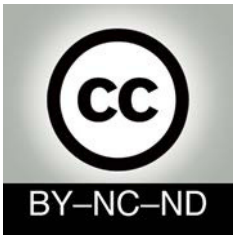
http://portaildoc.univ-lyon1.fr

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale - Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNÉE 2023 N° 98

PRELIVIA :

Prématurité à la limite de la viabilité, étude monocentrique rétrospective de cohorte à l'Hôpital de la Croix Rousse.

Outcomes at the limit of viability: local data should be considered in decision-making processes and in informing parents

.

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 28 juin 2023
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine
Par

ABELLO Héloïse
Née le 21 juillet 1994 à Clamart (92)

Sous la direction du Pr PICAUD Jean-Charles

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

SOMMAIRE

These d'exercice en medecine……...……...……1

Universite Lyon 1……..……..……...……5

Liste des enseignants 2022/2023……..……7

Composition du Jury……..……17

Le serment d'Hippocrate……...18

Remerciements……..……..19

Abréviations……...…….22

Introduction et contexte de l'étude……...……23

Résumé de l'article……...……..25

Article……..……26

Discussion……58

Conclusion……..…….61

Références…….……..66

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique BRONDEL	Saida BOUAZAK
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Faculté de médecine Lyon-Est

Liste des enseignants 2022/2023

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe Exceptionnelle – Echelon 2

BLAY	JEAN-YVES	Cancérologie - Radiothérapie
BORSON-CHAZOT	FRANCOISE	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques – Gynécologie médicale.
CHASSARD	DOMINIQUE	Anesthésie-réanimation – Médecine d'urgence
CLARIS	OLIVIER	Pédiatrie
COLIN	CYRILLE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	THIERRY	Psychiatrie d'adulte – Addictologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	CHRISTIAN	Chirurgie viscérale et digestive
FINET	GERARD	Cardiologie
GAUCHERAND	PASCAL	Gynécologie-obstétrique – Gynécologie médicale
HONNORAT	JEROME	Neurologie
LACHAUX	ALAIN	Pédiatrie
LINA	BRUNO	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
MIOSSEC	PIERRE	Immunologie
MORNEX	JEAN-FRANÇOIS	Pneumologie - Addictologie
MOULIN	PHILIPPE	Nutrition
NIGHOGHOSSIAN	NORBERT	Neurologie
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
PONCHON	THIERRY	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
REVEL	DIDIER	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	MICHEL	Cancérologie - Radiothérapie

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

VANDENESCH	FRANCOIS	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
ZOULIM	FABIEN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Classe Exceptionnelle – Echelon 1

ARGAUD	LAURENT	Réanimation – Médecine intensive
BADET	LIONEL	Urologie
BERTRAND	YVES	Pédiatrie
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
COTTIN	VINCENT	Pneumologie - Addictologie
DELAHAYE	FRANCOIS	Cardiologie
DENIS	PHILIPPE	Ophtalmologie
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie
DUMONTET	CHARLES	Hématologie - Transfusion
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérapeutique – Médecine de la douleur - Addictologie
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUEYFFIER	FRANCOIS	Pharmacologie fondamentale – Pharmacologie clinique – Addictologie.
JULLIEN	DENIS	Dermatologie - Vénérologie
KODJIKIAN	LAURENT	Ophtalmologie
MABRUT	JEAN-YVES	Chirurgie générale
MERTENS	PATRICK	Anatomie
MORELON	EMMANUEL	Néphrologie
RODE	GILLES	Médecine physique et de réadaptation
SCHAEFFER	LAURENT	Biologie cellulaire
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TRUY	ERIC	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	FRANCIS	Radiologie et imagerie médicale

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers
Première classe

ADER	FLORENCE	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
AUBRUN	FREDERIC	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d'urgence
BERTHEZENE	YVES	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biologie cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	GAMZE YESIM	Hématologie - Transfusion
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
CHARBOTEL COINGBOYAT	BARBARA	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	MARC	Urologie
COTTON	FRANCOIS	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d'urgence
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anatomie et cytologie pathologiques
DUBERNARD	GIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	JEROME	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
FANTON	LAURENT	Médecine légale
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d'urgence
FERRY	TRISTAN	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
GUIBAUD	LAURENT	Radiologie et imagerie médicale
HOT	ARNAUD	Médecine interne
HUISSOUD	CYRIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
JACQUIN COURTOIS	SOPHIE	Médecine physique et de réadaptation
JARRAUD	SOPHIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
KROLAK-SALMON	PIERRE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
LEJEUNE	HERVE	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MERLE	PHILIPPE	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MICHEL	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	PIERRE-YVES	Chirurgie infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PICOT	STEPHANE	Parasitologie et mycologie
PONCET	GILLES	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	EMMANUEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
RAVEROT	GERALD	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques - Gynécologie médicale
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancérologie - Radiothérapie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Réanimation – Médecine d'urgence
ROBERT	MAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
ROUVIERE	OLIVIER	Radiologie et imagerie médicale
ROY	PASCAL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	MOHAMED	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
VANHEMS	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
WATTEL	ERIC	Hématologie - Transfusion

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe

BACCHETTA	JUSTINE	Pédiatrie

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

BOUVET	LIONEL	Anesthésiologie-réanimation - Médecine péri opératoire
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHENE	GAUTIER	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COUR	MARTIN	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
CUCHERAT	MICHEL	Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie Clinique - Addictologie
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DURUISSEAUX	MICHAEL	Pneumologie - Addictologie
EKER	OMER	Radiologie et imagerie médicale
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
HENAINE	ROLAND	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
JANIER	MARC	Biophysique et médecine nucléaire
LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Biochimie et biologie moléculaire
LUKASZEWICZNOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MEWTON	NATHAN	Cardiologie
MEYRONET	DAVID	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	ANTOINE	Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire
MOHKAM	KAYVAN	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	OLIVIER	Chirurgie viscérale et digestive
NATAF	SERGE	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentérologie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

RIMMELE	THOMAS	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
SAINTIGNY	PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
THIBAULT	HELENE	Cardiologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Neurochirurgie

Professeur des universités

Classe exceptionnelle 1

PERRU	OLIVIER	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques

Professeur des universités – Médecine Générale
Classe exceptionnelle 1

LETRILLIART	LAURENT

Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE	THIERRY
LAINE	XAVIER
PIGACHE	CHRISTOPHE

Professeurs associés d'autres disciplines

GAZARIAN	ARAM	Chirurgie orthopédique
CHVETZOFF	GISELE	Médecine palliative
LOMBARD-BOHAS	CATHERINE	Cancérologie

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Hors Classe

BENCHAIB	MEHDI	Biologie et médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
CHALABREYSSE	LARA	Anatomie et cytologie pathologiques
COZON	GREGOIRE	Immunologie
HERVIEU	VALERIE	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasitologie et mycologie

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

PLOTTON	INGRID	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
STREICHENBERGER	NATHALIE	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	ANNE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Hors Classe – Echelon Exceptionnel

BRINGUIER	PIERRE	Cytologie et histologie
PERSAT	FLORENCE	Parasitologie et mycologie
PIATON	ERIC	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophysique et médecine nucléaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Première classe

BONTEMPS	LAURENCE	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
CURIE	AURORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
HAESEBAERT	JULIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JOSSET	LAURENCE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers
Seconde classe

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BITKER (stagiaire)	LAURENT	Médecine intensive de réanimation
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
BOUTY-LECAT	AURORE	Chirurgie infantile
CORTET	MARION	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
DUPONT	DAMIEN	Parasitologie et mycologie
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
KOENIG	ALICE	Immunologie
LACOIN REYNAUD	QUITTERIE	Médecine interne - Gériatrie - Addictologie
LILOT	MARC	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pédiatrie
PASQUER	ARNAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROUCHER BOULEZ	FLORENCE	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	THOMAS	Biologie cellulaire
VILLANI	AXEL	Dermatologie - Vénéréologie

Maîtres de conférences
Hors classe

GOFFETTE	JEROME	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
VIGNERON	ARNAUD	Biochimie, biologie

Maîtres de conférences
Classe normale

DALIBERT	LUCIE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
LASSERRE	EVELYNE	Ethnologie, préhistoire et anthropologie biologique
LECHOPIER	NICOLAS	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
NAZARE	JULIE-ANNE	Physiologie

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

PANTHU	BAPTISTE	Biologie cellulaire
VINDRIEUX	DAVID	Physiologie

Maîtres de conférences de Médecine Générale

CHANELIERE	MARC
LAMORT-BOUCHE	MARION

Maîtres de conférences associés de Médecine Générale

BREST	ALEXANDRE
DE LA POIX DE FREMINVILLE	HUMBERT
PERROTIN	SOFIA
ZORZI	FREDERIC

Maîtres de conférences associés Autres disciplines

TOURNEBISE	HUBERT	Médecine physique et de réadaptation

Professeurs émérites

BEZIAT	JEAN-LUC	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
COCHAT	PIERRE	Pédiatrie
DALIGAND	LILIANE	Médecine légale et Droit de la santé
DROZ	JEAN-PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
ETIENNE	JEROME	Bactériologie-Virologie - Hygiène hospitalière
FLORET	DANIEL	Pédiatrie
GHARIB	CLAUDE	Physiologie
GUERIN	CLAUDE	Médecine intensive de réanimation
GUERIN	JEAN-FRANCOIS	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
LEHOT	JEAN-JACQUES	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d'urgence
LERMUSIAUX	PATRICK	Chirurgie vasculaire
MAUGUIERE	FRANCOIS	Neurologie
MELLIER	GEORGES	Gynécologie - Obstétrique
MICHALLET	MAURICETTE	Hématologie - Transfusion

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

MOREAU	ALAIN	Médecine générale
NEGRIER	CLAUDE	Hématologie - Transfusion
NEGRIER	MARIE-SYLVIE	Cancérologie - Radiothérapie
PUGEAT	MICHEL	Endocrinologie et maladies métaboliques
RUDIGOZ	RENE-CHARLES	Gynécologie - Obstétrique
SINDOU	MARC	Neurochirurgie
TOURAINE	JEAN-LOUIS	Néphrologie
TREPO	CHRISTIAN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
TROUILLAS	JACQUELINE	Cytologie et Histologie

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Composition du Jury

Président :

M. le Professeur PICAUD Jean-Charles

Membres du jury :

Monsieur le Professeur HUISSOUD Cyril

Madame le Professeur VUILLEROT Carole

Madame le Professeur BUTIN Marine

Madame le Docteur VINCENT Marine

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Remerciements

Aux membres du jury,

A M. le Professeur Jean-Charles PICAUD, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et de juger mon travail. Je vous remercie de m'avoir encadré tout au long de cette thèse et lors de la présentation des premiers résultats aux JFRN. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A M. le Professeur Cyril HUISSOUD, merci d'avoir accepté de juger ce travail. Je vous remercie d'apporter un regard obstétrical sur ce travail, spécialité conjointe à la néonatalogie.

A Mme. le Professeur Carole VUILLEROT, merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie de nous faire profiter de votre expertise dans le domaine de la neurologie pédiatrique pour juger de ce travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

A Mme. le Professeur Marine BUTIN, merci de me faire l'honneur d'être l'un des membres du jury de cette thèse. Merci également de me faire confiance pour mon futur passage en tant que docteur junior à l'HFME.

A Mme. le Docteur Marine VINCENT, un grand merci pour m'avoir proposé ce sujet de thèse, qui m'aura accompagné dès mes premiers pas en néonatalogie et donné goût à la spécialité. Merci pour ces gardes calmes, dignes de deux chats blancs réunis, passées (en partie) sur la terrasse du 5eme. J'ai hâte de poursuivre ma formation à tes cotés.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

A ma famille,

Mamounette, merci d'être là pour nous, merci de te préoccuper sans cesse de notre bonheur, et de tes « tu es vraiment sûr de vouloir faire médecine ? », merci de m'avoir toujours soutenue et permis d'être là aujourd'hui. Je t'en serais toujours reconnaissante.

Papa, papou, papounet, j'imagine tes yeux embués de fierté, que j'ai déjà eu la chance de voir à de nombreuses reprises. Je sens encore plus aujourd'hui ton regard m'accompagner.

Mes frère et sœurs, Marine, Floriane et Arthur, sans qui tout cela ne serait possible, quel plaisir de grandir à vos cotés, quelle richesse et quelle chance. Merci pour votre soutient sans faille, vous êtes mes piliers. A tout jamais Rature, Flopette et Narine <3

Mon beau frère, Nicolas, car on se chamaille parfois comme de vrai frère et sœur, merci. Merci d'agrandir notre famille.

