'un canal artériel chez des prématurés de moins de 30 semaines d'aménorrhée ayant reçu du surfactant (SURVANTA®) avec un groupe contrôle.

Dans les deux groupes, il observe un taux de fermeture de canal artériel spontané au 4^e jour de vie identique (51%) et le taux d'enfants nécessitant un traitement de leur canal artériel médical ou chirurgical est identique (45%).

Les enfants ayant un canal artériel symptomatique sont ceux ayant un âge gestationnel plus faible et un score d'Apgar bas.

Par ailleurs, il rapporte que le traitement par surfactant n'est pas associé à un retard de fermeture du canal artériel.

Conclusion :

Il semble donc que la survenue d'un canal artériel persistant soit en rapport avec une détresse respiratoire grave chez les grands prématurés et que le traitement par surfactant n'ait pas d'effet aggravant de cette pathologie contrairement aux conclusions apportées par les premières publications (47).

6.8. PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE

Dans les deux études, le suivi a été réalisé par des échographies transfontanellaires.

Pour les résultats de la première échographie transfontanellaire, le taux d'examens normaux est de 65,5% pour l'étude OSIRIS et de 84% dans notre étude.

Les grades 1 et 2 représentent respectivement 12% et 9,3% de la population.

Les grades 3 représentent respectivement 13,7% et 4,6% et les grades 4 respectivement 5,8% et 2,3% de la population.

Nous pouvons donc constater que malgré une population ayant les mêmes caractéristiques concernant le poids et l'âge gestationnel moyen, le taux d'examens normaux est supérieur dans notre population lors de la première échographie transfontanellaire . Ceci est peut-être dû à la faible représentation des grands prématurés dans notre population, mais cela peut aussi être le reflet d'une attitude différente de notre centre en ce qui concerne les cas extrêmes, par rapport aux autres centres ayant participé à l'enquête OSIRIS.

Dans les deux études, le terme de 33 semaines d'aménorrhée semble être un âge limite à partir duquel on ne constate plus de pathologie grave à l'échographie transfontanellaire (aucune échographie transfontanellaire initiale pathologique à ce terme dans notre étude).

A l'issue de l'hospitalisation initiale, le taux de survivants est de 79,8% pour OSIRIS et de 85% dans notre étude avec des taux respectifs d'enfants porteurs de lésions graves à l'échographie transfontanellaire (pouvant faire craindre des séquelles ultérieures) de 16% et 4,4%.

Il semble que le traitement par surfactant exogène, s'il améliore la mortalité et la morbidité pulmonaire, n'ait pas d'impact sur le devenir neurologique.

Des études ont même fait supposer que le surfactant exogène pouvait favoriser la survenue d'hémorragies intracrâniennes, par le biais de variations hémodynamiques importantes.

En effet, il semble qu'il existe une autorégulation du débit sanguin cérébral (DSC) du nouveau-né quel que soit son terme (hypothèse non absolument démontrée) (48).

Cette autorégulation est due à une modification des résistances vasculaires avec vasoconstriction si la pression artérielle (PA) augmente et vasodilatation si elle diminue avec des limites, c'est-à-dire qu'en deçà d'une limite basse le DSC diminue avec la PA moyenne et qu'au delà d'une limite supérieure le DSC augmente avec la PA moyenne.

D'autres facteurs influent sur le DSC, en particulier des facteurs métaboliques. L'hypoxie et l'hypercapnie intenses provoquent une vasodilatation qui peut entraîner la perte de l'autorégulation cérébrale et favoriser la survenue de lésions cérébrales lors des variations brutales de la TA (lésions hémorragiques en cas d'hypertension artérielle, lésion ischémique en cas d'hypotension).

Le lieu le plus fréquent des hémorragies intraventriculaires est la zone germinative sous épendymaire, riche en capillaires immatures très fragiles, donc sensible aux variations de DSC.

Dans une revue de la littérature de 1985 à 1992, GUNKEL (49) rapporte que le traitement par surfactant n'a pas d'incidence sur la survenue des hémorragies intracrâniennes, et souligne **l'importance des modalités d'administration et du type de surfactant employé** qui peuvent expliquer les discordances de certaines études.

A l'heure actuelle, aucune étude n'a réussi à mettre en évidence une corrélation nette entre la survenue d'hémorragie intracrânienne et la variation du flux sanguin cérébral.

Il semble cependant que pour les surfactants exogènes, aussi bien naturel qu'artificiel, une augmentation significative du flux et du DSC ait été observée entre la 5e et la 20e minute après administration du surfactant.

Compte tenu des connaissances actuelles sur la régulation du DSC chez le prématuré, il semble important pour éviter un effet délétère du surfactant d'être en mesure de procéder à un ajustement rapide et méticuleux de la ventilation assistée pour compenser les modifications pulmonaires après réponse au surfactant.

Ceci est d'autant plus important qu'il est démontré que l'hyperoxie seule (donc en l'absence d'accélération importante du DSC) entraîne une diminution du DSC et pourrait favoriser les lésions intracrâniennes.

Il semble donc que l'administration de surfactant exogène puisse favoriser les hémorragies intracrâniennes par le biais d'une augmentation brutale du DSC et d'une hyperoxie, dans la mesure où la dégression de la ventilation assistée n'est pas suffisamment rapide. Par ailleurs, toutes les études sont concordantes pour conclure à une non amélioration de la morbidité et de la mortalité « neurologique » après administration de surfactant exogène, qu'il soit naturel ou artificiel.

En ce qui concerne le bilan paraclinique l'échographie transfontanellaire est l'examen de choix pour le diagnostic et la surveillance des hémorragies intraventriculaires (48), le scanner étant moins utilisé dans cette indication. Dans 80% des cas, l'HIV (hémorragie intraventriculaire) se produit dans les 3 premiers jours de vie et sa survenue est d'autant plus précoce que le poids de naissance est faible.

Le diagnostic est aisé (hyperéchogénicité) et les dates optimales sont J3-J4 pour le diagnostic et J7-J14 pour la surveillance évolutive.

Le diagnostic de lésions d'origine anoxo-ischémique appelées leucomalacie périventriculaire (LPV) est plus difficile, ce qui peut expliquer un certain nombre d'échographies transfontanellaires jugées normales avec des enfants ayant un développement psychomoteur perturbé.

Classiquement, les lésions évoluent en 4 stades :

- congestion périventriculaire : zones hyperéchogènes (difficiles à différencier de zones normales hyperéchogènes jusqu'à 32 semaines d'aménorrhée) apparaissant à la fin de la première semaine,
- régression progressive de ces hyperéchogénités jusqu'à la fin de la 2e semaine de vie,
- cavitation des lésions : apparition de zones kystiques anéchogènes,
- disparition des lésions avec dilatation ventriculaire passive avec un délai variant de 3 à 11 mois, le pronostic étant meilleur en cas de régression rapide des lésions.

Les LPV sont le substratum anatomique du syndrome de Little, ce qui explique que ce diagnostic soit porté en moyenne à 6-8 mois de vie.

Un scanner cérébral réalisé à partir du 4e mois de vie peut permettre de faire un bilan plus précis des lésions.

Il semble donc que pour les prématurés traités par surfactant, un suivi rapproché par échographie transfontanellaire, permette un **dépistage précoce et facile des lésions hémorragiques** qui sont souvent plus symptomatiques au plan clinique. Pour les lésions de type anoxo-ischémiques un suivi échographie transfontanellaire plus prolongé est nécessaire (au delà du 15e jour), mais est plus difficile et semble parfois omis du fait d'une clinique très pauvre.

Il est fort probable qu'un certain nombre d'enfants ayant eu une échographie transfontanellaire normale tout au long de l'hospitalisation ou une échographie transfontanellaire anormale puis normale qui ont un retard du développement psychomoteur, aient eu des lésions anoxo-ischémiques passées inaperçues.

Peut-être un suivi plus prolongé par échographie transfontanellaire s'impose-t-il ou l'indication d'un scanner cérébral à 4 mois devrait-elle être plus large pour essayer de dépister plus tôt les enfants ayant des lésions passées inaperçues ?

