

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement

le 12 avril 2016 à Poitiers

par **Mme Cécile BRICAULT**

née le 27 juin 1986 au Havre

**Développement à 2 ans des enfants nés prématurément dans un contexte de Rupture
Prématurée des membranes précoce (avant 24SA) et prolongée (>5jours)
En Poitou Charentes, entre le 01/01/2005 et le 31/12/2012.**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Fabrice PIERRE

Membres : Monsieur le Professeur Guillaume LEVARD
Monsieur le Professeur Frédéric MILLOT
Monsieur le Docteur Khaled HUSSEINI
Madame le Docteur Martine MARECHAUD

Directeur de thèse : Madame le Docteur Emmanuelle DESCOMBES- BARROSO

Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement

le 12 avril 2016 à Poitiers

par **Mme Cécile BRICAULT**

née le 27 juin 1986 au Havre

**Développement à 2 ans des enfants nés prématurément dans un contexte de Rupture
Prématurée des membranes précoce (avant 24SA) et prolongée (>5jours)
En Poitou Charentes, entre le 01/01/2005 et le 31/12/2012.**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur Fabrice PIERRE

Membres : Monsieur le Professeur Guillaume LEVARD
Monsieur le Professeur Frédéric MILLOT
Monsieur le Docteur Khaled HUSSEINI
Madame le Docteur Martine MARECHAUD

Directeur de thèse : Madame le Docteur Emmanuelle DESCOMBES- BARROSO



Le Doyen,

Année universitaire 2015 - 2016

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2016)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (jusqu'au 31/10/2015)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (surnombre jusqu'en 08/2018)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, oncologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maitres de Conférences associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maitres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

Monsieur le Professeur PIERRE

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de présider ma thèse et de me faire profiter de votre expérience scientifique.

Monsieur le Professeur LEVARD

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury et de juger mon travail.

Monsieur le Professeur MILLOT

Je suis sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à ce jury et de juger mon travail.

Madame le Docteur DESCOMBES-BARROSO,

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur d'être ma directrice de thèse, de m'avoir guidée et soutenue avec patience et disponibilité dans cette tâche.

Monsieur le Docteur HUSSEINI

Je te remercie pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail. Pour m'avoir fait découvrir et aimer la néonatalogie.

Madame le Docteur MARECHAUD

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury et de juger mon travail.

Madame le Docteur PINTO-CARDOSO,

Je vous remercie de m'avoir aidé à réaliser les statistiques de cette étude.

A tous les enseignants et praticiens, médicaux et para médicaux que j'ai rencontré à Niort, Angoulême, Poitiers et Rouen et qui m'ont permis d'apprendre et de m'épanouir en pédiatrie.

A *Renaud*, à mes côtés depuis toutes ces années, depuis mon inscription à la faculté de médecine de Rouen, pour m'avoir suivie et soutenue dans cette grande aventure, pour en avoir partagé les meilleurs moments autant que les plus difficiles, toujours, mon phare... mais aussi celui qui a toujours réussi à récupérer mes données de thèse, mémoires et cie quand les ordinateurs plantaient...

A notre nouvelle grande aventure, notre petit bonhomme, *Arthur*, qui a changé notre vie.

A *mes parents*, pour m'avoir permis d'aller au bout de ce projet et de tant d'autres, pour avoir toujours su trouver les mots justes face aux doutes et aux difficultés, pour m'avoir permis de devenir la personne que je suis aujourd'hui.

A *ma sœur Mathilde*, pour m'avoir aidé à rédiger ces remerciements, pour n'avoir jamais douté de moi et me le rappeler dès que l'occasion se présente, souvent sur le ton du sarcasme, pour avoir parcouru plus de 7000 km pour assister à ce moment, et qui même au bout du monde compte plus que tout et comptera toujours..