Ma belle sœur, Agnès, tu es maintenant officiellement de la famille (J+11 !), même si cela fait bien longtemps que je te considère comme tel. Merci.

Thomas, merci pour ta présence aujourd'hui, je ne doute du bonheur que tu apportes à ma sœur.

Mes petits loulous, Eliott, Margaux et Côme, car vous me permettez de retomber une fois de plus en enfance à vos cotés, de ressortir les Playmobiles, faire des tours de manèges... Vous êtes mes rayons de soleil.

A mes amies de longues dates, Estelle, Ivalou et Magali, que notre amitié ait commencé en maternelle, en primaire ou que l'on se soit finalement retrouvé au lycée, merci pour tout ces moments partagés. Que ce soit lors d'une partie de tarot en cours de francais, de vacances à l'autre bout du monde ou simplement autours d'un verre, on se retrouve à chaque fois comme si de rien n'était, et c'est ca le plus beau !

A mes amis de l'externat, Marion, Iona, Léa et Oumaïma, Anatole et Olivier que de souvenirs et d'épreuves vécues ensemble, c'est sur on en sort plus fort. Anatole tu es force de persévérance et un exemple pour nous tous. Les parisiennes, merci pour ces sorties et ces retrouvailles régulières. Plus largement merci aussi aux santé pub' qui ont animés mes 2eme et 3eme années de médecine. A

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

l'equipe du TOGO, pour ces Voldemorts malgré nous. A Pauline pour ce stage au Cambodge. A toute la team du Fût-ur car on a quand même bien eu l'occasion de s'amuser au fils des années.

A mes collocs, Diane, Jean, Camille, Valentin et les dernières mais pas des moindres, Adé et Auriane, que de bons moments partagés dans cet appartement, que de jeux de sociétés qui finissent parfois un peu trop tard, et de bons repas, enfin plutôt merci d'accepter de gouter mes créations ! La proximité que de vivre ensemble nous apporte bien plus qu'une simple amitié. Il ne nous reste plus qu'a continuer ces sorties escalades et via ferrata, a bientôt les voies « ED+ » (si si je t'assure Auriane).

A mes co-internes de Lyon, « Les cops » Maylis, Yasmin et Valentine, merci pour ce début d'internat à vos cotés, vous avez forgés des bases solides. Gabriella et Rosalie, merci pour ce semestre en neuro, dont nous tairons nos parties de time's up. Merci au semestre de cardio ped, Marion pour nos retrouvailles en garde de néonat, Brubru et Geogeo pour nos sorties escalades, Léa pour ta bonne humeur, Yordi car je ne savais pas qu'on pouvait autant accumuler les CRH, Aymeric même si tu finis premier au karting, Mariama et Anne Cécile pour des DJ hors paires. A la team actuelle en réa, pour ces parties de molky interrompues avant l'heure, la revanche est à prendre !

A mes co-internes et chefs de Creteil pour cette super ambiance pendant le stage, des parties de Laser Game à la journée Kermesse à base de chamboule tout et queue de l'âne avec CPAP.

Aux baby lovers, Marion encore présente, Marie Alix et Laurie, entre deux plongeons à la piscine de l'hôtel accompagnés de daïkiri fraise, que demande le peuple !

« L'enfant doit être notre souci. Et savez-vous pourquoi ? Savez-vous son vrai nom ? L'enfant s'appelle l'avenir »

Victor Hugo

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Abréviations

GA : Gestational Age

NICU : Neonatal intensive care unit

CPAP : Continuous Positive Airway Pressure

BPD : Bronchopulmonary dysplasia

PVL : Perientricular leukomalacia

IVH : Intraventricular hemorrhage

ROP : Retinopathy of prematurity

NEC : Neonatal enterocolitis

PCA : Postconceptional age

NDI : Neurodevelopmental impairment

WHO : World Health Organization

MAP : Medically assisted procedure

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Introduction

Au cours des dernières décennies, les progrès des soins périnataux, en particulier l'amélioration des dispositifs de ventilation mécanique, l'utilisation généralisée de la corticothérapie anténatale et une meilleure connaissance de la physiopathologie des grands prématurés ont permis d'améliorer leur survie[1]. Ces progrès majeurs ont permis d'abaisser le seuil de viabilité à moins de 25 semaines[2].

Les soins périnataux à la limite de la viabilité soulèvent des questions éthiques et décisionnelles pour les équipes obstétricales et pédiatriques[3]. Les processus décisionnels sont complexes et basés sur des facteurs tels que l'âge gestationnel, le poids fœtal estimé, la corticothérapie anténatale, une grossesse unique ou multiple, le sexe et l'opinion des parents[4].

Les professionnels de la santé doivent estimer les résultats que l'on peut attendre pour chaque enfant. Cette estimation prend en compte les données issues de larges populations à des âges gestationnels (AG) donnés, et est personnalisée en fonction de la situation de chaque dyade mère-enfant. Cependant, il existe des divergences importantes entre les professionnels de la santé en ce qui concerne l'estimation de la survie et des morbidités attendues[5,6]. Il a été démontré que cela peut influencer la qualité des soins prodigués, et donc les résultats[7]. Il est donc essentiel que les professionnels disposent de données actualisées et adaptées pour prendre des décisions efficaces. Ces données sont également cruciales pour fournir aux parents une information juste et de qualité, puisqu'ils sont impliqués dans les décisions de prise en charge à la limite de la viabilité[8].

De telles informations sont disponibles dans de grandes études épidémiologiques, mais ces études n'incluent pas toujours un grand nombre de nourrissons nés avant l'âge de 26 semaines d'aménorrhées (SA)[9]. Dans les essais EPICURE[10], EXPRESS[11], JAPAN[12], NICHD[13] et EPIPAGE 2[9], il y avait respectivement 76 %, 64 %, 53 %, 41 % et 25 % d'enfants nés avant 26 semaines. Probablement car tous les centres périnataux n'ont pas développé les capacités spécifiques nécessaires à une prise en charge efficace à la limite de la viabilité. Jusqu'à récemment, certains auteurs et même des directives nationales[14] recommandaient de ne pas prodiguer de soins périnataux actifs en dessous de 26 SA. Cela peut entraîner une qualité sous-optimale des soins qui pourrait contribuer à de mauvais résultats, et pourrait à son tour encourager les professionnels à ne pas faire de soins périnataux actifs.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Néanmoins, dans certains pays ayant adopté une politique de soins actifs à la limite de la viabilité, des résultats intéressants ont été rapportés et de plus en plus de centres s'occupent activement de ces nourrissons[11,12]. Cependant, il existe des différences significatives dans les résultats, liées à de grandes variations dans les pratiques de soins (transfert prénatal vers un centre périnatal spécialisé, surveillance du fœtus, mode d'accouchement, corticoïdes prénatals, soins néonatals), dans le personnel disponible pour les soins périnataux et dans les considérations éthiques. Cela entrave l'utilisation de ces données pour les processus décisionnels et l'information des parents à la limite de la viabilité.

Bien qu'il soit important d'examiner les résultats en fonction de l'AG à la naissance rapportés dans de grandes populations par des études épidémiologiques multicentriques, il pourrait être pertinent d'examiner les résultats locaux reflétant les conditions actuelles de la périnatalité.

Nous avons émis l'hypothèse que la survie, l'incidence des morbidités liées à la prématurité et les résultats à 2 ans observés dans une cohorte d'enfants prématurés nés entre 22 et 25 SA dans une unité de soins intensifs néonatals de niveau III en France sont différents de ceux rapportés dans la littérature.

L'objectif de notre étude était de décrire les résultats néonataux et à 2 ans d'enfants extrêmement prématurés nés à la limite de la viabilité, afin d'évaluer l'ampleur de la différence avec les données actuellement disponibles.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Résumé de l'article

Contexte La prise en charge périnatale à la limite de la viabilité pose des problèmes éthiques et décisionnels aux équipes soignantes. Ces décisions, ainsi que les informations données aux familles, sont basées sur les résultats évalués dans de grandes cohortes nationales ou internationales. Cependant, les résultats locaux peuvent différer de ceux des grandes cohortes multicentriques reflétant des pratiques diverses. Nous avons cherché à décrire les résultats néonataux et à l'âge corrigé de 2 ans chez les grands prématurés nés à la limite de la viabilité, afin d'évaluer l'ampleur de la différence par rapport aux données nationales et internationales.

Méthodes Une étude de cohorte rétrospective a été menée chez tous les nourrissons nés entre 22 et 25 SA et admis dans une seule unité néonatale de niveau III entre janvier 2010 et décembre 2019. Nous avons analysé la mortalité néonatale, la morbidité et la survie sans morbidité sévère. A 2 ans d'âge corrigé, nous avons évalué le taux de survie sans déficit neurodéveloppemental et sensoriel modéré à sévère. Les données ont été comparées à celles rapportées dans les études épidémiologiques contemporaines dans cette population.

Résultats Parmi les 294 nouveau-nés inclus, 29 sont décédés en salle de naissance et 265 ont été admis en néonatalogie. La plupart des nourrissons (178/294, 61%) ont survécu jusqu'à la sortie de l'hôpital, mais il y avait une grande différence en fonction de l'âge gestationnel à la naissance : 0%, 20%, 52% et 79% respectivement à 22, 23, 24 et 25 semaines. La survie globale sans morbidité majeure était de 57%. Elle était plus élevée que celle observée dans la cohorte nationale (étude EPIPAGE 2), mais proche des cohortes internationales. La survie à 2 ans sans trouble neurodéveloppemental modéré/sévère était de 53 %.

Conclusion Cette étude suggère une augmentation de la survie entre 22 et 25 semaines de gestation par rapport à la cohorte nationale récente, sans augmentation des morbidités sévères. Ces résultats suggèrent que les données locales doivent être prises en compte dans la décision éthique d'initier ou de refuser un traitement potentiellement salvateur chez les nourrissons nés près de la limite de viabilité.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Article

Outcomes at the limit of viability: Local data should considered in decision-making processes and informing parents

M Vincent[1], H Abello[1], P Pradat[2], S Hays[1], JC Picaud[1,2,3],

1 Service de Néonatologie, Hôpital Universitaire de la Croix-Rousse, Hospices civils de Lyon, Lyon, F69677, France

2 Centre de Recherche clinique, Hôpital Universitaire de la Croix-Rousse, Hospices Civils de Lyon, Lyon, F69004, France

3 Laboratoire CarMen, INSERM, INRA, Université Claude Bernard Lyon1, Pierre-Bénite, F69310,France

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

ABSTRACT

Background. Perinatal care at the limit of viability raises ethical and decision-making problems for healthcare teams. These decisions, as well as information given to families, are based on outcomes evaluated in large national or international cohorts. However, local outcomes may differ from those from large multicentric cohorts reflecting various practices. We aimed to describe neonatal and 2-years corrected age outcomes in extremely premature infants at the limit of viability, to assess the magnitude of the difference with national and international data.

Methods. A retrospective cohort study was conducted in all infants born between 22 and 25 weeks and admitted in a single tertiary neonatal unit between January 2010 and December 2019. We analyzed neonatal mortality, morbidity, and survival without severe morbidity. At 2-years corrected age we assessed survival rate without moderate to severe neurodevelopmental and sensorial deficit. Data were compared to those reported in the contemporary epidemiological studies in this population.

Results. Amongst 294 new-borns included, 29 died in the delivery room and 265 were admitted in neonatal unit. Most infants (178/294, 61%) survived to discharge, but there was a great difference depending on gestational age at birth: 0%, 20%, 52% and 79% respectively at 22, 23, 24 and 25 weeks. Overall survival free of major morbidity was 57%. It was higher than observed in national cohort (EPIPAGE 2 study), but close to international cohorts. Survival at 2 years without moderate/severe neurodevelopmental impairment was 53%.