6.9. SUIVI A 2 ANS

Dans l'étude OSIRIS, le taux d'enfants décédés après l'hospitalisation initiale est de 1%. Il est identique dans notre étude.

Les taux d'enfants survivants suivis sont respectivement de **58,7%** et **81,4%** dans notre étude.

Cette nette différence concernant le taux d'enfants suivis est dû au fait que OSIRIS reprend les cas des enfants ayant été **revus** en consultation (dans ce cas 30,5% pour notre étude) alors que nous avons cumulé les résultats de consultations dans le service, les renseignements recueillis auprès des médecins traitants et des parents qui ont été contactés personnellement. Si nous considérons les renseignements uniquement d'origine « médicale » nous obtenons un suivi de $61/113 = 54\%$ des enfants survivants, ce qui est tout à fait comparable aux résultats d'OSIRIS.

6.9.1. PATHOLOGIE PULMONAIRE SEQUELLAIRE

Les critères pour répartir les enfants dans les groupes de pathologie pulmonaire séquellaire sont identiques dans les 2 études et les chiffres retrouvés sont superposables avec la répartition suivante (OSIRIS versus notre étude) :

- enfants indemnes $346/680 = 50,9\%$ / $47/92 = 51\%$
- pathologie séquellaire mineure $188/680 = 27,6\%$ / $18/92 = 20\%$
- pathologie séquellaire modérée $110/680 = 16,2\%$ / $20/92 = 22\%$
- pathologie séquellaire sévère $36/680 = 5,3\%$ / $7/92 = 8\%$

Les résultats sont superposables pour les enfants ayant des séquelles pulmonaires graves aussi bien en ce qui concerne l'âge gestationnel avec un pic à 27-28 semaines d'aménorrhée (28% de la population) que le poids de naissance $\leq 1\ 500$ g qui regroupe 75% de la population concernés dans chaque étude.

L'étude OSIRIS permet de trouver comme facteurs périnataux ayant une **influence significative** sur la survenue de pathologie pulmonaire séquellaire sévère, **l'âge gestationnel, le poids de naissance et l'existence d'une hypotrophie.**

6.9.2. PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE CHEZ LES ENFANTS SURVIVANTS SUIVIS

Les critères de définition de déficience majeure et modérée pour OSIRIS correspondent à nos critères pour définir un retard grave ou modéré.

Dans l'étude OSIRIS, les déficiences mineures regroupent les troubles du langage ou du comportement.

Les résultats d'OSIRIS sont les suivants :

- 72,8% enfants sont indemnes de toute pathologie neurologique,
- 16,9% enfants ont une déficience majeure,
- 6,4% + 3,9%, soit 10,3% enfants ont une déficience modérée et mineure (= retard modéré).

Dans notre étude, les taux sont respectivement de 82%, 8% et 8%, soit des taux ayant une différence significative surtout en ce qui concerne les enfants porteurs de déficience majeure, c'est-à-dire un retard de plus de 6 mois, des troubles neuro sensoriels graves ou une pathologie motrice gênant l'enfant dans ses activités quotidiennes.

Dans l'étude OSIRIS, l'étude des paramètres périnataux pour **les enfants déficients majeurs** permet de trouver une différence **significative** par rapport aux autres groupes en ce qui concerne **l'âge gestationnel, le poids de naissance et le sexe**.

En effet, sur 114 enfants déficients majeurs, 70% sont des garçons et tous sont nés avant 34 semaines d'aménorrhée (AG moyen = $29,7 \pm 2$ semaines d'aménorrhée), avec un poids de naissance inférieur à 2 400 g (PN moyen = $1\ 315 \text{ g} \pm 332 \text{ g}$).

Nos résultats sont superposables avec un poids de naissance moyen de 1 350 g et un âge gestationnel moyen à 30 semaines d'aménorrhée.

Pour la répartition selon les sexes, nous avons 4 enfants de sexe masculin et 4 de sexe féminin,; ce qui ne nous permet pas de conclure compte tenu du faible effectif de notre population (8 sujets).

Il semble donc que les enfants ayant une déficience majeure soient en majeure partie des grands prématurés avec un poids de naissance faible (< 1 750 g dans 75% des cas).

Concernant les séquelles motrices, la plus fréquente est une diplégie spastique rencontrée dans 25% des cas dans l'étude OSIRIS et 50% des cas dans notre étude.

Si nous considérons l'échographie transfontanellaire faite en période néonatale des enfants ayant une déficience majeure, nous obtenons les résultats suivants (OSIRIS / notre étude) :

- échographie transfontanellaire normale 62/144 = **54,0%** contre 4/8 = **50,0%**
- échographie transfontanellaire grade 1 ou 2 21/114 = **18,4%** contre 1/8 = **12,5%**
- échographie transfontanellaire grade 3 22/114 = **19,2%** contre 2/8 = **25,0%**
- échographie transfontanellaire grade 4 9/114 = **7,8%** contre 1/8 = **12,5%**

Même s'il est discutable de faire des calculs de pourcentage sur de faibles populations, nous pouvons souligner le taux comparable de 50% d'enfants ayant une déficience majeure et une échographie transfontanellaire normale en période néonatale.

De même, il nous semble important de noter que, dans la population d'OSIRIS, **43,9%** des enfants ayant un retard grave ont fait des apnées récidivantes.

Dans notre population, 1 enfant ayant une échographie transfontanellaire normale, a un retard grave avec notion d'apnées récidivantes, ce qui permet de souligner que cette pathologie n'est pas aussi « bénigne » qu'on le pense souvent. Ceci est conforté par le fait que cette pathologie est plus fréquente dans le groupe des enfants ayant un retard grave ou modéré : 75/183, soit **41%** pour un taux de 131/490, soit **26,7%** pour le groupe d'enfants ayant un examen neurologique normal.

Ces apnées récidivantes sont probablement la traduction clinique de lésions neurologiques minimales passées inaperçues lors des examens paracliniques, mais posent aussi le problème d'une auto aggravaion neurologique par hypoxies minimales répétées.

Le taux d'enfants ayant un **retard modéré** est superposable dans les 2 études (10,8% et 9%), avec une répartition plus élargie en ce qui concerne l'âge gestationnel et le poids de naissance. Aucun facteur périnatal n'a pu être isolé comme ayant une signification statistique.

Comme nous l'avons déjà rapporté dans les paragraphes précédents, l'administration de surfactant exogène n'apporte pas d'amélioration sur la morbidité et la mortalité neurologique. Des études sont en cours pour juger d'un éventuel impact du surfactant exogène sur le développement psychomoteur des enfants traités. Ainsi COURTNEY (50) et Collaborateurs, rapportent **le suivi à 1 an** de 4 essais cliniques rassemblant initialement 2 224 enfants et 1 540 à 1 an. Il s'agissait d'un essai contrôlé de traitement **curatif** par 2 doses de surfactant synthétique contre placebo (= air), chez des enfants ayant un poids de naissance supérieur à 1 500 g.

Les enfants étaient évalués selon l'échelle de développement psychomoteur de BAYLEY et le développement psychomoteur a été jugé identique pour les 2 groupes (traité et placebo).

Pour les enfants présentant des anomalies du développement psychomoteur jugées peu sévères à modérées, les taux étaient respectivement de 12 et 11% dans le groupe placebo et celui traité par surfactant exogène.

Pour les enfants ayant un retard sévère, les pourcentages respectifs étaient de 15% pour les enfants du groupe placebo et 13% pour les enfants traités.

Il n'a pas non plus été constaté une augmentation du taux de troubles auditifs après administration de surfactant.

Le surfactant exogène permet donc une diminution de la morbidité et de la mortalité néonatales dues aux détresses respiratoires, mais pas sur celles rapportées aux pathologies neurologiques. Les études du développement psychomoteur à 1 an montrent une évolution identique chez les enfants traités par rapport à ceux ayant reçu un placebo. De plus, il semble que la morbidité à long terme soit améliorée chez les enfants traités.