A *Emmeline et Guillaume*, mon beau-frère et ma belle-sœur mais avant tout des amis, pour les heures passées à refaire le monde jusqu'au petit matin et les squats à répétition.

A *Axelle et Julien*, mon beau-frère et ma belle-sœur, pour les bonbons en périodes de révisions, le coup de fil la veille du 1er jour de l'internat, les vacances et les projets d'avenir, pour toutes ces petites attentions qui font les grandes et belles aventures.

A *Romane, Thomas, Axel et Lucas* mes neveux et nièce, pour leur insouciance et leurs sourires, continuez de grandir et de nous faire grandir avec vous.

A *Charlotte*, pour nos six années de vie commune, les litres de thé partagés, et sa présence malgré les kilomètres et les années, mon "ppp", les initiés savent.

A *Anne-So et Lucie*, pour avoir réussi à me faire croire que l'internat c'était le monde des bisounours !

A *mes co-internes*, pour avoir partagé mes gardes et ma vie poitevine pendant quatre ans, mention spéciale à Emilie, Clara, Marine, Karine, Aurélie, Manon, Chrystelle et Manu.

A tous, pour tout, merci.

Sommaire

Remerciements	v
Sommaire	1
Index des tableaux	3
Index des annexes.....	3
Liste des abréviations	4
1 Introduction.....	5
2 Généralités	6
3 Méthode	9
3.1 Type d'étude	9
3.2 Objectif de l'étude.....	9
3.2.1 Objectif principal :	9
3.2.2 Objectifs secondaires:	9
3.3 Population étudiée	9
3.3.1 Population cas	9
3.3.2 Populations témoins	10
3.3.3 Appariement	10
3.3.4 Base de données	10
3.3.5 Variables recueillies	11
3.4 Statistiques.....	13
4 Résultats.....	15
4.1 Recueil des données.....	15
4.2 Description des populations.....	16
4.3 Période néonatale initiale et hospitalisation	17
4.3.1 Période néonatale immédiate et mortalité	17
4.3.2 Complications durant l'hospitalisation.....	19

4.4	Devenir à 2 ans	23
4.4.1	Devenir à 2 ans des enfants nés dans un contexte de rupture prématurée des membranes précoce et prolongée	23
4.4.2	Comparaison du devenir à 2 ans des différentes populations étudiées	24
5	Discussion	27
5.1	Synthèse des résultats	27
5.2	Comparaison avec la littérature	28
5.3	Limites de l'étude	30
5.4	Perspectives	31
6	Conclusion	32
	Bibliographie	33
	Annexes	37
	Résumé et mots clés	39
	Serment d'Hippocrate	40

Index des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques de la grossesse et de l'accouchement	17
Tableau 2 : Période néonatale immédiate et mortalité	19
Tableau 3: Complications respiratoires	20
Tableau 4 : Complications infectieuses et cardio-vasculaires	21
Tableau 5: Complications digestives et orthopédiques	22
Tableau 6 : Complications neurologiques	22
Tableau 7 : Croissance staturo-pondérale à 2 ans	24
Tableau 8 : Devenir à 2 ans	25

Index des annexes

Lettre d'information aux parents	37
Questionnaire parent	38

Liste des abréviations

AG : âge gestationnel
BDP : bronchodysplasie pulmonaire
CPAP : Continuous Positive Airway Pressure
CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic prénatal
ECUN : entérocolite ulcéro-nécrosante
EEG : électroencéphalogramme
ETF : échographie transfontanellaire
FIRS : syndrome inflammatoire fœtal réactionnel
HFO : High Frequency Oscillations
HTAP : hypertension artérielle pulmonaire
HIV : hémorragie intra ventriculaire
ILA : index de liquide amniotique
IMF : infection materno-fœtale
IMG : interruption médicale de grossesse
LPV : leucomalacie péri-ventriculaire
MFIU : mort fœtale in utero
MMH : maladie des membranes hyalines
NO : monoxyde d'azote
NPT: nutrition parentérale
RPM : rupture prématurée des membranes
RTPM : rupture très prématurée des membranes (avant 24 SA)