Conclusion. In these infants born at limit of viability, we observed an increased survival when compared to the most recent national cohort, with no increase in severe morbidities. These results suggest that local data should be taken into account in the ethical decision to initiate or withhold potentially lifesaving treatment in infants who are born at the limit of viability.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

INTRODUCTION

In recent decades, advances in perinatal care improved survival of extremely premature infants[1], and the threshold of viability is now beneath 25 weeks[2]. Perinatal care at the limit of viability raises ethical and decision-making issues in perinatal centers.[3]. Decision-making processes are complex and based on factors such as gestational age, estimated fetal weight, antenatal steroid treatment, estimated fetal weight, single or multiple pregnancies, sex, and parental opinion.[4]

Healthcare professionals have to estimate outcomes that can be expected for each individual infant. This estimation takes in account outcomes obtained in large populations at given gestational age (GA), and is personalized by considering each mother-infants dyad's situation. However, there are significant discrepancies between healthcare professionals in estimation of neonatal and later outcomes[5,6]. It has been shown that it can influence the quality of the care provided, and therefore outcomes[7]. Then, actualized and adapted data about outcomes are essential for professionals for efficient decision-making process. Such data are also crucial for providing parents with a fair, high-quality information, as they are involved in the decisions at the limit of viability.[8].

Such information is available in large epidemiological studies, but these studies do not always include a large number of infants at limit of viability[9]. In EPICURE, EXPRESS, JAPAN, NICHD and EPIPAGE 2 studies, there was respectively 76%, 64%, 53%, 41%, and 25%, of infants born before 26 weeks [9–13]. Probably because not all perinatal centers have developed specific abilities necessary for the effective management at the limit of viability. Until recently, some authors and national guidelines[14] recommended against active perinatal care below 26 weeks GA, which could result in a suboptimal quality of care and poor outcomes.

Nevertheless, in some countries with a policy of active care at limit of viability, improved outcomes has been reported and more and more centers actively care for these infants[11,12]. However, there are significant differences in neonatal outcomes, related to wide variations in practices (antenatal transfer to a specialized perinatal center, fetus monitoring, mode of delivery, antenatal steroids, neonatal care), in staff available for perinatal care, and in ethical considerations. This hinders the use of these data for decision-making processes and informing parents at the limit of viability.

While it is important to consider outcomes according to GA at birth reported in large epidemiological studies, it could be relevant to consider local outcomes reflecting current perinatal care. We hypothesized that survival, neonatal morbidities and outcome at 2 years corrected age (CA) in infants born at limit of viability could be significantly different than reported in the same country and in some other countries.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

The objective of our study was to describe neonatal and 2-years outcomes of extremely premature infants born at limit of viability, to assess the magnitude of the difference with currently available data.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

METHODS

Study design

Monocentric retrospective cohort study

Population

All liveborn infants with a GA at birth between 22 0/7 and 25 6/7 weeks, born between January 2010 and December 2019 and admitted in the tertiary care unit of Croix Rousse university hospital (Lyon, France) were included.

Perinatal and neonatal care

These infants benefit from a multidisciplinary antenatal care, between midwife, obstetrician and paediatrician at local and regional level. A specific regional regulation center regulates mother and/or infant transfer between centers, to propose the appropriate level of care for mother and infants care depending on each situation. Neonatal care was performed according to latest national and international recommendations. It is in part based on individualized parenteral nutrition in addition to enteral nutrition from fortified mother's milk, and secondarily adjusted according to weight gain and serum urea[15]. A systematic detection of a persistent ductus arteriosus, and its potential treatment with ibuprofen was performed.

Collected data

We collected characteristics of pregnancy such as medically assisted procreation, plurality of birth, antenatal steroid treatment, delivery by caesarean section, inborn status (born in a tertiary care center) and cause of prematurity. Antenatal steroid treatment was considered as complete if two doses were given, with a minimum of 24 hours between the last dose and delivery.

We collected infant's data from the computerized infant file which consist in medical and nurse records filled out prospectively (ICCA, Philips, Suresnes, France). We collected mortality rate, time and cause of death, including the number of death related to a limitation of care following a multidisciplinary decision. Respiratory disease was described by duration of invasive and non-invasive ventilation (CPAP, high flow nasal cannula). Bronchopulmonary dysplasia (BPD) was defined as mild (ventilatory support without oxygen), moderate (ventilatory support with oxygen<30%) or severe (≥30% oxygen and/or positive pressure positive pressure ventilation or nasal continuous positive airway pressure) at 36 weeks of postmenstrual age[16]. Brain lesions were investigated by systematic weekly brain ultrasound starting at birth, completed by brain MRI when

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

ultrasound detected periventricular leukomalacia (PVL) and intraventricular hemorrhage (IVH). PVL, whatever the grade[17], and IVH grade ≥ 3[18] were considered severe. Retinopathy of prematury (ROP) screening was performed by an ophthalmologist with a wide angle camera (Retcam, Abioz Technologies, Vailhauquès, France)[19]. It was considered severe when ROP was stage ≥ 3[20]. Neonatal enterocolitis (NEC) was diagnosed clinically, followed by radiological investigations and classified according to the modified Bell criteria[21]. Late onset sepsis was defined as confirmed infection with positive blood culture occurring after > 72 hours of life. Invasive candidiasis was confirmed infection requiring antifungal therapy for at least 3 weeks. Major morbidity was considered as present when at least one of the following was present: NEC stage ≥ 2[21], IVH grade ≥ 3[18], PVL[17], ROP stage ≥ 3[20], or severe BPD[16]. Postnatal growth was evaluated using body weight, crown-heel length and head circumference (HC) at birth, at 36 week's postconceptional age (PCA). Z-scores for GA were calculated for these three parameters.

Outcomes at 2 years

We collected data about neurodevelopment, respiratory health and growth in the computerized infant's file dedicated to follow-up program of premature infants. Neurodevelopmental evaluation was based on neurological examination. The somatic examination is carried out by a doctor from the regional monitoring network for premature babies. He/she receives continuous training, and the examination is guided by a checklist. Sensory evaluation is controlled by baby vision at 9 months of corrected age for all children and hearing tests by an audiologist if there is a suspicion of impairment. Psychometric evaluation is performed using the revised Brunet Lézine test, which provided an overall development score expressed in age and 4 sub scales evaluated four areas: motor, coordination, language, and social[22,23]. An overall score < 85 was considered suboptimal.

Neurodevelopment was classified as follow. Severe Neurodevelopmental impairment (NDI) was considered as severe when there was a cerebral palsy without the ability to walk and/or bilateral blindness and/or profound hearing loss (> 80 dB). It was considered as moderate when cerebral palsy with ability to walk and/or unilateral blindness and/or hearing loss between 40 and 80 dB.

Respiratory impairment was defined as the need for ventilatory support (oxygen therapy with nasal cannula, non-invasive ventilation or invasive ventilation by tracheotomy) between discharge and the corrected age of 2 years. The persistence of ventilatory support and the nature at 2 years was also collected.

Anthropometric data collected at 9 months and 2 years corrected age were used to calculate z-scores for age, for these three parameters using World Health Organization reference values[24].

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Ethics

The study was approved by the Hospices Civils de Lyon Ethics Committee (n°22_930) and the Commission nationale de l'informatique et des libertés. According to French regulation, parents received an information letter and agreed for collection and analysis of their infant's data.

Statistical analysis

Categorical variables are described in terms of numbers and percentages and continuous variables in terms of medians and interquartile ranges (IQR25; IQR75).

For categorical variables, comparisons between groups were performed using the Chi-squared test or the Fisher exact test as appropriate. For continuous variables, comparisons between groups were performed by a t-test in case of normal distribution and sample size >30 in each group or by the non-parametric Mann-Whitney U test otherwise. Normality was tested using the Shapiro-Wilk test.

A uni- and then multivariable analysis by logistic regression was carried out in order to identify factors potentially associated with suboptimal cognitive development at 24 months defined as a Brunet-Lezine score below 93, representing the first tertile. Variables with a p value < 0.05 in univariable analysis or known or suspected of being associated with the endpoint were included in the multivariable analysis. Results of this analysis are expressed as odds ratios (OR) together with their 95% confidence interval (95% CI).

A value of $p < 0.05$ was considered to be statistically significant. All analyzes were performed using R software version 4.2.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

RESULTS

We included 294 live born infants between January 2010 and December 2019 (Figure 1). 29 infants (9.9%) died in the delivery room and 265 infants were admitted to NICU. 166 infants out of 178 discharged home (93.2%) were followed up to two years CA. After discharge from neonatal unit, two infants died due to severe BPD and idiopathic heart failure at 5 and 8 month respectively. 10 infants were lost to follow-up because parents moved away or never came to the follow-up appointments (**Figure 1**).

In total population, 84% of infants benefited from antenatal steroids, and it was a complete course in 58% of them (**Table 1**). One-third of infants was born by caesarean section and 16% were small for gestational age.

Survival rate at discharge home was 61% of liveborn infants and was differing according to GA at birth (**Table 2**) and it did not change during study period (**Figure 2**). Sixty-seven percent of admitted infants survived at discharge.

Among 265 infants admitted in the NICU, median (extremes) postnatal age at death was 9 (0-106) days. Death was most often due to multiorgan failure *(***Table 3***)*. In 60% of infants deceased, death was related to decision to suspend life-sustaining treatment, and it reached 92% of deaths at 23 weeks. These decisions are more often the result of multi-organ failure than of single-organ failure.

Among 265 infants, when comparing those who survived to those who died, survivors had a significantly higher birth weight (p=0.004). They were significantly more frequently born by caesarean section (p=0.04), in a tertiary care perinatal center (p=0.045), from a singleton pregnancy (p=0.04), had more often received antenatal steroids and were less growth restricted at birth (**Table 4)**.

Amongst 178 infants discharged from NICU, the most frequent complication was late onset sepsis (65%), mostly related to coagulase negative staphylococci (**Table 5**).

For major complications, the most frequent was severe bronchopulmonary dysplasia (29%), then IVH grade 3–4 (12%), severe ROP (5.1%), NEC (4.5%), and periventricular leukomalacia (2.8%). Overall survival free of major morbidity was 57% (**Table 5**). Eighty-five percent had no major brain lesions (IVH ≥ 3 or periventricular leukomalacia).

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

The length of stay was 119 days (IQR [103-142]). At discharge, 40% of infants were fully or partially breastfed. Thirteen percent needed Hospital Care at Home, and 10,8% needed oxygen therapy or home ventilatory support; three infants were tracheostomized.

At 2 years, the overall survival among 294 live births was 60% (176/294) (**Table 6**). Concerning neurosensory and cognitive development, walking ability was obtained at 24 months corrected age (**Table 7**). Six infants had a cerebral palsy with no walk possible, one had West syndrome with severe neurodevelopmental impairment. More than half infants (57%) completed the revised Brunet-Lézine scale. One infant had a DQ <70, while 84% had a developmental quotient >85. The lowest values were obtained for language development. Visual impairment consisted mainly of refractory errors, and 4.8% had a hearing loss, including one patient with isolated unilateral cochlear nerve agenesis.

Concerning respiratory health, 19 (10.8%) infants had severe respiratory impairment requiring ventilatory support between discharge and 2 years, including 17 infants with non-invasive ventilation, and 2 with tracheostomy (**Table 7**). Home oxygenotherapy was weaned at 6 (median, IQ [6-10]) months corrected age for 9 infants. Oxygenotherapy was still needed at 2 years in 10 infants, some only at night. The two tracheotomized infants were decannulated by 2 years of age.

Concerning growth, we observed a postnatal growth failure that seems to catch up at the 24 months corrected age, especially regarding head circumference (**Figure 3**).

In infants with moderate or severe impairment of neurosensory development, 37.5% infants presented severe brain lesions (HIV > 2 or LMPV), 68.8% presented severe BPD and 93.8% suffered a major neonatal morbidity (**Table 8**). Bronchopulmonary dysplasia was more often associated with moderate or severe neurodevelopmental impairment at 2 years corrected age. In contrast, 78.9% of infants with major neonatal morbidity did not have moderate to severe neurodevelopmental impairment at two years corrected age. The six infants alive born at 23 week's gestation did not have neuro developmental or respiratory impairment.

We focused on infants who completed the Brunet Lezine and were in the bottom third in global development quotient, which corresponds to a QD<93. Male gender and the presence of morbidity were significantly associated with a lower Brunet Lezine.

In addition, there was no significant difference between children who did and did not complete the Brunet Lezine (**Table 10**).

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Compared to previous large cohorts, the survival rate in our population was higher than reported at the national cohort EPIPAGE 2 and similar than in UK, Sweden, USA, and lower than in Japan (**Table 11**).

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

DISCUSSION

In a population of extremely preterm infants born at limit of viability, we observed that survival during neonatal period was 61%. Forty-three percent of them present a major morbidity. Survival at 2 years corrected age without moderate/severe neuro developmental impairment was 53%.