6.9.3. ANALYSE COUPLEE DU DEVENIR NEUROLOGIQUE ET PULMONAIRE

Tableau 35 - DEVENIR NEUROLOGIQUE ET PULMONAIRE

	Examen pulmonaire normal		Pathologie pulmonaire mineure		Pathologie pulmonaire modérée		Pathologie pulmonaire grave		Total
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Examen neurologique normal	40	53,3	15	20	13	17,3	7	9,3%	75
Retard modéré	2	25	3	37,5	3	37,5	0	–	8
Retard grave	4	50	0	–	4	50	0	–	8
Total	46		18		20		7		91

Commentaire :

Comparatif des résultats OSIRIS/notre étude, sur l'ensemble des enfants suivis.

Enfants indemnes de pathologie respiratoire ou neurologique : 252/490 soit **37,5%** contre 40/91 soit **44%**.

Enfants ayant un examen neurologique normal avec une pathologie pulmonaire : 238/673 soit **35,5%** contre 35/91 soit **38,5%**.

Enfants ayant une pathologie neurologique sans séquelle pulmonaire : 89/673 soit **13%** contre 6/91 soit **6,5%**.

Enfants ayant une pathologie neurologique et une pathologie pulmonaire : 94/673 soit **14%** contre 10/91 soit **11%**.

Les résultats sont donc superposables pour les 2 études et nous pouvons retenir un taux proche de **40% d'enfants indemnes de toute pathologie.**

6.9.4. CROISSANCE STATURO PONDERALE

Nos résultats sont superposables à ceux d'OSIRIS, puisqu'à l'âge corrigé de 2 ans leur population présente les caractéristiques suivantes (nos données sont citées entre parenthèses) :

- ♦ Poids moyen : 11 400 g ± 1 640 (11 017 g)
- ♦ Taille moyenne : 85 cm ± 4 (84,6 cm)
- ♦ PC moyen : 48,5 cm ± 1,8 (47,5 cm)

Leur étude a permis de mettre en évidence des mensurations significativement inférieures à celles des autres enfants pour les enfants déficients majeurs de cause neurologique ou ayant une pathologie pulmonaire sévère.

Nous n'avons pas fait d'étude sur ce point, notre population d'enfants déficients majeurs étant trop modérée.

CONCLUSION

La comparaison des 2 études (OSIRIS FRANCE et la nôtre) permet de trouver des résultats superposables sur de nombreux points étudiés avec des populations comparables.

Les différences observées concernant la pathologie pulmonaire portent sur :

- Le **taux d'efficacité** du surfactant du fait de critères d'efficacité différents comme nous l'avons souligné, mais avec la notion d'une efficacité croissante, parallèlement à la gravité de la détresse respiratoire initiale.
- L'**indication de la 2e dose** de surfactant même en cas d'inefficacité de la 1e dose pour OSIRIS et en cas de pathologie respiratoire grave dans notre étude ($FIO_2 > 60\%$, $FR > 40/mn$).
- **La durée moyenne d'intubation** plus élevée dans l'étude OSIRIS (16,2 jours contre 7,8 jours dans notre étude).

Les résultats sont donc superposables dans les deux populations en ce qui concerne la pathologie pulmonaire initiale et séquellaire, ce qui souligne l'efficacité du surfactant exogène avec des séquelles pulmonaires modérées.

Les différences observées en ce qui concerne les pathologies neurologiques sont plus nettes et reflètent probablement une petite différence entre les deux populations du fait de l'inclusion dans OSIRIS FRANCE de deux centres ayant un recrutement important de grands prématurés plus fragiles qui vont présenter plus de complications neurologiques et de séquelles. De plus, tous les centres n'ont pas le même comportement vis-à-vis des cas extrêmes, ce qui à notre avis explique les différences entre les deux populations.

Comme nous l'avons dit et retrouvé dans la littérature, le surfactant exogène n'a pas d'influence sur la mortalité et la morbidité neurologique, ce qui explique que les petites différences entre les deux populations ne vont pas être « estompées » contrairement aux résultats concernant la pathologie pulmonaire.

Ceci explique probablement le taux de mortalité légèrement supérieur dans l'étude OSIRIS (19,6%/15%) et la différence de taux d'enfants ayant une déficience majeure (16,9%/8%) puisque les plus grands prématurés sont les enfants ayant le plus de séquelles neurologiques.

Le suivi à 2 ans permet de noter des résultats superposables en ce qui concerne les pathologies pulmonaires et la croissance staturo pondérale. Le taux supérieur de séquelles neurologiques graves dans l'étude OSIRIS par rapport à notre étude est probablement le reflet de la différence minime des populations étudiées.

7. TRAITEMENT PAR SURFACTANT EXOGENE

7.1. TRAITEMENT PREVENTIF DE LA MMH PAR SURFACTANT EXOGENE

Depuis que l'efficacité du surfactant a été prouvée dans le traitement des MMH, une question se pose.

Du fait de la morbidité respiratoire accrue lors des MMH, ne serait-il pas possible de prévenir la MMH par instillation de surfactant exogène chez tout prématuré à risque ? (51).

Après des études animales, ENHORNING et ROBERTSON ont même préconisé l'instillation de surfactant exogène avant la première inspiration du nouveau-né car cela favoriserait une répartition plus homogène du surfactant avec une expansion pulmonaire homogène. Parallèlement, ce traitement préviendrait l'apparition de lésions pulmonaires précoces et l'augmentation de la perméabilité capillaire.

Cependant en pratique, cette prophylaxie pose plusieurs problèmes :

- La population à risque est difficile à définir (60% des nouveau-nés de moins de 31 semaines d'aménorrhée d'après les auteurs),
- Le traitement peut être nuisible pour les enfants ayant une maturité pulmonaire,
- La nécessité d'une intubation systématique pour réaliser l'instillation,
- Un coût élevé au plan économique.

Plusieurs essais contrôlés ont été réalisés avec des surfactants exogènes artificiels ou naturels.

Les critères d'efficacité choisis sont la mortalité, l'incidence des pneumothorax, l'incidence de la bronchodysplasie à J28 de vie, l'incidence combinée de la bronchodysplasie et de la mortalité, l'incidence des hémorragies intra et périventriculaires et l'incidence de la persistance du canal artériel.

Une méta analyse montre une diminution significative de la mortalité et de la survenue de pneumothorax ainsi que de l'incidence combinée d'une bronchodysplasie et de la mortalité à J28, lors de l'utilisation de surfactants naturels.

Pour WALTI, les effets secondaires ne sont pas plus fréquents lors du traitement préventif que curatif bien que certaines études aient des résultats contradictoires, en particulier en ce qui concerne la survenue de rétinopathie.

Pour notre part, nous n'avons jamais réalisé de traitement préventif pour plusieurs raisons :

- La détermination de la population à traiter nous paraît très difficile.
- L'intubation systématique d'un nouveau-né, qui est autonome au plan respiratoire, pour lui administrer un produit qui a des risques potentiels de pathologie iatrogène ne nous paraît pas licite.
- L'efficacité du surfactant exogène étant croissante avec la gravité initiale de la détresse respiratoire initiale (notion retrouvée dans notre expérience et dans la littérature), il nous semble que le risque d'inefficacité est non négligeable dans le cas d'un traitement prophylactique.

Conclusion :

Le traitement prophylactique a été préconisé par certaines équipes avec une meilleure efficacité des surfactants naturels par rapport aux surfactants synthétiques avec une diminution modeste de la mortalité et avec des résultats discordants concernant les effets secondaires selon les études. Cette stratégie n'a aucun impact bénéfique sur la survenue des hémorragies intracrâniennes.

Dans notre expérience, cette stratégie ne nous semble pas envisageable compte tenu du rapport bénéfice/risque.

D'autre part, il nous semblerait intéressant de comparer cette stratégie préventive, en terme d'efficacité, d'innocuité et de coût économique, aux techniques de maturation pulmonaire in utero qui sont efficaces avec peu d'effets secondaires.