1 Introduction

Actuellement, il n'y a pas de consensus concernant l'attitude thérapeutique à avoir devant une rupture très prématurée des membranes (RTPM), c'est à dire une rupture survenant avant 24 SA, terme théorique de viabilité fœtale. La majorité des équipes opte plutôt pour l'expectative que pour une attitude interventionniste, compte tenu des recommandations devant une RPM et l'amélioration de la prise en charge anténatale, avec l'utilisation de la corticothérapie et de l'antibiothérapie ainsi que le transfert intra utérin en niveau III. De nombreux travaux se sont intéressés au devenir néonatal immédiat de ces enfants mais très peu au devenir à plus long terme.

L'objectif de ce travail est d'observer l'évolution à 2ans des enfants nés prématurément en contexte de RTPM entre 2005 et 2012 au CHU de Poitiers.

2 Généralités

Les progrès de la médecine concernant la qualité des soins périnataux incluant les transferts in utero, l'utilisation de la corticothérapie anténatale, les antibiothérapies adaptées, le recours au surfactant prophylactique, les nouvelles techniques de ventilation (ventilation haute fréquence (HFO), ventilation en CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)) et le monoxyde d'azote inhalé (NO) permettent de prendre en charge des enfants nés de plus en plus précocement et dans des contextes de plus en plus complexes. (1, 2)

La rupture prématurée des membranes (RPM) est définie comme la rupture franche de l'amnios et du chorion, avant toute entrée en travail. La rupture est considérée comme non liée au travail et dite "prématurée" si elle précède ce dernier de plus de 12h. C'est un phénomène peu fréquent qui touche 0,5 à 7% des grossesses, l'incidence étant de 0,1 à 0,7 % des accouchements avant 28SA et de 0,37% avant 24SA (1, 3). Ces ruptures sont peu fréquentes mais ont des conséquences majeures sur le devenir de la grossesse tant pour la maman que pour le fœtus avec entre autre un risque important de prématurité. En effet, la probabilité d'accoucher dans la semaine qui suit la RPM est de 60% avant 29SA et l'accouchement survient dans le mois qui suit dans près de 80% des RPM du second trimestre. Le taux de mortalité périnatale est corrélé à l'âge de la rupture : 60 à 93% de décès pour une RPM avant 19SA, 54 à 82% entre 19 et 24SA et 20 à 41% quand la RPM a lieu entre 24 et 26SA. La mortalité néonatale est en moyenne de 45% pour les RPM survenues entre 16 et 28SA (4, 5).

D'autre part, une conséquence directe de la RPM est l'oligoamnios. Les ruptures prolongées (>5jours) (6) avec oligoamnios semblent associées à un excès de mortalité significatif, comparées aux RPM sans oligoamnios ou aux autres causes de prématurité (7-9).

Les conséquences sur le fœtus d'une rupture très précoces des membranes (RTPM) sont donc liées principalement à l'oligoamnios et aux complications liées à la prématurité. Elles sont majoritairement d'ordre pulmonaire, digestif, neurologique et infectieux (10).

Sur le plan pulmonaire, trois mécanismes indépendants concourent à altérer la fonction pulmonaire des enfants nés dans un contexte de RTPM : l'oligoamnios, le syndrome inflammatoire fœtal réactionnel (FIRS) et la prématurité (11). Ainsi les complications respiratoires chez ces enfants peuvent être liées à plusieurs causes : maladie des membranes hyalines (MMH) liée à la prématurité, mauvaise adaptation à la vie extra utérine du fait

d'anomalies de la fonction endothéliale et/ou parfois d'une hypoplasie pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aigu secondaire à une infection materno-foetale, dysplasie bronchopulmonaire en partie liée au « syndrome inflammatoire fœtal réactionnel ». Néanmoins, ces complications respiratoires sont inconstantes, de sévérité variable, et encore actuellement largement imprévisibles (12, 13).