In our study population, survival rate was 33 to 37% higher respectively than those reported at the French and UK cohorts (61 vs 38 and 41%)[9],[10], similar than in Swedish and US cohorts[11,13,] and 26% lower (61 vs 77%) than in Japanese cohort[12]. The difference in survival rate between our population and EPIPAGE 2 could be related to improvement in perinatal and neonatal care practices in our center during the 10 years-study period. However, there was no huge change in neonatal care that could explain by itself this difference. Besides during this period, the survival rate was stable, suggesting that other factors could have had an impact. Major factors are antenatal steroid administration and mode of delivery, which are markers of willingness to take care of infants at limit of viability in perinatal centres. Both factors were higher in our study than in national cohort. In France, active antenatal care at limit of viability varies considerably depending on the place of birth[25,26]. In French level-3 NICUs, a recent study[27] reported an active care for one third of the babies born at 23 weeks and nearly 90% of those born at 24 weeks, which is well above the rates reported in EPIPAGE 2. Recently, a standardized perinatal management protocol (EXPRIM, EXtrem PRematurity Innovative Management)[28] was proposed for these infants. It includes the routine administration of antenatal steroids independently of active management to avoid loss of opportunity. It requires a collegial obstetric-pediatric prognostic evaluation that is not based only on the gestational age and that considers the parents' opinion, which may be decisive in intermediate situations. Therefore, it could harmonize national practices and help to reduce the differences observed between centers[25,26].

The causes of death are similar to those detailed in EPICure[10], but with only 6% of deaths of neurological origin, whereas this represented 20% in our study. One of the explanations is the high proportion of reorientation of care in our study (60% of deaths), especially in cases of significant brain damage. This is also found in Schindler et al[29], who describe a tendency to redirect care in cases of significant brain damage. However, there are no studies on these infants that describe precisely the measures of limitation of care. It is therefore difficult to compare mortality in centers from countries with different cultures and acceptance of disability.

Improving survival rate in extreme preterm infants could be associated with an increased risk of later suboptimal development, and disabilities. In our study, improvement of survival was not obtained at

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

the expense of increase in neonatal morbidity. Indeed, 57% of infants alive at discharge did not present any severe neonatal morbidity, which was close to the proportion reported (51%) in infants born at 23-25 weeks included in EPIPAGE 2 study[9]. In a Japanese cohort of infants born in 2003-2014, the rates of HIV ≥ grade 3 at 23 weeks (about 17%), 24 weeks (about 16%), and 25 weeks (about 8%) were similar to our findings[12]. The enterocolitis rate was also consistent. On the other hand, the rate of severe ROP was considerably lower in our study (5%) compared to those found in EPICure (2006)[10] (28%), Express (2004–2007)[11] (42%) and Japan (2003-2014)[12] (63%) at 23 to 25 weeks. This may partly be explained by the lower proportion of infants surviving at 23 weeks of gestation in our population, as ROP is a more common complication at this extreme age[30]. On the other hand a recent meta-analysis shows that preterm infants with hyperglycaemia tend to have an increased risk of ROP[31]. In our unit, the treatment of hyperglycaemia is protocolized and systematic, with the early initiation of insulin therapy[32], while other centers decrease glucose infusion, which can lead to caloric deficits and long-term adverse effects on growth and neurological development[33].

The neurological evolution of these infants remains of major concern. We found a similar rate of cerebral palsy than previously by NICHD, i.e. moderate and severe cerebral palsy in 6% and 4% respectively of infants born at 23-25 weeks.[13] Approximately one infant out of ten (13%) had a global development coefficient lower than 85. The Brunet-Lezine test have a good specificity for the detection of suboptimal neurodevelopment[22,23] which can allow the early implementation of rehabilitation[34]. On the other hand, a certain number of children with a global development coefficient between 85 and 100 may suffer from a neurodevelopmental impairment, and therefore require a close follow-up. In contrast, it seems reasonable to think that with a global development coefficient above 100, the follow-up could be lightened for these children (50% of the children who took the test) in favor of intensified follow-up for children with a lower global development coefficient.

We further found that severe BPD was more often associated with moderate or severe NDI at 2 years, which is in agreement with previous studies in very preterm infants[35]. Gallini and al[36] showed that not only infants with severe BPD, but also infants with moderate BPD had a higher risk of global cognitive impairment at 24 months of age. This suggests that infants with BPD, regardless of severity, should receive enhanced neurodevelopmental follow-up.

A strength of current study is the high follow-up rate of 96% at 2 years. Furthermore, neonatal characteristics of infants lost to follow-up, were similar to those included in follow-up. A major limitation is the retrospective monocentric design. Retrospective design could have been associated

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

with a loss of data, but the effect is limited as data were collected prospectively in a common numerised patient's file. Despite the monocentric design, our population was representative of extremely preterm infants born at limit of viability as their characteristics was close to those described in similar other studies, such as birth weight, gender, or number of multiple pregnancies. Practices were quite homogeneous during the relatively short study period. The study population was relatively small, due to a very low rate of prematurity at the limit of viability, but was quite close to the most recent large French cohort EPIPAGE 2[9] (178 and 241 live premature babies under 26GA).

In conclusion, we were able to calculate that survival to discharge was 61%, higher than in previous large cohorts, without increasing neonatal morbidity and survival at 2 years CA without suboptimal neurodevelopment was 53%. This information are essential for the multidisciplinary decision of perinatal care at the limit of viability. Considering local data could help to provide appropriate management to each mother-infant dyad, specifically by providing more active care than when the reference data used are pessimistic about outcomes. Our data suggest that it is possible to improve survival without increasing the risk of suboptimal neurodevelopment. As professionals and parents are interested in the burden of home care after discharge home, long term development and quality of life, further studies should investigate these points.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

References

1. Lincetto O, Banerjee A. World Prematurity Day: improving survival and quality of life for millions of babies born preterm around the world. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(5):L871-L874. doi:10.1152/ajplung.00479.2020

2. Seri I, Evans J. Limits of viability: definition of the gray zone. *J Perinatol*. 2008;28(S1):S4-S8. doi:10.1038/jp.2008.42

3. Guillén Ú, Weiss EM, Munson D, et al. Guidelines for the Management of Extremely Premature Deliveries: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015;136(2):343-350. doi:10.1542/peds.2015-0542

4. Fanczal E, Berecz B, Szijártó A, Gasparics Á, Varga P. The Prognosis of Preterm Infants Born at the Threshold of Viability: Fog Over the Gray Zone - Population-Based Studies of Extremely Preterm Infants. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2020;26:e926947. doi:10.12659/MSM.926947

5. Blanco F, Suresh G, Howard D, Soll RF. Ensuring Accurate Knowledge of Prematurity Outcomes for Prenatal Counseling. *Pediatrics*. 2005;115(4):e478-e487. doi:10.1542/peds.2004-1417

6. Haywood JL, Morse SB, Goldenberg RL, Bronstein J, Nelson KG, Carlo WA. Estimation of Outcome and Restriction of Interventions in Neonates. *Pediatrics*. 1998;102(2):e20-e20. doi:10.1542/peds.102.2.e20

7. Durrmeyer X. La réanimation systématique des 23 – 25 SA ? Pour la réanimation systématique des 23 – 25 SA. *Rev Med Perinatale*. 2017;Vol. 9(1):60-62.

8. Lamau MC, Ruiz E, Merrer J, et al. A new individualized prognostic approach to the management of women at risk of extreme preterm birth in France: Effect on neonatal outcome. *Arch Pédiatrie*. 2021;28(5):366-373. doi:10.1016/j.arcped.2021.04.005

9. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):230. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351

10. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012;345(dec04 3):e7976-e7976. doi:10.1136/bmj.e7976

11. The EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS): Morbidity in extremely preterm infants. *Acta Paediatr*. 2010;99(7):978-992. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01846.x

12. Haga M, Kanai M, Ishiguro A, et al. Changes in in-hospital survival and long-term neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants: A retrospective study of a Japanese tertiary center. *J Pediatr*. Published online December 2022:S0022347622010757. doi:10.1016/j.jpeds.2022.11.024

13. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022;327(3):248. doi:10.1001/jama.2021.23580

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

14. De Proost L, Verweij EJT, Ismaili M'hamdi H, et al. The Edge of Perinatal Viability: Understanding the Dutch Position. *Front Pediatr*. 2021;9:634290. doi:10.3389/fped.2021.634290

15. Perrin T, Pradat P, Larcade J, Masclef-Imbert M, Pastor-Diez B, Picaud JC. Postnatal growth and body composition in extremely low birth weight infants fed with individually adjusted fortified human milk: a cohort study. *Eur J Pediatr*. 2023;182(3):1143-1154. doi:10.1007/s00431-022-04775-3

16. Ehrenkranz RA. Validation of the National Institutes of Health Consensus Definition of Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*. 2005;116(6):1353-1360. doi:10.1542/peds.2005-0249

17. De Vries LS, Eken P, Dubowitz LMS. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res*. 1992;49(1):1-6. doi:10.1016/S0166-4328(05)80189-5

18. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: A study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978;92(4):529-534. doi:10.1016/S0022-3476(78)80282-0

19. Wu C, Petersen RA, VanderVeen DK. RetCam Imaging for Retinopathy of Prematurity Screening. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2006;10(2):107-111. doi:10.1016/j.jaapos.2005.11.019

20. The International Classification of Retinopathy of Prematurity Revisited. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(7):991. doi:10.1001/archopht.123.7.991

21. Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr*. 1987;17(4):219-288. doi:10.1016/0045-9380(87)90031-4

22. Cardoso FGC, Formiga CKMR, Bizinotto T, Tessler RB, Rosa Neto F. Concurrent validity of the Brunet-Lézine scale with the Bayley scale for assessment of the development of preterm infants up to two years. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(2):144-150. doi:10.1590/1984-0462/;2017;35;2;00005

23. Jacquez L, Hatton L. PREMASCOL : étude de corrélation entre test de Brunet-Lezine à 24 mois et scolarité à 5 ans, étude monocentrique chez les prématurés ≤ 32SA+6J. Published online September 15, 2020:45.

24. De Onis M, Habicht J. Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *Am J Clin Nutr*. 1996;64(4):650-658. doi:10.1093/ajcn/64.4.650

25. Diguisto C, Goffinet F, Lorthe E, et al. Providing active antenatal care depends on the place of birth for extremely preterm births: the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(6):F476-F482. doi:10.1136/archdischild-2016-312322

26. Perlbarg J, Ancel PY, Khoshnood B, et al. Delivery room management of extremely preterm infants: the EPIPAGE-2 study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(5):F384-F390. doi:10.1136/archdischild-2015-308728

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

27. Dicky O, Dahan S, Reynaud A, et al. Current attitudes and beliefs toward perinatal care orientation before 25 weeks of gestation: The French perspective in 2020. *Semin Perinatol*. 2022;46(2):151533. doi:10.1016/j.semperi.2021.151533

28. Ancel PY, Breart G, Bruel H, et al. Propositions sur la prise en charge en cas d'extrême prématurité – Le groupe de travail « Extrême Prématurité » pour la SFMP, le CNGOF et la SFN. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2020;48(12):850-857. doi:10.1016/j.gofs.2020.09.021

29. New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection, Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):59. doi:10.1186/s12887-017-0810-3

30. Yau GSK, Lee JWY, Tam VTY, Liu CCL, Wong IYH. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Extremely Preterm Chinese Infants. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(28):e314. doi:10.1097/MD.0000000000000314

31. Lei C, Duan J, Ge G, Zhang M. Association between neonatal hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(12):3433-3442. doi:10.1007/s00431-021-04140-w

32. Thabet F, Bourgeois J, Guy B, Putet G. Continuous insulin infusion in hyperglycaemic very-low-birth-weight infants receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2003;22(6):545-547. doi:10.1016/S0261-5614(03)00056-6

33. Ramel S, Rao R. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants. *NeoReviews*. 2020;21(2):e89-e97. doi:10.1542/neo.21-2-e89

34. Lucas BR, Elliott EJ, Coggan S, et al. Interventions to improve gross motor performance in children with neurodevelopmental disorders: a meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2016;16(1):193. doi:10.1186/s12887-016-0731-6

35. Katz TA, Vliegenthart RJS, Aarnoudse-Moens CSH, et al. Severity of Bronchopulmonary Dysplasia and Neurodevelopmental Outcome at 2 and 5 Years Corrected Age. *J Pediatr*. 2022;243:40-46.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2021.12.018

36. Gallini F, Coppola M, De Rose DU, et al. Neurodevelopmental outcomes in very preterm infants: The role of severity of Bronchopulmonary Dysplasia. *Early Hum Dev*. 2021;152:105275. doi:10.1016/j.earlhumdev.2020.105275

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Table 1. Perinatal characteristics of 294 liveborn infants born between 22 and 25 weeks gestational age.