Il nous semble important de souligner que le traitement préventif de la MMH repose aussi sur la prévention de la prématurité, c'est-à-dire en pratiquant une surveillance obstétricale rapprochée des femmes ayant un risque augmenté d'accouchement prématuré. En cas de menace d'accouchement prématuré (avant 34 semaines d'aménorrhée) une accélération de la maturation pulmonaire par corticothérapie maternelle IV semble être indiquée, de même que le transfert de l'enfant in utero dans un centre ayant une Réanimation néonatale.

En ce qui concerne la maturation pulmonaire, nous savons que plusieurs substances peuvent l'accélérer (cf. § 2.1.6.). Des essais (52) ont été réalisés pour tester l'effet d'un traitement par TRH sur la maturation pulmonaire associé à des corticoïdes, chez des enfants n'ayant pas répondu aux corticoïdes seuls.

Chez les enfants traités par TRH + corticoïdes, l'incidence de MMH n'a pas été diminuée par rapport aux corticoïdes seuls ; par contre, une diminution significative du taux de survenue de bronchodysplasie était notée (44% contre 18%).

De même, les enfants traités par TRH + corticoïdes ont eu un taux de mortalité inférieur et une oxygénodépendance plus brève que dans le groupe contrôle.

Il semble donc nécessaire de comparer ce traitement encore peu prescrit (indiqué en cas d'inefficacité des corticoïdes seuls) à l'administration prophylactique de surfactant exogène.

7.2. TRAITEMENT CURATIF PAR SURFACTANT EXOGENE

Il est indiqué en cas de détresse respiratoire néonatale sévère ayant nécessité une intubation nasotrachéale avec une oxygénodépendance ($FIO_2 > 60\%$), un syndrome alvéolaire associé à une compliance pulmonaire basse, et une hypoxie hypercapnie aux gaz du sang.

Comme nous avons tenté de le souligner, la physiopathologie de la MMH est complexe avec à la base un déficit en surfactant endogène (du moins en ce qui concerne les prématurés de moins de 34 semaines d'aménorrhée).

Il nous semble cependant important de rappeler que, si l'apport de surfactant exogène est souhaitable, il doit être associé à des mesures simples visant à briser le cercle vicieux de la MMH.

Ainsi une lutte active contre **l'hypothermie** nous semble importante en limitant les temps de réanimation, les manipulations et en privilégiant le transport des enfants dans des couveuses chauffées.

De même, il semble nécessaire de lutter contre **l'hypoglycémie**, qui est un facteur de morbidité supplémentaire chez les prématurés, par la mise en place rapide d'une voie veineuse (périphérique ou cathéter veineux ombilical) avec perfusion de glucosé à 10%.

La lutte contre **l'hypotension** et **l'hypovolémie** semble aussi être nécessaire avec perfusion d'albumine à 20% en cas d'hypotension artérielle ($TA < 5$).

Ces mesures doivent être associées à une **ventilation assistée** avec une PEEP à +4 en moyenne, une P maximale à +24 pour favoriser le recrutement alvéolaire.

Comme nous l'avons dit à plusieurs reprises, l'instillation de surfactant exogène intratrachéal doit être réalisée après un premier cliché de radiographie pulmonaire et doit être suivie d'un monitoring très précis de la PO_2 - PCO_2 transcutanée de façon à assurer une déventilation aussi rapide que possible, portant en premier lieu sur la réduction de la FIO_2 de façon à avoir une PO_2 comprise entre 60 et 80 mmHg et une PCO_2 entre 35 et 45 mm de Hg. La réduction de la ventilation assistée portera ensuite sur la fréquence respiratoire (I/E) puis sur la PEEP qui doit être maintenue pendant 24 heures au moins, dans la mesure du possible.

Selon le produit utilisé cette succession d'événements se produit plus ou moins rapidement. Pour les surfactants artificiels, on note une dégression plus tardive débutant à peu près à H3 après traitement et plus lente alors que, pour les surfactants naturels, la déventilation débute parfois très précocement (10 à 15 minutes après instillation). Ceci est dû au fait que le surfactant naturel est riche en protéines hydrophobes SP-B et SP-C qui facilitent son action.

Il semble donc que les deux types de produit soient efficaces dans le traitement préventif et curatif des MMH.

Des études récentes comparant surfactant artificiel et naturel seraient en faveur d'une plus grande efficacité des surfactants naturels (27).

Les arguments en faveur des surfactants exogènes naturels sont les suivants :

- Meilleures **propriétés tensioactives** aussi bien en ce qui concerne les tensions superficielles mesurées que la vitesse d'absorption.
- Meilleure **efficacité expérimentale** : les surfactants sont susceptibles d'être inactivés in vivo par des protéines alvéolaires d'origine plasmatique. Il semble que les surfactants exogènes naturels soient plus résistants à cette inactivation du fait de la présence des protéines SP-B et C.
- Meilleures performances de **pharmacodynamie** chez l'homme objectivées sur :

♦ ***La variation du volume pulmonaire***

⇒ avec le CUROSURF[®] (naturel), on note une augmentation de la CRF :

{ significative à partir de la 20e minute
d'emblée égale à 50 à 150%
qui se maintient dans le temps

⇒ avec le SURFEXO[®] l'augmentation de la CRF est :

{ retardée à la 120e minute
de moindre importance (40 à 80%).

♦ ***La variation de la distensibilité pulmonaire***

⇒ avec le CUROSURF[®] : augmentation de la compliance statique :

{ précoce, dès la 2e heure
importante d'emblée, 50% en moyenne à H2-H3

⇒ avec le SURFEXO[®] : augmentation de la compliance :

{ plus tardive, entre H12 et H24
plus faible à 36% en moyenne

♦ ***Les résultats cliniques :***

⇒ avec le CUROSURF[®] : amélioration dès la 5e minute après traitement,
action prolongée 48 heures.

⇒ avec le SURFEXO[®] : action plus lente,
nécessité d'une « activation » par le passage dans les
pneumocytes de type II.

La réponse immédiate à l'instillation est différente de façon significative avec 80% de nouveau-nés traités par surfactant naturel contre 50% traités par surfactant artificiel qui améliorent significativement leurs échanges gazeux.

- Une bonne **tolérance clinique**, mais :

♦ *Un risque de transmission d'agents infectieux :*

Pour le CUROSURF[®] la sécurité bactérienne et virale est garantie par la sélection des donneurs, les processus d'extraction et de stérilisation.

Le risque de transmission de prions semble être exclu car aucune maladie à prion n'est décrite chez le porc (à ce jour).

♦ *Un risque immunologique :*

Possibilité de sensibilisation lors de l'augmentation de la perméabilité alvéolaire aux prot. SP-B, SP-C et phospholipides.

Mise en évidence d'une immunité humorale type surfactant antisurfactant sans retentissement clinique.

- Une **diminution des effets secondaires** :

Diminution du taux de persistance du canal artériel, du risque de survenue d'hémorragie pulmonaire et intracrânienne.

Les résultats des essais comparatifs sont les suivants :

- Les surfactants exogènes naturels entraînent une diminution plus importante des besoins en oxygène, du soutien ventilatoire : cet avantage est maintenu au moins 72 heures.

Parallèlement, il n'est pas observé d'augmentation des complications de la prématurité (hémorragies intracrâniennes ou pulmonaires en particulier).

- Un argument pharmacoeconomique :

Dans 75% des cas une seule dose de CUROSURF[®] est nécessaire avec un gain économique de 29 000 FF par nouveau-né survivant.

Cependant, le seul coût pharmaceutique n'est pas un argument déterminant pour le choix de tel ou tel surfactant exogène.

8. CONCLUSION

L'utilisation du surfactant exogène depuis 1990 a permis une nette amélioration de la prise en charge des détresses respiratoires néonatales du prématuré rapportées à la MMH.

L'étude de notre population de 133 nouveau nés traités de 1991 à 1995, comparée aux résultats de l'étude OSIRIS FRANCE permet de trouver des résultats tout à fait comparables et de souligner quelques points qui nous paraissent importants.