Sur le plan digestif, le risque d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN) ne serait pas majoré chez les enfants nés dans un contexte de RPM mais lié aux facteurs de risque habituellement décrits : prématurité, retard de croissance intra-utérin, exposition précoce au lait artificiel (14).

Sur le plan neurologique, il semblerait que les complications soient autant liées à la prématurité induite par la rupture prématurée des membranes (1, 15, 16) qu'à la rupture en elle-même via les phénomènes inflammatoires qui lui sont associés, le FIRS étant pourvoyeur de lésions cérébrales aboutissant à la mort cellulaire neuronale et/ou gliale à un stade de développement de grande vulnérabilité pour le cerveau immature (17).

On peut retrouver des lésions hémorragiques cérébrales qui surviennent le plus souvent dans la zone germinative sous épendymaire ou des lésions de leucomalacie périventriculaire qui correspond à des lésions de gliose ou de nécrose de la substance blanche périventriculaire. A court terme elles peuvent évoluer vers la kystisation ou vers une réaction gliale isolée, à long terme elles sont responsables d'anomalies de la myélinisation.

Les séquelles des lésions de la substance blanche sont multiples: séquelles motrices (atteinte péri ventriculaire, extension de lésions initiales), déficits intellectuels (atteinte corticale), troubles spécifiques du développement (atteinte du corps calleux et des thalami), troubles visuels, déficit auditifs.

La fréquence et la gravité des séquelles neurologiques sont très variables. En cas de prématurité toutes causes confondues certains décrivent 70% d'enfants présentant des difficultés de développement et 18% de problèmes neurologiques de type paralysie cérébrale ou handicap modéré à sévère (18). En cas de RPM précoce, les lésions neurologiques touchent 5 à 50% des survivants allant de l'absence de problèmes neurologiques (19) à des tableaux très sévères d'infirmité motrice cérébrale. A l'âge de 2ans, une série (20) a rapporté 81% de survie dont 75% sans anomalies pour des ruptures survenues entre 14-19SA et 80% sans anomalies pour des ruptures entre 20-25A. Pour d'autres il existerait chez les enfants

issus d'une rupture très prématurée des membranes un décalage dans les acquisitions et notamment sur le plan du langage plus marqué que chez les autres prématurés (21, 22).

Le risque infectieux est majoré dans les contextes de RPM qu'elles soient précoces ou plus tardives, du fait du risque de chorioamniotite en lien direct avec la RPM en tant que cause ou conséquence, cependant le risque de chorioamniotite diminue après 72h d'ouverture de l'œuf. Les facteurs prédictifs du risque de chorioamniotite semblent être l'AG précoce de survenue de la rupture, l'oligoamnios au moment de la rupture et la CRP élevée au moment de la naissance (23). Le risque pour le fœtus est réduit lors de l'utilisation d'antibiothérapie chez la mère (24).

Les déformations de membres sont un risque, liées à l'hypo mobilité, aux contraintes mécaniques de l'oligoamnios mais sont finalement rares, avec des fréquences allant de 0% à 35 % dans la littérature et sont le plus souvent résolutive par de simples prises en charge orthopédiques (1, 24-26).

Pour certains, les enfants nés dans des contextes de ruptures très précoces seraient à plus fort risque de décès, de complications néonatales et de complications dans l'enfance que les enfants nés au même terme avec une rupture prématurée des membranes au-delà de 25SA (27, 28). Pour d'autres, la RPM n'est pas un facteur de risque indépendant de morbidité (29) et le devenir de ces enfants est largement conditionné par le terme de rupture et l'AG de naissance (30).

Vis-à-vis des familles vivant des grossesses compliquées d'une RPM précoce, la question essentielle est celle du devenir du fœtus puis du nouveau né dans le but d'établir un diagnostic et un pronostic le plus juste possible afin de suivre une conduite à tenir adéquate et informer les parents de manière éclairée.