Table 2. Survival and time of death in 294 infants born between 22 and 25 weeks.

Table 3. Causes of death in 87 extremely premature infants (22-25 weeks) admitted in NICU but who died before discharge, and in 52 infants who died before discharge in a context of decision to suspend life-sustaining treatment.

Table 4. Perinatal characteristics of 265 extremely preterm infants admitted to the NICU: comparison between 178 surviving infants and 87 infants who died in the NICU.

Table 5. Neonatal morbidity in 178 infants born at 23-25 weeks, admitted in NICU and who survived at discharge home. Only one infant born at 22 weeks was admitted in NICU, and died within 24 hours.

Table 6. 2-year survival with or without moderate or severe neuro developmental and respiratory impairment in live-born infants.

Table 7. Outcome at 2 years among 176 infants alive at 2 years

Table 8 : Morbidity in 166 extremely preterm infants with or without moderate to neurodevelopmental impairment at 2 years corrected age, according to severe complications presented in the neonatal period

Table 9: Univariate analysis to identify factors potentially associated with suboptimal cognitive development at 24 months defined as a Brunet-Lezine score below 93, representing the first tertile.

Table 10. Comparison of living children at 2 years of age who did or did not perform the Brunet and Lezine test

Table 11. Survival and morbidity in 178 extremely preterm infants born at limit of viability at croix rousse hospital, and in national and international cohorts.

Figure 1. Flow chart

Figure 2 : Overall survival by year of birth

Figure 3. Box plot according to Z-scores for body weight, crown-heel length and head circumference at birth, 36 week's post-conceptional age, 9 and 24 months corrected age

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Table 1.

Gestational age at birth (weeks)	**22-25**	**22**	**23**	**24**	**25**
	N= 294	**n= 9**	**n= 30**	**n= 108**	**n= 147**
Medically Assisted Procreation, n (%)	60 (20)	5 (56)	6 (20)	25 (23)	34 (23)
Multiple birth, n (%)	99 (34)	8 (89)	12 (40)	38 (35)	41 (28)
Antenatal Corticosteroid, n (%)	248 (84)	0 (0)	16 (53)	96 (89)	136 (93)
Inborn, n (%)	253 (86)	8 (89)	28 (93)	87 (81)	130 (88)
Spontaneous preterm birth, n (%)	189 (64)	7 (78)	17 (57)	77 (71)	88 (60)
Caesarean delivery, n (%)	104 (35)	0 (0)	4 (13)	24 (22)	76 (52)
Male, n (%)	135 (46)	5 (56)	13 (43)	43 (40)	74 (50)
Hypotrophy, n (%)	46 (16)	3 (33)	6 (20)	16 (15)	21 (14)

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Table 2.

Gestational Age, wk	Live Births, n	Deaths in delivery room*, n (%)	Deaths in NICU*, n (%)	Survival to Discharge*, n (%)
22	9	8 (89)	1 (11)	0 (0)
23	30	16 (53)	8 (27)	6 (20)
24	108	3 (3)	49 (45)	56 (52)
25	147	2 (1)	29 (20)	116 (79)
22-25	294	29 (10)	87 (30)	178 (61)

*Related to live births

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Table 3.

	Total	Suspension care
n	87	52
Multi-organ failure, n (%)	34 (39)	22 (42)
Neurological, n (%)	17 (20)	17 (32)
Respiratory, n (%)	15 (17)	6 (12)
Infectious, n (%)	8 (9)	3 (6)
Cardiovascular, n (%)	7 (8)	1 (2)
Digestive, n (%)	6 (7)	3 (6)

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Table 4.

	Survivors N=178	Deaths N=87	P
GA at birth, weeks			1.73
- 22, n (%)	0 (0)	1 (1)	
- 23, n (%)	6 (3)	8 (9)	
- 24, n (%)	56 (31)	49 (56)	
- 25, n (%)	116 (64)	29 (33)	
Birth weight (grams), median [IQR]	710 [640-780]	650 [560-740]	0.004
MAP, n (%)	32 (18)	21 (24)	0.229
Multiple pregnancies, n (%)	49 (27)	34 (39)	0.04
Antenatal steroids, n (%)	168 (94)	73 (84)	0.0053
Inborn, n (%)	156 (88)	68 (78)	0.045
Spontaneous prematurity, n (%)	114 (64)	58 (67)	0.98
Caesarean section, n (%)	74 (42)	25 (29)	0.04
Male, n (%)	73 (41)	48 (55)	0.030
Small for gestational age, n (%)	19 (11)	18 (21)	0.027

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Table 5.

Gestational age at birth, weeks	**23-25**	**23**	**24**	**25**
N	178	6	56	116
Respiratory				
Invasive ventilation, median, days, [IQR]	34 [28-41]	35 [33-37]	35 [29-42]	34 [27-40]
Postnatal steroids, n/N (%)	93/178 (52)	3/6 (50)	31/56 (55)	60/116 (52)
Mild BPD, n/N (%)	76/169 (45)	4/6 (67)	26/54 (46)	46/109 (42)
Moderate BPD, n/N (%)	32/169 (19)	1/6 (17)	14/54 (26)	17/109 (16)
Severe BPD, n/N (%)	47/169 (29)	1/6 (17)	10/54 (20)	36/109 (34)
Hemodynamic				
HSHC during week 1, n/N (%)	19/178 (11)	0	6/56 (11)	13/116 (11)
PDA treated medically, n/N (%)	140/178 (79)	5/6 (83)	50/56 (89)	85/116 (73)
PDA treated surgically, n/N (%)	26/178 (15)	0	10/56 (18)	16/116 (14)
PDA at discharge, n/N (%)	40/177 (22)	2/6 (33)	13/56 (23)	25/116 (22)
Infection				
Late onset sepsis, n/N (%):	115/178 (65)	5/6 (83)	42/56 (75)	68/116 (58)
- Coagulase-negative staphylococcus, n/N (%)	87/115 (76)	5/5 (100)	32/42 (76)	50/68 (74)
- Staphylococcus aureus, n/N (%)	29/115 (25)	0	13/42 (31)	16/68 (23)
- Gram-negative bacilli, n/N (%)	11/115 (10)	0	1/42 (2)	10/68 (15)
Invasive fungal infection, n/N (%):	12/178 (7)	1/6 (17)	6/56 (11)	5/116 (4)
- with fungal blood culture positive, n/N (%)	2/178 (1)	0	1/6 (17)	1/5 (20)
Neurosensory				
IVH, n/N (%)	61/178 (34)	2/6 (33)	22/56 (39)	36/116 (31)
Severe brain lesions n/N (%):	23/178 (13)	1/6 (17)	10/56 (18)	12/116 (10)
- IVH grade 3-4, n/N (%)	21/178 (11,8)	1/6 (17)	9/56 (16)	11/116 (9)
- PVL, n/N (%)	5/178 (2,8)	0 (0)	2/56 (4)	3/116 (3)
ROP (any), n/N (%):	80/176 (45)	4/6 (67)	32/56 (57)	44/114 (39)
- Severe ROP, n/N (%)	9/176 (5,1)	1/6 (17)	4/56 (7)	4/114 (4)
- Treated ROP, n/N (%)	11/176 (6)	2/6 (33)	5/56 (9)	4/114 (4)
Digestive				
Isolated rectal bleeding, n/N (%)	41/178 (23)	3/6 (50)	11/56 (19)	27/116 (23)
Spontaneous perforation, n/N (%)	6/178 (3,3)	0	3/56 (5,3)	3/116 (2,5)

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

NEC stage ≥ 2, n/N (%)	8/178 (4.5)	0	0	8/116 (6.9)
Breastfeeding at discharge (any), n/N (%)	69/172 (40)	1/6 (17)	28/56 (50)	40/110 (36)
Major morbidity**,** n/N (%)	73/171 (43)	3/6 (50)	19/54 (35)	51/111 (46)

Results expressed as number (percentage) and median (IQR25, IQR75). Severe brain lesions, IVH 3 or 4 or PVL; IVH, Intraventricular haemorrhage; PVL, Periventricular leukomalacia; ROP, Retinopathy of prematury; Treated ROP: Bevacizumab or laser therapy; Severe ROP, ROP ≥ stage 3; BPD, bronchopulmonary dysplasia; HSHC, hydrocortisone hemisuccinate: PDA, persistent ductus arteriosus; Major morbidity ≥ one of major complications

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Table 6.

	Discharged home N[a]=178	**23 wk N[a]=6**	**24 wk N[a]=56**	**25 wk N[a]=116**
Survival at 2 years compared to live births n/N (%)	176/294 (60)	6/30 (20)	55/108 (51)	115/147 (78)
- Without severe neuro developmental impairment n/N (%)	158/281 (56)	6/30 (20)	50/106 (47)	102/139 (73)
- Without moderate or severe neuro developmental impairment n/N (%)	150/281 (53)	6/30 (20)	48/106 (45)	96/139 (69)
- Without respiratory impairment n/N (%)	155/291 (53)	6/30 (20)	49/108 (45)	100/145 (69)

a Denominator varies according to the number of missing data for each variable

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Table 7.

	Infants alive at age 2 n= 176	
Neurological		
Corrected age of walking ability, months [IQ]	14	[13-16]
Cerebral palsy, n/N (%)	13/166	(7.8)
- With walking possible, n/N (%)	7/166	(4 .2)
- Without walking possible, n/N (%)	6/166	(3.6)
Language delay, n/N (%)		
- Suspected, n/N (%)	54/148	(36)
- Proven, n/N (%)	8/148	(5.4)
Global development quotient at 24 months,		
->100, n/N (%)	51/101	(50.5)
- 85-99, n/N (%)	34/101	(33.6)
- 70-84, n/N (%)	12/101	(11.8)
-<70, n/N (%)	1/101	(1)
Developmental quotient at 24 months,		
- Motor <85, n/N (%)	11/101	(10.9)
- Coordination <85, n/N (%)	16/101	(15.8)
- Language<85, n/N (%)	33/101	(32.7)
- Sociability<85, n/N (%)	8/101	(7.9)
Visual impairment, n/N (%)	9/129	(6.9)
- Refractive errors, n/N (%)	8/129	(6.2)
- Blindness unilateral, n/N (%)	1/129	(0.7)
- Bilateral blindness, n/N (%)	0/129	(0)
Hearing loss, n/N (%)	6/125	(4.8)
- Moderate/severe = 40 to 80 dB, n/N (%)	3/125	(2.4)
- Profound = > 80 dB, n/N (%)	2/125	(1.6)
- Congenital deafness, n/N (%)	1/125	(0.8)
Respiratory		
Ventilatory support, n/N (%)	19/175	(10.8)

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

- Nasal cannula oxygen therapy, n/N (%)	13/175	(7.4)
- Non-invasive ventilation, n/N (%)	4/175	(2.3)
- Tracheostomy, n/N (%)	2/175	(1.1)
Digestive		
Enteral feeding, % (n/N)	**2/165**	**(1.2)**

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Table 8:

	Moderate or severe impairment of neurosensory development		
	Present N[a]=16	Absent N[a]=150	P value
Neonatal characteristic :			
- GA at birth, mean [IQR]	24,7 [24,3-25,3]	25,1 [24,6-25,7]	1,73
- Birth weight (grams), mean [IQR]	661 [562-740]	707 [640-780]	0,004
Severe brain lesions, n/N (%) :	6/16 (37,5)	16/150 (10,7)	
- IVH grade 3-4, n/N (%)	5/16 (31.3)	15/150 (10)	0,028
- PVL, n/N (%)	2/16 (12.5)	2/150 (1.3)	0,046
Severe BPD, n/N (%)	11/16 (68.8)	34/142 (23.9)	0,0005
NEC stage ≥ 2, n/N (%)	1/16 (6.2)	7/150 (4,7)	0,56
ROP stage ≥ 3, n/N (%)	1/16 (6.2)	7/148 (4,7)	0,57
Major morbidity, n/N (%)	15/16 (93.8)	54/142 (38)	0,00002

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Table 9:

	Brunet Lezine, **Lower third, QD<93**		
	OR	IC 95%	P value
Neonatal characteristic :			
- GA at birth,	1,29	[0,63-2,62]	0,484
- Birth weight	0,99	[0,99-1,00]	0,917
- Hypotrophy	1,14	[0,26-5,09]	0,860
- Inborn	0,71	[0,21-2,43]	0,587
- Male	0,34	[0,15-0,79]	0,013
IVH grade 3-4,	0,79	[0,19-3,27]	0,745
PVL,	3,94	[0,34-45,05]	0,270
Severe BPD,	1,88	[0,73-4,86]	0,189
NEC stage ≥ 2,	1,94	[0,26-14,39]	0,517
ROP stage ≥ 3,	3,94	[0,34-45,05]	0,270
Major morbidity,	2,58	[1,09-6,14]	0,032

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Table 10.