L'intérêt de grands essais multicentriques, tels qu'OSIRIS est d'avoir permis d'apporter des réponses définitives à certaines questions et d'avoir introduit les essais randomisés en Pédiatrie (53) avec leur puissance statistique.

Ces essais ont permis de mettre en évidence l'efficacité du surfactant exogène dans le traitement de la MMH, mais aussi d'insister sur le fait qu'une ventilation assistée contrôlée avec précision était nécessaire pour éviter les effets délétères d'un tel traitement.

Dans notre étude, l'administration de surfactant exogène est efficace dans le cas de détresse respiratoire sévère survenant chez des prématurés d'âge gestationnel ≤ 32 semaines d'aménorrhée. Ce traitement fait partie d'un ensemble de mesures visant à maintenir l'homéostasie la plus parfaite possible (lutte contre l'hypothermie, l'hypotension, l'hypoglycémie). Une surveillance scrupuleuse doit être exercée pour conduire une dégression de la ventilation assistée la plus précoce possible et limiter ainsi les complications (pneumothorax - hémorragie pulmonaire ou intracrânienne).

Le traitement par surfactant exogène améliore la mortalité et la morbidité pulmonaire, mais ne semble pas avoir d'effet sur la morbidité et la mortalité neurologique.

Il semble que le surfactant exogène naturel soit plus efficace que le surfactant artificiel.

Dans la prise en charge initiale de ces enfants, en cas d'inefficacité du surfactant exogène et de détresse respiratoire très sévère, le recours à une ventilation non conventionnelle type OHF nous semble être bénéfique.

Le suivi de notre population à 2 ans permet de noter un taux de 44% d'enfants indemnes de toute pathologie neurologique ou pulmonaire et un taux de 9% d'enfants ayant des séquelles neurologiques graves, pour une population initiale de 133 nouveau-nés ayant un âge gestationnel moyen de 31,2 semaines d'aménorrhée. Le traitement par surfactant exogène n'a pas de retentissement sur le développement psychomoteur des enfants à 1 an d'âge corrigé, mais il est bien sûr trop tôt pour tirer des conclusions puisqu'aucun enfant suivi dans notre étude n'est en âge d'entrer en Cours Préparatoire (CP).

Même si les premiers résultats sont encourageants, il nous semble nécessaire de surveiller le développement psychomoteur de ces enfants avec attention, l'entrée en CP nous semblant être une date importante.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) BABIN J.P., TAUDET B. - Le surfactant pulmonaire - Importance en physiologie - Application à la physiopathologie néonatale. *La Médecine Infantile* 89e année - N° 1 Janvier 1982 : 83-111.
- (2) COMROE J.H. - Physiologie de la respiration, 1972 : 262. Editions Masson Paris.
- (3) GARRIGUES M., NEIDHART A., VANCHE J. - Le surfactant pulmonaire. *Revue Praticien*, 1980, 30, 7 : 273-289.
- (4) MACKLIN C.C. - The pulmonary alveolar mucoïd film and the pneumocytes. *The Lancet*, 1954 (I) : 1099-1104.
- (5) PATTLE R.E. - Properties, functions and origin of the alveolar lining layer. *Proc. Ry - Soc. London*, 1958, 148 : 217-240.
- (6) ZUPAN V., LACAZE-MASMONTEIL T. - Le surfactant pulmonaire : de la physiopathologie à la thérapeutique. *Méd. Sciences*, 1993, 9 : 277-287.
- (7) LACAZE-MASMONTEIL T. - Le surfactant pulmonaire : relation structure fonction. *Archives de Pédiatrie*, 1992, 49 : 227, 239.
- (8) MARIN L., DAMERON F., RELIER J.P. - Le surfactant pulmonaire au cours du développement foetal et néonatal - Rôle des facteurs humoraux foetaux. *Biologie du développement* (A. Minkowski), 1981 : 27-57, Flammarion.
- (9) HALLMAN M., GLUCK L. - Development of the fetal lung. *J. Perinat. Med.*, 1977, 5 : 3-30.
- (10) BOURBON J., RELIER J.P. - Biologie du surfactant. *Méd. Infantile* 94e Année - N° 7, Novembre 1987 : 653-672.
- (11) WALTI H. - La thérapeutique substitutive par les surfactants exogènes : une nouvelle solution à un vieux problème. *Réan. Urg.*, 1992, 1 (3) : 447-454.
- (12) AVERY M.E., MEAD J. - Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am. J. Dis child* 1959, 97 : 517-523.
- (13) IKEGAMI M., JOBE A., GLATZ T. - Surface activity following natural surfactant treatment of premature lamb. *J. Appl. Physiol.* 1981, 51 : 306-312.
- (14) MENGUY C. - Pathologie respiratoire du prématuré. *Soins gynéco. obst. puériculture pédiatrie* N°139/140, Déc 92 - Janv 93 : 22-27.
- (15) PERELMANN R., AMIEL TISON C., DESBOIS J.C. - Périmatologie période néonatale. *Appareil respiratoire* : 760-764.
- (16) VOYER M., VALLEUR D., CHARLAS J. - Prématurité. *E.M.C. Péd* N° 1. 4005 520.
- (17) WALTI H. - Utilisation des surfactants exogènes naturels pour le traitement de la maladie des membranes hyalines en 1992. *Rev Int Ped*, Janv 93 : 230, 21-26.
- (18) WALTI H. - Rôle du système élastase antiprotéase. *Journal de la MMH. Journées nationales de Néonatalogie* 1993.
- (19) WALTI H., RELIER J.P. - Les surfactants exogènes. Historique. *La médecine Infantile* - 94e année. n° 7 nov. 1987 : 673-683.

- (20) ADAMS F.H., FUJIWARA T., EMMANOUILIDES G., RAIHA H. - Lung phospholipid of human fetuses and infants with and without hyaline membrane disease. *J. Pediatrics* 1977, 77 : 833.
- (21) ENHORNING G., ROBERTSON B. - Lung expansion in the premature rabbit foetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 1972, 50-58.
- (22) ADAMS F.H. TOWERS B., OSHER A.B., IBEKAMI et coll. - Effects of tracheal instillation of natural surfactant in premature lambs. Clinical and autopsy findings. *Pediatr Resp.* 1978, 12 : 841.
- (23) FUJIWARA T., MAETA H., CHIDA S., MORITA T. - Improved lung thorax compliance and prevention of neonatal pulmonary lesion in prematurely delivered rabbit neonates subjected to IPPV after tracheal instillation of artificial surfactant. *IRCS Medical Science* 1979, 7 : 313.
- (24) BANGHAM A.D., MORLEY C.J., PHILIPS M.C. - The physical properties of an effective lung surfactant. *Biochim. - Biophys. Acta.* 1979, 573 : 552.
- (25) SHANNON D.C., BURNELL J.B. - Dipalmitoyl lecithin aerosol in RDS. *Ped. Resp.* 1976, 10 : 467.
- (26) FUJIWARA T., CHIDA S., WATABE Y. et coll. - Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet*, 1980, (i) : 55.
- (27) WALTI H. - Surfactant naturel ou artificiel ? Les arguments en faveur des surfactants naturels. *Archives de Pédiatrie* 1996, 3 : 165-175.
- (28) DAILLY R., FESSALD C., PARAIN D., ROUDIL C. - Pathologie motrice centrale sans arriération mentale. *Encyclopédie Médico. Chir. de Paris, Pédiatrie*, 4101 G 30, 3 - 1980.
- (29) LENOIR S., GRANDJEAN H., LELOUP M., CLARIS O., HASCOET J.M. et le Groupe OSIRIS FRANCE - Devenir à court terme d'une cohorte de 1 157 nouveau-nés atteints de détresse respiratoire. *Archives de Pédiatrie* 1994 : 1004-1010.
- (30) LENOIR S., GRANDJEAN H., ARNAUD C. - Suivi à 2 ans d'une cohorte d'enfants ayant bénéficié d'un traitement par surfactant artificiel (EXOSURF®) : rapport de fin d'étude.
- (31) LENOIR S., GRANDJEAN H., LELOUP M., CLARIS O., HASCOET J.M. et le Groupe OSIRIS ventilation. - Evolution des paramètres gazométriques sur les 24 premières heures suivant l'administration d'EXOSURF® : 1-9.
- (32) PFENNINGER J., AEBI C., BACHMANN D., WAGNER B.P. - Lung mechanics and gas exchange in ventilated preterm infants during treatment of hyaline membrane disease with multiple doses of artificial surfactant (EXOSURF®). *Pediatric pulmonology* 1992, 14 : 10-15.
- (33) MORLEY C.J., BREENOUGH A. - Respiratory compliance in premature babies treated with artificial surfactant (ALEC®). *Arch. Dis chil* 1991, 66 : 467-471.
- (34) GOLDSMITH L.S., GREENSPAN J.S., RUBINSTEIN S.D. & all. - Immediate improvement in lung volume after exogenous surfactant : alveolar recruitment versus increased distention. *Journal pediatrics* 1991, 119 : 424-8.
- (35) REESE H., CLARK. - High frequency ventilation. *The Journal of Pediatrics*. May 1994, vol 124, 5, 1 : 661-669.
- (36) DREYFUS D., SAUMON G. - Role of tidal volume FRC and end inspiratory volumes in development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis* 1993, 148 : 1194-203.