L'objet de cette thèse est d'évaluer le développement à 2 ans des enfants nés prématurément dans un contexte de rupture prématurée des membranes précoce (avant 24SA) et prolongée (>5jours).

3 Méthode

3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective régionale monocentrique réalisée au CHU de Poitiers. Les données sont extraites des données du DIM. L'objet est l'analyse du devenir à 2 ans des nouveaux nés issus de grossesses compliquées par une rupture prématurée des membranes précoce avant 24SA entre le 01/01/2005 et le 31/12/2012.

3.2 Objectif de l'étude

3.2.1 Objectif principal :

Evaluer le développement à 2 ans des enfants nés prématurément dans un contexte de rupture prématurée des membranes précoce (avant 24SA) et prolongée (>5jours).

3.2.2 Objectifs secondaires:

- 1) Comparer le développement à 2ans de deux autres groupes d'enfants nés prématurément :
 - a. un groupe d'enfants nés dans un contexte de RPM après 25SA, de plus de 5jours
 - b. un groupe d'enfants nés en dehors de tout contexte de RPM.
- 2) Comparer l'état de santé à la naissance des différentes populations étudiées
- 3) Comparer l'hospitalisation initiale des différentes populations étudiées

3.3 Population étudiée

3.3.1 Population cas : groupe 1

Critères inclusions : nouveaux nés issus de grossesses simples avec une date de **rupture des membranes identifiée avant 24SA**, dont la naissance a lieu avant 33SA au CHU de Poitiers.

Critères d'exclusions : les grossesses multiples, accouchement moins de 24h après le diagnostic de RPM, syndromes malformatifs, RCIU diagnostiqués en anténatal.

3.3.2 Populations témoins

Groupe 2

Critères d'inclusions : nouveaux nés issus de grossesses simples avec une date de rupture des membranes datée **après 25SA ET de plus de 5jours**, dont la naissance a lieu avant 33SA.

Critères d'exclusions : les grossesses multiples, syndromes malformatifs, RCIU connus en anténatal, enfants nés outborn.

Groupe 3

Critères d'inclusions : nouveaux nés prématurés issus de grossesses simples, dont la naissance a lieu avant 33SA **sans rupture prématurée des membranes**.

Critères d'exclusions : les grossesses multiples, les ruptures des membranes de plus de 12h, syndromes malformatifs, RCIU, enfants nés outborn.

3.3.3 Appariement

Appariement selon les critères suivant:

- 1 cas pour 1 témoin du groupe 2 et 1 témoin du groupe 3
- les témoins sont appariés par AG de naissance et sexe qui sont 2 facteurs déterminants de l'avenir des enfants.

3.3.4 Base de données

La méthode de sélection des dossiers a été réalisée par le Département d'Information Médicale (DIM), les dossiers pédiatriques sont identifiés à partir de la base du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) de l'établissement par le code P011 se rapportant à la rupture prématurée des membranes et P072 et P073 pour les naissances avant 33SA.

Ensuite la consultation individuelle des dossiers permet de satisfaire aux critères d'inclusion et d'exclusion.

3.3.5 Variables recueillies

3.3.5.1 Caractéristiques maternelles et de la RPM :

- Age maternel au moment de la rupture
- Gestité et parité
- AG de survenue de la rupture
- Latence entre la rupture prématurée des membranes et l'accouchement
- Quantité de liquide définie selon les critères suivants :
 - o anamnios: index de liquide amniotique(ILA) = 0
 - o oligoamnios ILA < 50, marginal ILA entre 50 et 80
 - o normale ILA entre 80 et 180 (31)
- Corticothérapie anténatale: définie comme complète si 2 doses reçues à 24 h d'intervalle.