	Brunet Lézine performed N=101	**Brunet Lézine not performed N=77**	**P**
Normal neurological examination at 2 years, n/N (%)	89/99 (90)	53/67 (79)	
Severe bronchopulmonary dysplasia, n/N(%)	24/95 (25)	23/74 (31)	0,40
Necrotizing enterocolitis stage≥2, n/N(%)	4/101 (4)	4/77 (5)	0,73
Intraventricular hemorrhage stage≥3, n/N(%)	10/101 (9,9)	11/77 (14)	0,37
Periventricular leukomalacia, n/N(%)	3/101 (3)	2/77 (2,6)	1
Retinopathy of prematurity stage≥3, n/N(%)	3/101 (3)	6/75 (8)	0,17
Severe neonatal morbidity, n/N (%)	38/96 (39,6)	35/74 (47,3)	0,31

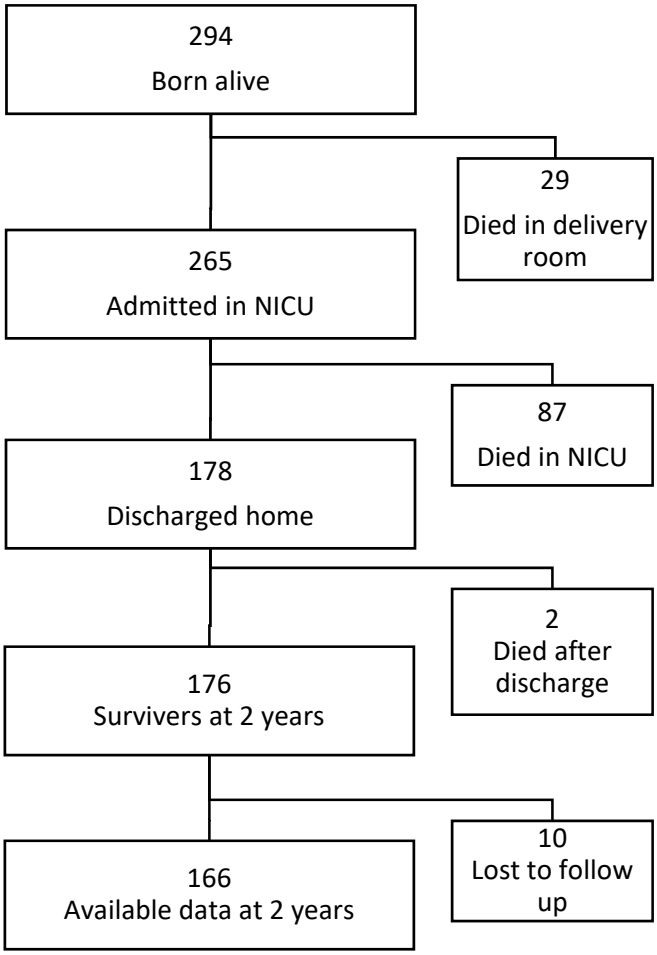
(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Table 11.

	CRX Lyon (Fr)	Epipage2[9] (Fr)	Epicure2[10] (UK)	Express[1][1] (Sweden)	NICHD[13] (USA)	Japan[12]
Survival at discharge or at 1 year,						
Total (22-25 weeks), n (%)	178 (61)	241 (38)	593 (41)	321 (64)	2833 (61)	164 (77)
22 weeks, n (%)	0	0	3 (2)	5 (10)	60 (11)	12 (54)
23 weeks, n (%)	6 (20)	1 (1)	66 (19)	53 (52)	535 (49)	34 (71)
24 weeks, n (%)	56 (52)	58 (31)	178 (40)	96 (67)	972 (70)	49 (77)
25 weeks, n (%)	116 (79)	182 (59)	346 (66)	167 (81)	1266 (79)	69 (87)
Morbidity						
IVH 3 or 4, %	11,8	16	14	13	25	15
PVL, %	2,8	2	-	6	7	3
ROP ≥3, %	5,1	11	28	42	27	64
BPD severe, %	29	30	46	30	45	29
NEC ≥ 2 , %	4,5	6	8	6	12	7
Survival Without Severe Neonatal Morbidity, %	57	51	34	38	-	-

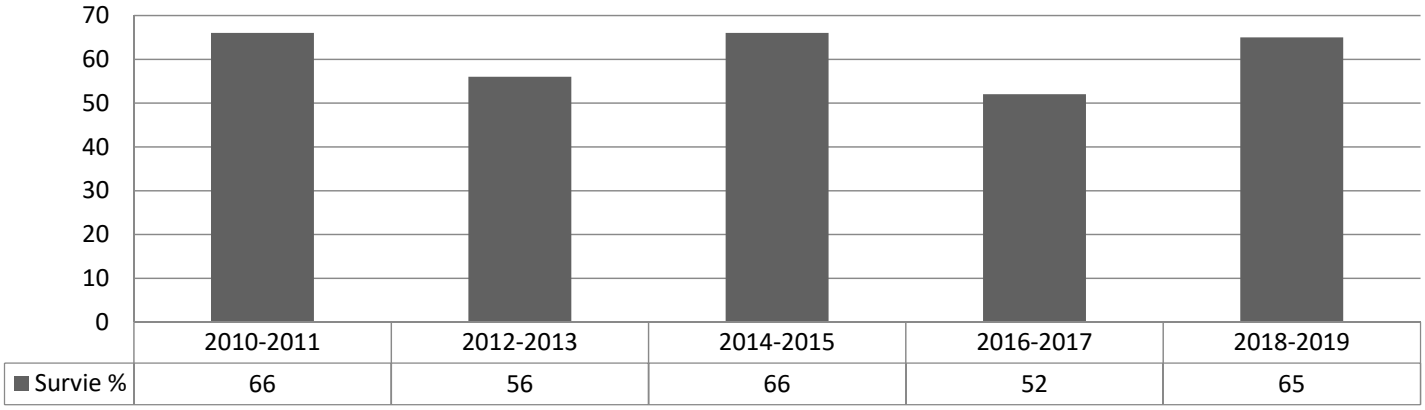
(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Figure 2.



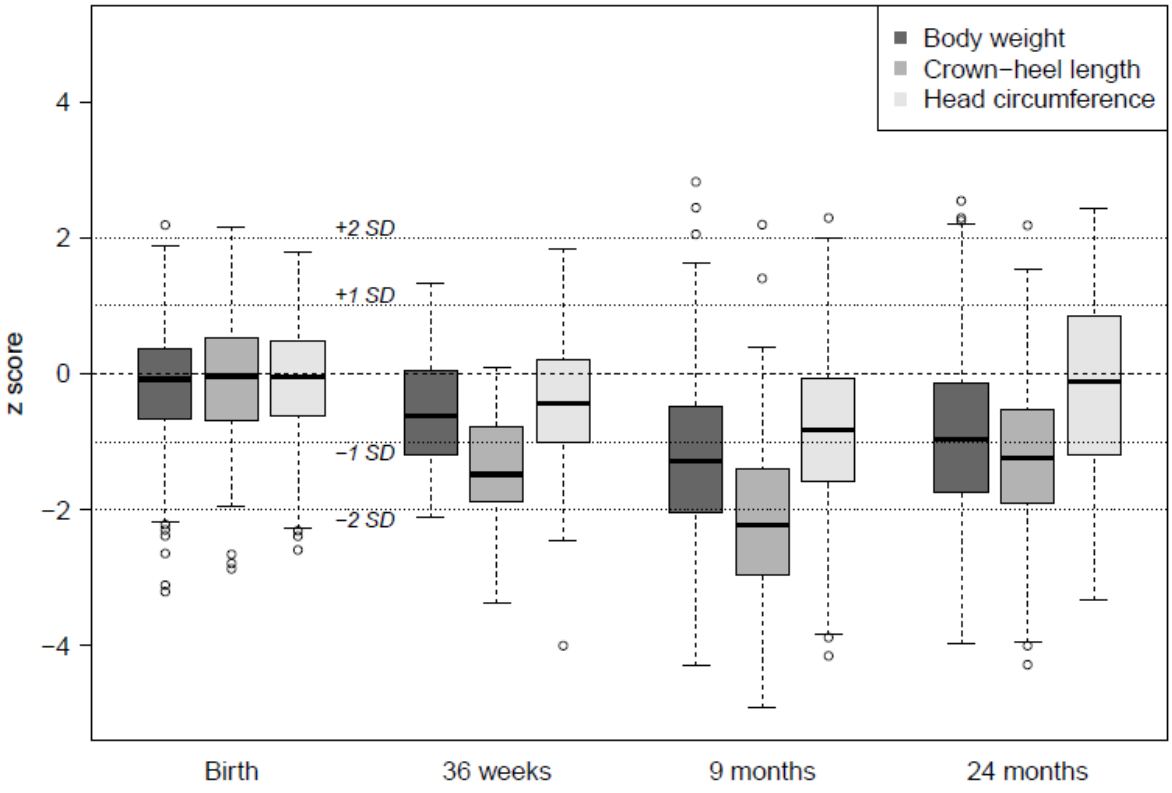
(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Figure 3.



(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Figure 3.



(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Discussion

Dans une population de grands prématurés nés à la limite de la viabilité, le taux de survie pendant la période néonatale est de 61%. Quarante-trois pour cent d'entre eux présentent une morbidité majeure. Le taux de survie à 2 ans d'âge corrigé sans trouble du neuro-développement modéré/sévère est de 53 %.

Dans notre d'étude, le taux de survie était plus élevé que ceux rapportés dans la cohorte nationale EPIPAGE 2[9], similaire à celui d'autres grandes cohortes[10,11,13], et inférieur à celui du Japon[12]. La différence de taux de survie entre notre population et EPIPAGE 2 pourrait être liée à l'amélioration des pratiques de soins périnatals et néonatals dans notre centre au cours de la période d'étude de 10 ans. Cependant, il n'y a pas eu de changement important qui pourrait expliquer à lui seul cette différence. Pendant cette période, le taux de survie est resté stable, ce qui suggère que d'autres facteurs ont pu avoir un impact. Les principaux facteurs sont l'administration anténatale de corticoïdes et le mode d'accouchement, qui sont des marqueurs de la volonté de prendre en charge les nourrissons à la limite de la viabilité de façon active. Ces deux facteurs étaient plus élevés dans notre étude que dans la cohorte nationale. En France, la prise en charge prénatale active à la limite de viabilité varie considérablement selon le lieu de naissance[15,16]. Dans les maternités françaises de niveau 3, une étude récente[17] a rapporté une prise en charge active pour un tiers des bébés nés à 23 semaines et près de 90% de ceux nés à 24 semaines, ce qui est bien supérieur aux taux rapportés dans EPIPAGE 2. Récemment, un protocole normalisé de prise en charge périnatale, EXPRIM (EXtrem PRematurity Innovative Management)[18], a été proposé pour ces nourrissons. Il comprend l'administration systématique de corticoïdes anténatals, indépendamment de la prise en charge active, afin d'éviter toute perte de chance. Elle nécessite une évaluation pronostique obstétrico-pédiatrique collégiale qui ne repose pas uniquement sur l'âge gestationnel et qui prend en compte l'avis des parents, qui peut être décisif dans les situations intermédiaires. Elle pourrait donc harmoniser les pratiques nationales et contribuer à réduire les différences observées entre les maternités[15,16].

Les causes de décès sont similaires à celles détaillées dans EPICure[10], mais avec seulement 6% de décès d'origine neurologique, alors qu'ils représentent 20% dans notre étude. Une des explications est la proportion élevée de réorientation des soins dans notre étude (60% des décès), surtout en cas de lésions cérébrales importantes. Ceci est également retrouvé par Schindler et al[19] qui décrivent une tendance à la réorientation des soins en cas de lésions cérébrales importantes. Cependant, il n'existe pas d'études sur ces nourrissons qui décrivent précisément les mesures de limitation des soins. Il est

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

donc difficile de comparer la mortalité dans des centres de pays dont la culture et l'acceptation du handicap sont différentes.