- (37) PARKER J.C., HERNANDEZ L.A., PEEVY K.J. - Mechanisms of ventilation - induced lung injury. *Crit. Care Med.* 1993, 21 : 131-143.
- (38) GERSTMANN D.R., CLARK R.H., de LEMOS R.A. - High frequency ventilation : issues of strategy. *Clin. Perinatal* 1991, 18 : 563-80.
- (39) de LEMOS R.A., COALSON J.J., MEREDITH K.S., GERSTMANN D.R., NULL D.M. - A comparison of ventilation strategies for the use of high frequency oscillatory ventilation in the treatment of hyaline membrane disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989, 33 : 102-7.
- (40) KINSELLA J.P., GERSTMANN D.R., CLARK R.H. & all - High frequency oscillatory ventilation versus intermittent mandatory ventilation : early neurodynamic effects in the premature baboons with hyaline membrane disease. *Pediatr. Resp.* 1991, 29 : 160-6.
- (41) TRUOG W.E., JACKSON J.C. - Alternative modes of ventilation in the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Clin Perinatal* 1992, 19 : 621-47.
- (42) CARLO W.A., SINGER B., CHATBURN R.L. & all - Early randomized intervention with high frequency jet ventilation in respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 1990, 117 : 765-70.
- (43) CLARIS O., LAPILLONNE A., MADINIER-CHAPPAT N., MIGUET D., SALLE B.L. - Ventilation par oscillation haute fréquence après surfactant au cours de la maladie des membranes hyalines. Evolution des paramètres de ventilation. *Cahiers d'anesthésiologie* 1994, 42, 3 : 325-328.
- (44) COFFIN M.C., SCHECHTMAN K., COLE P., DEHNER L.P. - Neonatal and infantile pulmonary hemorrhage : an autopsy study with clinical correlation. *Pediatric pathology* 1993, 13 : 583-589.
- (45) TRUFFERT P. GANGA-ZANDZOU P.S., KACET N. et coll. - Service de médecine néonatale CHRU LILLE - Y-a-t-il une relation entre l'élévation de la C réactive protéine et l'administration de surfactant naturel ? Journées Francophones de Néonatalogie de LILLE. Communication orale.
- (46) RELLER M.D., RICE M.J., MC DONALD R.W. - Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. *J. Pediatrics* 1993, 122 : 559-62.
- (47) CLYMAN R.I., JOBE A., HEYMANN M. & all - Increased shunt flow through the patent ductus arteriosus after surfactant replacement therapy. *J. Pediatrics* 1982, 100 : 101-7.
- (48) GOLD F. - Foetus et nouveau-né de faible poids. *Abrégés Masson*, 1993 : 182-187.
- (49) GUNKEL J.H., BANKS L.C.P. - Surfactant therapy and intracranial hemorrhage : review of the literature and results of new analyses. *Pediatrics* 1993, 92,6 : 775-785.
- (50) COURTNEY S.E., LONG N., MC MILLAN D. & all - Double-blind 1 year follow up of 1 540 infants with respiratory distress syndrome randomized to rescue treatment with two doses of synthetic surfactant or air in four clinical trials. *J. Pediatrics* 1995, 126 : 843-52.
- (51) WALT H., PARIS-LLADO J., BREART G. - Prévention de la maladie des membranes hyalines par les surfactants exogènes : XXIV^e journées nationales néonatalogie 1994 PARIS: p117-125
- (52) LYNNE D., WILLETT M.D. - Newer strategies in the prevention of hyaline membrane disease. *Nebraska Medical Journal*, 1994, Aug. : 303-305.
- (53) LONG W., ZUCHER J., KRAYBILL E. - Symposium on synthetic surfactant II : perspective and commentary. *J. Pediatrics* May 1995, 126, 5, 2 : S1-S3.

BIBLIOGRAPHIE

RELIER J.P. - Maturation pulmonaire normale.

DEHAN M., DENIZOT B. - Les surfactants exogènes. Archives Françaises de Pédiatrie 1989, 46 : 85-7.

CLARIS O., SALLE B.L. - Le surfactant : de la biologie à la thérapeutique. Pédiatrie 1990, 45 : 653-655.

WALTI H., BREART G., RELIER J.P. - Les surfactants exogènes d'origine naturelle. Quoi de neuf en 1992 ? Archives Françaises de Pédiatrie 1992, 49 : 227-39.

HASCOET J.M., CLARIS O. - Les surfactants exogènes artificiels. Archives Françaises de Pédiatrie 1992, 49 : 227-39.

TABLE DES MATIERES

1. INTRODUCTION.....	12
2. GENERALITES SUR LE SURFACTANT PULMONAIRE ET LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES	13
2.1. SURFACTANT PULMONAIRE ENDOGENE	13
2.1.1. NOTIONS BIOPHYSIQUES - DEFINITIONS	13
2.1.2. NOTIONS DE TENSION DE SURFACE INTRAPULMONAIRE ET DE SURFACTANT	14
2.1.3. PROPRIETES PHYSIQUES ET IMPORTANCE PHYSIOLOGIQUE DU SURFACTANT ENDOGENE.....	15
2.1.4. COMPOSITION ET BIOSYNTHESE DU SURFACTANT.....	17
2.1.4.1. Composition.....	17
2.1.4.2. Biosynthèse du surfactant	19
2.1.5. MODIFICATIONS DE STRUCTURE DU SURFACTANT AU COURS DU CYCLE RESPIRATOIRE	22
2.1.6. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DU DEFICIT EN SURFACTANT ENDOGENE.....	22
2.2. PHYSIOPATHOLOGIE ET CLINIQUE DE LA MALADIE DES MEMBRANES HYALINES (MMH).....	24
2.2.1. DEFINITION	24
2.2.2. PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MMH.....	24
2.2.3. ANATOMO PATHOLOGIE DE LA MMH.....	27
2.2.4. CLINIQUE DE LA MMH	27
2.2.5. ANOMALIES BIOLOGIQUES.....	28
2.2.6. SIGNES RADIOLOGIQUES	28
2.2.7. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA MMH	29
2.2.8. COMPLICATIONS DE LA MMH.....	29
3. LES SURFACTANTS EXOGENES	31
3.1. HISTORIQUE	31
3.1.1. EXPERIMENTATION ANIMALE.....	31
3.1.2. EXPERIMENTATION APPLIQUEE A L'HOMME.....	32
3.2. LES DIFFERENTS SURFACTANTS EXOGENES	33
4. MATERIEL ET METHODES	35
5. RESULTATS.....	37
5.1. PRESENTATION DE LA POPULATION.....	37
5.1.1. PERIODE ANTE ET PRENATALE	37
5.1.1.1. Grossesses multiples	37
5.1.1.2. Mode d'accouchement.....	38
5.1.2. ETUDE DES EFFECTIFS PAR CLASSE D'AGE GESTATIONNEL	38
5.1.3. ETUDE DES EFFECTIFS PAR POIDS DE NAISSANCE	39
5.1.4. ETUDE DES EFFECTIFS PAR PATHOLOGIE PULMONAIRE INITIALE.....	39
5.2. DURANT L'HOSPITALISATION INITIALE.....	41
5.2.1. ETUDE DES DECES.....	41
5.2.1.1. Etude selon le délai et la cause du décès	42
5.2.1.2. Etude selon le délai du décès (J = jour de vie)	42
5.2.2. REANIMATION A LA NAISSANCE	43
5.2.2.1. Délai d'intubation	43
5.2.2.2. Le score d'APGAR.....	44
5.2.3. A L'ARRIVEE DANS LE SERVICE	45
5.2.3.1. Etude de la température des enfants	45

5.2.3.2. Etude des gaz du sang	46
5.2.3.3. Etude de la tolérance du surfactant	47
5.2.3.3.1. Augmentation de la ventilation assistée.....	47
5.2.3.3.2. Survenue de pneumothorax.....	47
5.2.3.3.3. Survenue d'hémorragie pulmonaire.....	48
5.2.4. PATHOLOGIE RESPIRATOIRE	49
5.2.4.1. Devenir selon la gravité de la MMH initiale : étude de la population totale.....	49
5.2.4.2. Etude de l'efficacité selon le nombre d'instillations et l'âge gestationnel.....	53
5.2.4.3. Etude de l'efficacité du surfactant.....	54
5.2.4.3.1. Cas où une dose a été faite et jugée inefficace.....	54
5.2.4.3.2. Cas où 2 doses ont été inefficaces avec inefficacité globale du traitement	56
5.2.4.3.3. Cas où la première dose est jugée efficace à la 12 ^e heure avec inefficacité globale à la 24 ^e heure.....	57
5.2.4.3.4. Cas où la première dose est jugée efficace avec inefficacité de la deuxième dose et inefficacité globale.....	57
5.2.4.3.5. Efficacité de la seconde dose	58
5.2.4.4. Etude du délai d'extubation selon l'âge gestationnel	60
5.2.4.5. Etude des bronchodysplasies	61
5.2.4.6. Etude de la durée d'oxygénothérapie	62
5.2.5. LES PATHOLOGIES ASSOCIEES	63
5.2.5.1. Etude des prématurés infectés.....	63
5.2.5.2. Etude des cardiopathies.....	64
5.2.6. PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE	65
5.2.6.1. Echographie transfontanellaire n°1 : Répartition en grades	66
5.2.6.2. Echographie transfontanellaire n°2.....	68
5.2.6.3. Echographie transfontanellaire n°3.....	69
5.2.6.4. Echographie transfontanellaire n°4.....	69
5.2.6.5. Suivi chronologique des différentes échographies transfontanellaires.....	71
5.2.6.5.1. Entre les échographies transfontanellaires n° 1 et n°2.....	71
5.2.6.5.2. Entre l'échographie transfontanellaire n° 2 et n°3.....	71
5.2.6.5.3. Entre l'échographie transfontanellaire n° 3 et n°4.....	71
5.2.7. CROISSANCE STATURO-PONDERALE.....	72
5.2.7.1. Etude des cas d'hypotrophie harmonieuse.....	73
5.2.7.2. Etude des cas d'hypotrophie non harmonieuse.....	76
5.2.7.2.1. Retard portant sur deux constantes	76
5.2.7.2.2. Retard portant sur une constante	78
5.2.7.2.3. A la sortie du service.....	78
5.2.8. TRAITEMENT PAR CAFEINE.....	79
5.2.9. BILAN REALISE A LA SORTIE DU SERVICE.....	80
5.2.10. QUELQUES DONNEES CONCERNANT L'HOSPITALISATION :	80
5.2.10.1. Transfert avant retour à domicile.....	80
5.2.10.2. Durée moyenne d'hospitalisation	80
5.2.10.3. Evaluation du coût moyen de la prise en charge	81
5.3. SUIVI DES ENFANTS APRES L'HOSPITALISATION INITIALE	82
5.3.1. ETUDE GLOBALE	83
5.3.1.1. Devenir de la cohorte initiale par âge gestationnel.....	83
5.3.1.2. Suivi de la cohorte initiale selon le poids de naissance	84
5.3.1.3. Suivi des enfants selon leur échographie transfontanellaire à la sortie	85
5.3.2. ETUDE DES ENFANTS DECEDES	85
5.3.3. ETUDE DES ENFANTS SURVIVANTS SUIVIS	86
5.3.3.1. Pathologie respiratoire séquellaire.....	86
5.3.3.1.1. Devenir pulmonaire de la population suivie	87
5.3.3.1.2. Suivi des enfants ayant une pathologie pulmonaire sévère	89
5.3.3.1.3. Suivi des enfants ayant une pathologie pulmonaire séquellaire modérée.....	89

5.3.3.1.4. Suivi des enfants ayant une pathologie pulmonaire séquellaire mineure	89
5.3.3.1.5. Suivi des enfants ayant eu une oxygénothérapie à domicile	90
5.3.3.1.6. Répartition dans les différents groupes des bronchodysplasies initiales.....	90
5.3.3.2. Pathologie neurologique	92
5.3.3.2.1. Devenir neurologique de la population suivie	93
5.3.3.2.2. Etude des enfants ayant un retard grave	96
5.3.3.2.2.1. Détail des séquelles motrices - Troubles du tonus.....	99
5.3.3.2.2.2. Amélioration par la prise en charge.....	100
5.3.3.2.2.3. Remarques.....	100
5.3.3.2.3. Enfants ayant des retards modérés	101
5.3.3.2.3.1. Troubles moteurs - troubles du tonus	102
5.3.3.2.3.2. Retard d'acquisition de la marche	102
5.3.3.2.3.3. Retard de langage.....	102
5.3.3.2.3.4. Entrée à l'école	102
5.3.3.2.3.5. Troubles du comportement	102
5.3.3.2.3.6. Port de lunettes.....	102
5.3.3.2.3.7. Remarques.....	103
5.3.3.2.4. Autres points étudiés.....	103
5.3.3.2.4.1. Port de lunettes.....	103
5.3.3.2.4.2. Trouble de l'audition	103
5.3.3.2.4.3. Troubles du comportement alimentaire, relationnel.....	104
5.3.3.3. Croissance staturo pondérale	105
5.4. SYNTHÈSE DES CARACTÉRISTIQUES DE LA POPULATION.....	107
6. DISCUSSION - DONNÉES DE LA LITTÉRATURE	108
6.1. PÉRIODE ANTE ET PRÉNATALE	109
6.2. MORTALITÉ	109
6.3. ÉVOLUTION DES PARAMÈTRES GAZOMÉTRIQUES SUR 24 HEURES	110
6.4. EFFICACITÉ DU SURFACTANT.....	114
6.5. VENTILATION HAUTE FRÉQUENCE (OHF) ET SURFACTANT EXOGENE.....	115
6.6. PATHOLOGIE PULMONAIRE.....	119
6.6.1. COMPLICTIONS PULMONAIRES	119
6.6.2. PATHOLOGIE SÉQUELLAIRE.....	120
6.7. PATHOLOGIES ASSOCIÉES	120
6.7.1. INFECTIONS MATERNO FOETALES	120
6.7.2. AUGMENTATION ISOLÉE DE LA C REACTIVE PROTÉINE (CRP)	120
6.7.3. PERSISTANCE DU CANAL ARTÉRIEL.....	121
6.8. PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE	122
6.9. SUIVI À 2 ANS	126
6.9.1. PATHOLOGIE PULMONAIRE SÉQUELLAIRE	126
6.9.2. PATHOLOGIE NEUROLOGIQUE CHEZ LES ENFANTS SURVIVANTS SUIVIS.....	127
6.9.3. ANALYSE COUPLÉE DU DEVENIR NEUROLOGIQUE ET PULMONAIRE.....	130
6.9.4. CROISSANCE STATURO PONDERALE	131
7. TRAITEMENT PAR SURFACTANT EXOGENE.....	133
7.1. TRAITEMENT PREVENTIF DE LA MMH PAR SURFACTANT EXOGENE.....	133
7.2. TRAITEMENT CURATIF PAR SURFACTANT EXOGENE.....	135
8. CONCLUSION.....	139
ANNEXE.....	150