L'amélioration du taux de survie chez les grands prématurés pourrait être associée à un risque accru de trouble du développement et de handicaps. Dans notre étude, l'amélioration de la survie n'a pas été obtenue au prix d'une augmentation de la morbidité. En effet, 57 % des nourrissons vivants à la sortie de l'hôpital ne présentaient aucune morbidité néonatale grave, comme c'était le cas pour 51 % des nourrissons nés entre 23 et 25 semaines inclus dans l'étude EPIPAGE 2[9]. Dans une cohorte japonaise (2003-2014)[12], les taux d'HIV≥3 à 23 semaines (environ 17 %), 24 semaines (environ 16 %) et 25 semaines (environ 8 %) étaient similaires à nos résultats. Le taux d'entérocolite était également cohérent. D'autre part, le taux de ROP sévère était considérablement plus faible dans notre étude (5 %) que dans les études EPICure (2006)[10] (28 %), Express (2004-2007)[11] (42 %) et au Japon (2003-2014)[12] (63 %) entre 23 et 25 semaines. Cela peut s'expliquer en partie par la proportion plus faible de nourrissons survivant à 23 semaines de gestation dans notre étude, car la ROP est une complication plus fréquente à cet âge extrême[20]. D'autre part, une méta-analyse récente[21] montre que les prématurés souffrant d'hyperglycémie ont tendance à présenter un risque accru de ROP. Dans notre unité, le traitement de l'hyperglycémie est protocolisé et systématique, avec l'initiation précoce d'une insulinothérapie[22], alors que d'autres centres diminuent la perfusion de glucose, ce qui peut entraîner des déficits caloriques et des effets néfastes à long terme sur la croissance et le développement neurologique[23].

L'évolution neurologique de ces nourrissons reste une préoccupation majeure. Nous avons constaté un taux de paralysie cérébrale similaire à celui rapporté aux États-Unis[13]. Leur rapport fait état d'un taux de paralysie cérébrale modérée de 6 % et d'un taux de paralysie cérébrale sévère de 4 % entre 23 et 25 semaines, ce qui correspond à notre étude. Sur les 57 % de nourrissons qui ont passé le test de Brunet-Lezine, 13 % avaient un coefficient de développement global inférieur à 85. Le test de Brunet-Lezine semble avoir une bonne spécificité pour la détection des troubles neurodéveloppementaux[24,25] (coefficient de développement global inférieur à 85), ce qui permettrait la mise en œuvre précoce d'une rééducation. D'autre part, un certain nombre d'enfants dont le coefficient de développement global est compris entre 85 et 100 peuvent souffrir d'un trouble du développement neurologique et nécessitent donc un suivi attentif. En revanche, il semble raisonnable de penser qu'avec un coefficient de développement global supérieur à 100, le suivi pourrait être allégé pour ces enfants (50 % des enfants ayant passé le test) au profit d'un suivi intensifié pour les enfants ayant un coefficient de développement global inférieur.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Nous avons également constaté que la DBP sévère était plus souvent associée à un trouble du neuro-développement modéré ou sévère à l'âge de 2 ans. Gallini et al[26] ont montré que non seulement les nourrissons atteints de DBP sévère, mais aussi les nourrissons atteints de DBP modérée présentaient un risque plus élevé de déficience cognitive globale à l'âge de 24 mois. Cela suggère que les nourrissons atteints de DBP, quelle que soit leur gravité, devraient faire l'objet d'un suivi neurodéveloppemental intensifié.

L'un des points forts de l'étude est le faible taux de perdus de vue (6 % à 2 ans). Parmi les perdus de vue, nous ne détectons aucune variation dans les caractéristiques néonatales.

Des limites peuvent être trouvées dans cette étude. En effet, il s'agit d'une cohorte rétrospective monocentrique. Cependant, les dossiers ont été conservés de manière prospective et la nature monocentrique, sans changement de protocole, assure l'homogénéité des pratiques sur les 10 années de l'étude. Cela donne une bonne représentation des pratiques locales. De plus, malgré la conception monocentrique, la population étudiée était similaire à celle décrite dans d'autres études sur les prématurés extrêmes, comme le poids de naissance, le sexe ou le nombre de grossesses multiples. Nous avons utilisé des définitions communes de la morbidité, ce qui facilite la comparaison. La taille de la population reste faible, en raison d'un taux très bas de prématurité aux limites de la viabilité (moins de 0,4 % des naissances concernent des nourrissons de moins de 28AG)[27]. Néanmoins, le nombre d'enfants est assez proche de la dernière grande cohorte française EPIPAGE 2 (178 et 241 prématurés de moins de 26 SA vivants à la sortie d'hospitalisation).

Toutes ces informations sont donc essentielles pour la prise en charge de ces grands prématurés, nés à la limite de la viabilité. Elles montrent qu'il ne faut pas se limiter à des cohortes nationales, au risque de laisser mourir des enfants qui auraient pu être sauvés, sans aggraver leur handicap. Par ailleurs, lors de discussions anténatales, outre la survie et le développement neurologique, les familles s'intéressent à la qualité de vie de leur futur enfant. Des investigations complémentaires sont donc nécessaires pour évaluer dans l'enfance la charge des soins à domicile, le nombre de ré-hospitalisations ou le temps consacré à la kinésithérapie et autres rééducations. Ainsi, l'évaluation à 2 ans d'âge corrigé n'est qu'un premier aperçu des conséquences sur l'ensemble de la vie ; il est essentiel de poursuivre l'évaluation et le soutien adapté à l'âge scolaire et après.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Conclusion

Le taux de survie jusqu'à la sortie de l'hôpital était de 61 %, et 57 % d'entre eux ne présentaient pas de morbidité majeure. La survie à l'âge corrigé de 2 ans sans trouble neuro-développemental modéré/sévère était de 53%.

La morbidité et la mortalité néonatales des enfants nés avant 25 semaines à l'hôpital de la Croix-Rousse sont différentes de celles rapportées dans la cohorte nationale récente. Il est donc essentiel de prendre en compte ces données locales dans les discussions obstétrico-pédiatriques et parentales concernant la prise en charge à proposer à ces âges gestationnels extrêmes.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Faculté de Médecine Lyon Est

BUREAU DU 3ème CYCLE de DES de Médecine Générale
& THESES DE MEDECINE (TOUTES SPECIALITES)
Bâtiment Rockefeller – 1er étage – 04 26 68 82 06 - marie.rouyer@univ-lyon1.fr

DOSSIER DE SOUTENANCE DE THESE DE MEDECINE

Nom, prénom du candidat : ABELLO Héloïse
☐ Interne Médecine générale
(cocher la case correspondante)

N° d'étudiant :p1930093
X Interne Autres spécialités-
Pédiatrie *(indiquer quelle spécialité)*

Titre de la thèse : PRELIVIA : prématurité à la limite de la viabilité, étude monocentrique rétrospective de cohorte à l'Hôpital de la Croix Rousse
Président de thèse (nom, prénom et UFR) : PICAUD Jean-Charles

LUTTE CONTRE LE PLAGIAT : DECLARATION SUR L'HONNEUR

- Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 & suivants du Code de la Propriété Intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la Loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,
- Ayant été avisé(e) que le Président de l'Université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,
- Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'Université,

J'atteste sur l'honneur ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existant(e)s, à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète. »

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète.

Signature de la (du) candidat(e)

Héloïse ABELLO

1

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Faculté de Médecine Lyon Est

THÈSE N° 098/2023.

DOSSIER DE SOUTENANCE DE THESE DE MEDECINE

DATE : 28/06/2023 HEURE DE LA THÈSE : 18H
LIEU & SALLE DE SOUTENANCE : THÈSE LYON EST, SALLE DU CONSEIL ROCKEFELLER

Nom, prénom du candidat : ABELLO Héloïse
Adresse : 94 rue mercière 69002 LYON ☎ 0698199256 Email : heloise.abello@u-psud.fr

☐ Interne Médecine générale (DES) *(cocher la case correspondante)*
X Interne Autres spécialités - Pédiatrie *(indiquer quelle spécialité)*

Email du Conseil de l'Ordre où vous allez vous inscrire : cd.69@ordre.medecin.fr

Titre de la thèse : PRELIVIA : prématurité à la limite de la viabilité, étude monocentrique rétrospective de cohorte à l'Hôpital de la Croix Rousse

PRESIDENT ET MEMBRES DU JURY

Nom, prénom & titre	Fonction exercée et lieu d'exercice
Président :	*UFR de médecine/UCBL1 :*
Professeur PICAUD Jean-Charle	Réanimation néonatale de la Croix Rousse.
Membres assesseurs :	*UFR/ Ucbl1 et/ ou activité & lieu d'exercice*
3 Professeur BUTIN Marine	Réanimation néonatale à l'HFME
1 Professeur HUISSOUD Cyril	Gynéco-obstétrique à l'HFME
2 Professeur VUILLEROT Carole	ESCALE
4 Docteur VINCENT Marine	Réanimation néonatale de la Croix Rousse.

Directeur de Thèse : Pr PICAUD

VU: Président de la thèse
(Nom et signature)

Signature du candidat :

VU :
Pour Le Président de l'Université
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est

Pr Gilles ROD[illegible]
Professeur Gilles RODDE

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Faculté de Médecine Lyon Est

DOSSIER DE SOUTENANCE DE THESE DE MEDECINE

DATE : 28/06/2023 HEURE DE LA THÈSE : 18H
LIEU & SALLE DE SOUTENANCE : THÈSE LYON EST, SALLE DU CONSEIL ROCKEFELLER

Nom, prénom du candidat : ABELLO Héloïse

Titre de la thèse : PRELIVIA : prématurité à la limite de la viabilité, étude monocentrique rétrospective de cohorte à l'Hôpital de la Croix Rousse

Document à remplir par le Président de la thèse, Professeur à l'Université Claude Bernard – Lyon 1

1) Le Président s'engage à prendre la responsabilité du suivi de la thèse pour en assurer la qualité,
2) Le Président établit un court rapport confirmant que le travail effectué correspond bien à celui attendu pour une thèse de Doctorat en Médecine.
3) **Les soutenances doivent débuter au plus tard à 18 heures**

Rapport du Président de la thèse

Héloïse ABELLO a réalisé un travail visant à analyser le pronostic vital et neurosensoriel d'une cohorte d'enfants extrêmement prématurés (<26 SA), nés à la limite de la viabilité. Les données concernant ces enfants sont assez rares car jusqu'à récemment, beaucoup d'équipes n'entreprenaient pas de démarche très active pour prendre en charge des enfants aussi immatures. Les données d'autres pays ont montré que c'était possible, avec un bon espoir de survie de bonne qualité. La seule grande étude épidémiologique française réalisée en 2011 montrait une mortalité élevée, supérieure aux chiffres internationaux. La collection et l'analyse des données effectuées dans ce travail permettent de mieux connaitre le devenir de ces enfants à la fois en période néonatale et à 2 ans. Ces résultats permettront de mieux informer les parents ainsi que les professionnels, qui en ont besoin lors des discussions concernant la prise en charge à ces âges gestationnels très faibles. Ce travail contribuera donc à améliorer les conditions de prise en charge des ces patients.

Le travail effectué par Héloïse ABELLO correspond bien à celui attendu pour une thèse de Doctorat en Médecine.

Lyon, le 16 mai 2023
Le Président de la thèse,
Nom, Prénom du Président et Cachet du service
PICAUD Jean-Charles
Signature

Professeur Jean-Charles PICAUD
Service de Réanimation Néonatale et Néonatologie
Hôpital de la Croix-Rousse
103, Grande Rue de la Croix-Rousse
69317 LYON CEDEX 04

3

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Faculté de Médecine Lyon Est

Nom, prénom du candidat : Abello Héloïse

CONCLUSIONS

La prise en charge périnatale à la limite de la viabilité pose des problèmes éthiques et décisionnels aux équipes soignantes. Ces décisions, ainsi que les informations données aux familles, sont basées sur les résultats évalués dans de grandes cohortes nationales ou internationales. Cependant, les résultats locaux peuvent différer de ceux des grandes cohortes multicentriques reflétant des pratiques différentes. Nous avons cherché à décrire les résultats néonataux et à 2 ans d'âge corrigé chez les grands prématurés à la limite de la viabilité, afin d'évaluer l'ampleur de la différence avec les données nationales et internationales.

Une étude de cohorte rétrospective a été menée chez tous les nourrissons nés entre 22 et 25 semaines et admis dans une seule unité néonatale tertiaire entre janvier 2010 et décembre 2019. Nous avons analysé la mortalité néonatale, la morbidité et la survie sans morbidité sévère. A 2 ans d'âge corrigé, nous avons évalué le taux de survie sans déficit neurodéveloppemental et sensoriel modéré à sévère. Les données ont été comparées à celles rapportées dans les études épidémiologiques contemporaines dans cette population.