TABLE DES FIGURES

FIGURE 1 - COURBE VOLUME-PRESSION D'INSUFFLATION D'UN BLOC TRACHEO PULMONAIRE	14
FIGURE 2 - STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE EN BOUQUET DE FLEURS ET FONCTIONS DE LA PROTEINE SP-A	19
FIGURE 3 - FORMATION ET RECYCLAGE DU SURFACTANT	21
FIGURE 4 - MODIFICATIONS DE STRUCTURE DU SURFACTANT AU COURS DU CYCLE RESPIRATOIRE	22
FIGURE 5 - SCHEMA RECAPITULATIF DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MMH	26
FIGURE 6 - REPARTITION DES GROSSESSES MULTIPLES	37
FIGURE 7 - EFFECTIFS PAR CLASSE D'AGE GESTATIONNEL	38
FIGURE 8 - EFFECTIFS PAR CLASSES DE POIDS DE NAISSANCE (PN)	39
FIGURE 9 - REPARTITION SELON L'AGE GESTATIONNEL DANS LES GROUPES PULMONAIRES	40
FIGURE 10 - REPARTITION SELON L'AGE GESTATIONNEL ET LE MODE D'ACCOUCHEMENT	41
FIGURE 11 - REPARTITION DES DECES SELON LEUR CAUSE	42
FIGURE 12 - EFFECTIFS SELON LE DELAI D'INTUBATION A LA NAISSANCE	44
FIGURE 13 - REPARTITION EN FONCTION DU DELAI ENTRE DEBUT SURFACTANT ET DEBUT PNEUMOTHORAX	48
FIGURE 14 - EFFICACITE DU SURFACTANT LORS DE L'INJECTION	54
FIGURE 15 - EFFICACITE DE LA SECONDE DOSE DE SURFACTANT	54
FIGURE 16 - EFFICACITE GENERALE DU SURFACTANT	54
FIGURE 17 - DEVENIR DE LA COHORTE INITIALE PAR AGE GESTATIONNEL	83
FIGURE 18 - REPRESENTATION GRAPHIQUE DU DEVENIR PULMONAIRE EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL	88
FIGURE 19 - REPRESENTATION GRAPHIQUE DU DEVENIR NEUROLOGIQUE EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL	93

TABLE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 - COMPOSITION DU SURFACTANT PULMONAIRE	17
TABLEAU 2 - SCORE DE SILVERMAN	28
TABLEAU 3 - COMPARAISON DES SURFACTANTS EXOGENES (SURFACTANT HUMAIN EN REFERENCE)	33
TABLEAU 4 - CLASSIFICATION DES GRADES D'ETF	35
TABLEAU 5 - REPARTITION SELON LE GROUPE DE PATHOLOGIE PULMONAIRE	41
TABLEAU 6 - REPARTITION SELON LA TEMPERATURE A L'ENTREE	45
TABLEAU 7 - REPARTITION DES ENFANTS HYPOTHERMIQUES SELON L'AGE GESTATIONNEL ET LE POIDS DE NAISSANCE	45
TABLEAU 8 - DEVENIR SELON LA TEMPERATURE A L'ENTREE	46
TABLEAU 9 - REPARTITION DES PNEUMOTHORAX SELON LE GROUPE PULMONAIRE	47
TABLEAU 10 - ETUDE DE LA POPULATION GENERALE SELON LA GRAVITE DE LA PATHOLOGIE PULMONAIRE INITIALE	51
TABLEAU 11 - EFFICACITE SELON LE NOMBRE D'INSTILLATIONS ET L'AGE GESTATIONNEL.	53
TABLEAU 12 - DELAI D'EXTUBATION SELON L'AGE GESTATIONNEL	60
TABLEAU 13 - BRONCHODYSPLASIES EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL	61
TABLEAU 14 - BRONCHODYSPLASIES EN FONCTION DU GROUPE PULMONAIRE	61
TABLEAU 15 - DUREE MOYENNE D'OXYGENOTHERAPIE EN FONCTION DE L'AGE GESTATIONNEL	62
TABLEAU 16 - DUREE MOYENNE D'OXYGENOTHERAPIE PAR GROUPE PULMONAIRE	62
TABLEAU 17- RESULTATS DE L'ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLAIRE N°1	66
TABLEAU 18 - RESULTATS DE L'ECHOGRAPHIE TRANSFONTANELLAIRE N°2	68
TABLEAU 19 - EVOLUTION CHRONOLOGIQUE DES ETF	70
TABLEAU 20 - BILAN INITIAL - HYPOTROPHES HARMONIEUX	73
TABLEAU 21 - RECAPITULATIF DES HYPOTROPHIES DISHARMONIEUSES	76
TABLEAU 22 - DUREE MOYENNE DU SEJOUR EN REANIMATION/NEONATALOGIE SELON L'AGE GESTATIONNEL.	80
TABLEAU 23 - DEVENIR DE LA COHORTE INITIALE PAR AGE GESTATIONNEL	83
TABLEAU 24 - LA COHORTE INITIALE SELON LE POIDS DE NAISSANCE	84
TABLEAU 25 - SUIVI SELON ETF A LA SORTIE	85
TABLEAU 26 - REPARTITION DES ENFANTS SURVIVANTS SUIVIS	86
TABLEAU 27 --DEVENIR PULMONAIRE SELON L'AGE GESTATIONNEL	87
TABLEAU 28 - DEVENIR PULMONAIRE SELON LE POIDS DE NAISSANCE	88
TABLEAU 29 - REPARTITION DES BRONCHODYSPLASIES	90
TABLEAU 30 - TABLEAU RECAPITULATIF DES ETF PATHOLOGIQUES A LA SORTIE DU SERVICE SELON L'AGE GESTATIONNEL	94
TABLEAU 31 - DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR SELON L'AGE GESTATIONNEL	96
TABLEAU 32 - DEVELOPPEMENT PSYCHOMOTEUR SELON LE POIDS DE NAISSANCE	97
TABLEAU 33 - TABLEAU RECAPITULATIF DES RETARDS GRAVES	98
TABLEAU 34 - TABLEAU RECAPITULATIF DES RETARDS MODERES	101
TABLEAU 35 - DEVENIR NEUROLOGIQUE ET PULMONAIRE	130

* Modalités d'entrée à l'école :

.....

* L'enfant porte-t-il des lunettes / / oui / / non

Si oui,

Pourquoi ?.....

Depuis quand ?.....

* Présence des troubles auditifs / / oui / / non

Si oui, lesquels.....

Avez-vous des remarques particulières à faire concernant cet(te) enfant ?

.....

.....

.....

Je vous serais reconnaissante de bien vouloir me retourner ce questionnaire sous 15 jours.

Dans l'attente de votre réponse, je vous prie d'agréer l'expression de mes sincères salutations.

Pascale MAES, Interne de Spécialité,

PS : Enveloppe ci-jointe pour les réponses.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

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

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

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour mes frères et s'ils devaient entreprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé :

L'introduction du surfactant exogène en Réanimation Néonatale depuis 6 ans, associée à des techniques de ventilation avec PEEP ou de ventilation non conventionnelle, a permis de faire baisser la mortalité globale des prématurés.

L'efficacité du surfactant exogène est corrélée au degré de sévérité de la pathologie pulmonaire initiale, mais n'a pas d'effet sur la mortalité et la morbidité de cause neurologique.

L'étude du suivi à 2 ans des enfants est encourageante, mais aucun enfant n'étant en âge d'entrer au CP, un peu plus de recul semble nécessaire.

Mots clés :

- Membranes hyalines (Maladie)
- Surfactant exogène
- Prématurité