Parmi les 294 nouveau-nés inclus, 29 sont décédés en salle de naissance et 265 ont été admis en néonatalogie. La plupart des enfants (178/294, 61%) ont survécu jusqu'à la sortie de l'hôpital, mais il y avait une grande différence en fonction de l'âge gestationnel de naissance : 0%, 20%, 52% et 79% respectivement à 22, 23, 24 et 25 semaines. La survie globale sans morbidité majeure était de 57%. Elle était plus élevée que celle observée dans la cohorte nationale (étude EPIPAGE 2), mais proche des cohortes internationales. La survie à 2 ans sans trouble neurodéveloppemental modéré/sévère était de 53%.

Cette étude suggère une augmentation de la survie entre 22 et 25 semaines d'aménorrhées par rapport à la cohorte nationale récente, sans augmentation des morbidités sévères. Ces résultats suggèrent que les données locales doivent être prises en compte dans la décision éthique d'initier ou non un traitement potentiellement salvateur chez les nourrissons nés à la limite de viabilité.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature

Picaud Jc.

Professeur Jean-Charles PICAUD
Service de réanimation néonatale et néonatologie
Hôpital de la Croix-Rousse
103, Grande Rue de la Croix-Rousse
69317 LYON CEDEX 04

Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de la Faculté de Médecine Lyon Est

FACULTÉ DE MÉDECINE LYON EST

Professeur Gilles RODDE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 22 MAI 2023

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

Références

1. Lincetto O, Banerjee A. World Prematurity Day: improving survival and quality of life for millions of babies born preterm around the world. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2020;319(5):L871-L874. doi:10.1152/ajplung.00479.2020

2. Seri I, Evans J. Limits of viability: definition of the gray zone. *J Perinatol*. 2008;28(S1):S4-S8. doi:10.1038/jp.2008.42

3. Guillén Ú, Weiss EM, Munson D, et al. Guidelines for the Management of Extremely Premature Deliveries: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2015;136(2):343-350. doi:10.1542/peds.2015-0542

4. Fanczal E, Berecz B, Szijártó A, Gasparics Á, Varga P. The Prognosis of Preterm Infants Born at the Threshold of Viability: Fog Over the Gray Zone - Population-Based Studies of Extremely Preterm Infants. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2020;26:e926947. doi:10.12659/MSM.926947

5. Blanco F, Suresh G, Howard D, Soll RF. Ensuring Accurate Knowledge of Prematurity Outcomes for Prenatal Counseling. *Pediatrics*. 2005;115(4):e478-e487. doi:10.1542/peds.2004-1417

6. Haywood JL, Morse SB, Goldenberg RL, Bronstein J, Nelson KG, Carlo WA. Estimation of Outcome and Restriction of Interventions in Neonates. *Pediatrics*. 1998;102(2):e20-e20. doi:10.1542/peds.102.2.e20

7. Durrmeyer X. La réanimation systématique des 23 – 25 SA ? Pour la réanimation systématique des 23 – 25 SA. *Rev Med Perinatale*. 2017;Vol. 9(1):60-62.

8. Lamau MC, Ruiz E, Merrer J, et al. A new individualized prognostic approach to the management of women at risk of extreme preterm birth in France: Effect on neonatal outcome. *Arch Pédiatrie*. 2021;28(5):366-373. doi:10.1016/j.arcped.2021.04.005

9. Ancel PY, Goffinet F, Kuhn P, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):230. doi:10.1001/jamapediatrics.2014.3351

10. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ*. 2012;345(dec04 3):e7976-e7976. doi:10.1136/bmj.e7976

11. The EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS): Morbidity in extremely preterm infants. *Acta Paediatr*. 2010;99(7):978-992. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01846.x

12. Haga M, Kanai M, Ishiguro A, et al. Changes in in-hospital survival and long-term neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants: A retrospective study of a Japanese tertiary center. *J Pediatr*. Published online December 2022:S0022347622010757. doi:10.1016/j.jpeds.2022.11.024

13. Bell EF, Hintz SR, Hansen NI, et al. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013-2018. *JAMA*. 2022;327(3):248. doi:10.1001/jama.2021.23580

14. De Proost L, Verweij EJT, Ismaili M'hamdi H, et al. The Edge of Perinatal Viability: Understanding the Dutch Position. *Front Pediatr*. 2021;9:634290. doi:10.3389/fped.2021.634290

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

15. Diguisto C, Goffinet F, Lorthe E, et al. Providing active antenatal care depends on the place of birth for extremely preterm births: the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2017;102(6):F476-F482. doi:10.1136/archdischild-2016-312322

16. Perlbarg J, Ancel PY, Khoshnood B, et al. Delivery room management of extremely preterm infants: the EPIPAGE-2 study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2016;101(5):F384-F390. doi:10.1136/archdischild-2015-308728

17. Dicky O, Dahan S, Reynaud A, et al. Current attitudes and beliefs toward perinatal care orientation before 25 weeks of gestation: The French perspective in 2020. *Semin Perinatol*. 2022;46(2):151533. doi:10.1016/j.semperi.2021.151533

18. Ancel PY, Breart G, Bruel H, et al. Propositions sur la prise en charge en cas d'extrême prématurité – Le groupe de travail « Extrême Prématurité » pour la SFMP, le CNGOF et la SFN. *Gynécologie Obstétrique Fertil Sénologie*. 2020;48(12):850-857. doi:10.1016/j.gofs.2020.09.021

19. New South Wales and Australian Capital Territory Neonatal Intensive Care Units' Data Collection, Schindler T, Koller-Smith L, Lui K, Bajuk B, Bolisetty S. Causes of death in very preterm infants cared for in neonatal intensive care units: a population-based retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2017;17(1):59. doi:10.1186/s12887-017-0810-3

20. Yau GSK, Lee JWY, Tam VTY, Liu CCL, Wong IYH. Risk Factors for Retinopathy of Prematurity in Extremely Preterm Chinese Infants. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(28):e314. doi:10.1097/MD.0000000000000314

21. Lei C, Duan J, Ge G, Zhang M. Association between neonatal hyperglycemia and retinopathy of prematurity: a meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(12):3433-3442. doi:10.1007/s00431-021-04140-w

22. Thabet F, Bourgeois J, Guy B, Putet G. Continuous insulin infusion in hyperglycaemic very-low-birth-weight infants receiving parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2003;22(6):545-547. doi:10.1016/S0261-5614(03)00056-6

23. Ramel S, Rao R. Hyperglycemia in Extremely Preterm Infants. *NeoReviews*. 2020;21(2):e89-e97. doi:10.1542/neo.21-2-e89

24. Cardoso FGC, Formiga CKMR, Bizinotto T, Tessler RB, Rosa Neto F. Concurrent validity of the Brunet-Lézine scale with the Bayley scale for assessment of the development of preterm infants up to two years. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(2):144-150. doi:10.1590/1984-0462/;2017;35;2;00005

25. Jacquez L, Hatton L. PREMASCOL : étude de corrélation entre test de Brunet-Lezine à 24 mois et scolarité à 5 ans, étude monocentrique chez les prématurés ≤ 32SA+6J. Published online September 15, 2020:45.

26. Gallini F, Coppola M, De Rose DU, et al. Neurodevelopmental outcomes in very preterm infants: The role of severity of Bronchopulmonary Dysplasia. *Early Hum Dev*. 2021;152:105275. doi:10.1016/j.earlhumdev.2020.105275

27. INSERM, DREES. *Enquête Nationale Périnatale Rapport 2016*.; 2017.

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO

ABELLO Héloïse

PRELIVIA : prématurité à la limite de la viabilité, étude monocentrique rétrospective de cohorte à l'Hôpital de la Croix Rousse.

Outcomes at the limit of viability: Local data should considered in decision-making processes and informing parents

Thèse de Médecine - Pédiatrie : Lyon 2023 ; n°98

Résumé

La prise en charge périnatale à la limite de la viabilité pose des problèmes éthiques et décisionnels aux équipes soignantes. Ces décisions, ainsi que les informations données aux familles, sont basées sur la connaissance du pronostic tel qu'il est évalué par les études épidémiologiques nationales et internationales. Cependant, ces données peuvent différer significativement de celles du centre dans lequel chaque enfant est pris en charge. L'objectif de cette étude est de décrire la morbidité, la mortalité et le devenir à deux ans des enfants extrêmement prématurés nés dans une unité de soins intensifs néonatals de niveau III, afin d'évaluer l'ampleur de la différence avec les données nationales et internationales. Une étude de cohorte rétrospective a été menée sur tous les nourrissons nés entre 22 et 25 SA et soignés dans une unité de soins intensifs néonatals de niveau III entre janvier 2010 et décembre 2019. Nous avons analysé la mortalité, la morbidité et la survie sans morbidité sévère (hémorragie intraventriculaire de stade≥3, leucomalacie périventriculaire, rétinopathie de stade≥3, dysplasie broncho-pulmonaire sévère, entérocolite nécrosante de grade≥2). Le taux de survie à 2 ans sans troubles neurodéveloppementaux modérés à sévères a été évalué (paralysie cérébrale, perte auditive >40 à 80 dB, cécité). Parmi les 294 nouveau-nés inclus, 29 sont décédés dans la salle de naissance et 265 ont été admis à l'unité de soins intensifs néonatals, parmi lesquels 61 % ont survécu jusqu'à leur sortie de l'hôpital : 0 % à 22 semaines, 20 % à 23 semaines, 52 % à 24 semaines et 79 % à 25 semaines. La survie était plus élevée que celle observée dans l'étude EPIPAGE 2 et proche de l'étude EPICURE 2, NICHD et EXPRESS. La survie sans morbidité sévère était de 57 %, ce qui était cohérent avec d'autres études. La survie à 2 ans sans trouble neurodéveloppemental modéré/sévère était de 57 %. Cette étude suggère une augmentation de la survie entre 22 et 25 SA par rapport à la récente cohorte nationale, sans augmentation des morbidités sévères. Ces résultats suggèrent que les données locales doivent être prises en compte dans la décision éthique d'initier ou non une réanimation chez les prématurés nés à la limite de la viabilité.

Abstract

Perinatal care at the limit of viability raises ethical and decision-making problems for healthcare teams. These decisions, as well as information given to families, are based on the knowledge of the prognosis as evaluated by the national and international epidemiological studies. However, these data may differ significantly from those of the perinatology centre in which each infant is cared for. The aim of this study is to describe morbidity, mortality and 2-year outcome of extremely premature infants born in a level III Neonatal Intensive Care Unit (NICU) in order to assess the magnitude of the difference with national and international data. A retrospective cohort study was conducted in all infants born between 22 and 25 week's gestation (wk) and cared in a level III NICU between January 2010 and December 2019. We analysed mortality, morbidity, survival without severe morbidity (intraventricular haemorrhage stage≥3, periventricular leukomalacia, retinopathy stage≥3, severe bronchopulmonary dysplasia, necrotising enterocolitis grade≥2). The 2-year survival rate without moderate to severe neurodevelopmental was assessed (cerebral palsy, hearing loss >40 to 80 dB, blindness). Data were compared to those reported in the contemporary epidemiological studies in this population. Amongst 294 new-borns included, 29 died in the birth room and 265 were admitted to NICU amongst which 61% survived to discharge: 0% of 22 wk, 20% of 23 wk, 52% of 24 wk and 79% of 25 wk. Survival was higher than that observed in EPIPAGE 2. It was close to EPICURE 2, NICHD and EXPRESS study. Survival without severe morbidity was 57%, which was consistent with other studies. Survival at 2 years without moderate/severe neurodevelopmental impairment was 57%. This study suggests an increase in survival from 22 to 25 week's gestation in comparison to the recent national cohort, with no increase in severe morbidities. These results suggest that local data should be taken into account in the ethical decision to initiate or withhold potentially lifesaving treatment in infants who are born near the limit of viability.

Mots clés : Prématurité extrême, Survie, Devenir neurologique

Jury :
Président : Monsieur le Professeur PICAUD Jean-Charles
Membres : Monsieur le Professeur HUISSOUD Cyril
Madame le Professeur VUILLEROT Carole
Madame le Professeur BUTIN Marine
Madame le Docteur VINCENT Marine

Date de soutenance : 28 juin 2023

(CC BY-NC-ND 2.0) ABELLO