3.3.5.2 Données périnatales :

- Naissance vivante, MFIU, IMG pour les ruptures avant 25SA
- Mode d'entrée dans le travail, voie d'accouchement
- Caractéristiques du nouveau né : AG, poids, sexe
- Adaptation à la vie extra utérine : Apgar à 1 et à 5min, pH au cordon.

3.3.5.3 Séjour et hospitalisation, données néonatales et post natales :

- Mortalité : immédiate (< 7j de vie), néonatale tardive (<28j), post natale (>28j)
- Morbidité :
 - o Morbidité respiratoire :
 - détresse respiratoire, maladie des membranes hyalines (MMH), instillation de surfactant, pneumothorax,
 - condition, durées de ventilation (ventilation invasive conventionnelle, HFO, CPAP, OF, lunettes à O2)
 - HTAP, utilisation de NO
 - hypoplasie pulmonaire (clinique+HFO+HTAP+NO)
 - broncho dysplasie pulmonaire (BDP) :
 - BDP mineure définie comme une oxygéo-dépendance persistant au delà de 28jours de vie
 - BDP sévère définie comme une oxygéo-dépendance persistant au delà de 36SA d'âge corrigé (32)

- Morbidité infectieuse : chorioamniotite confirmée, infection maternofoetale, infection nosocomiale
- Morbidité cardio-vasculaire et hémodynamique :
 - persistance du canal artériel et prise en charge (médicamenteuse, chirurgicale, expectative)
 - besoin d'un soutien hémodynamique: utilisation d'hémisuccinate d'hydrocortisone, d'amines vasoactives
- Morbidité digestive :
 - Entérocolite ulcéronecrosante et prise en charge (médicale, chirurgicale)
 - durée de nutrition parentérale exclusive et durée totale
- Morbidité neurologique :
 - Lésions détectables aux échographies transfontanellaires:
 - Hémorragie intra ventriculaires (HIV), en particulier de haut grade, l'HIV de grade III étant définie par une HIV massive associée à une dilatation ventriculaire et l'HIV de grade IV, définie par une HIV associée à des lésions parenchymateuses
 - leucomalacie péri ventriculaire (LPV) définie par des lésions spécifiques de la substance blanche à l'imagerie
 - Résultats des électroencéphalogrammes (EEG)
 - Lésions détectées à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) lorsque celle-ci a été réalisée.
- Morbidité sensorielle : fond d'œil, potentiels évoqués auditifs
- Morbidité orthopédique : déformation des extrémités, arthrogrypose, cranio sténose, séquence de Potter (anomalies de la face avec implantation basse des oreilles, hypertélorisme, microrétrognathisme, nez aplati et déformation ou rétraction des extrémités, thorax étroit) (33)
- Autre

3.3.5.4 Devenir de l'enfant 2ans :

Un questionnaire, accompagné d'une lettre d'information (annexe), a été adressé aux parents permettant une évaluation :

- de la croissance staturo pondérale de leur enfant à 2ans (poids, taille)
- du développement psycho moteur et sensoriel de celui (âge de la marche, capacités motrices, langage, recherche de troubles de la visions ou de l'audition)
- et enfin d'éventuels problèmes respiratoires rencontrés durant la petite enfance (hospitalisations, oxygénothérapie, traitement de fond)

En cas de non réponse par courrier de la part de la famille, nous avons appelé les médecins traitants et/ou les familles dont les coordonnées étaient à jour dans les dossiers médicaux (ou transmises par les médecins traitants) et consulté les dossiers médicaux afin de rechercher des consultations effectuées par les praticiens hospitaliers dans le cadre du suivi des enfants prématurés.

3.4 Statistiques

Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse statistique descriptive des différentes variables étudiées pour chaque groupe de population. Les variables qualitatives sont exprimées en pourcentage et les variables quantitatives en moyenne avec leur écart-type.

Dans un deuxième temps, nous avons comparé nos données entre chaque groupe. Pour comparer ces trois groupes, nous avons fixé un risque alpha de 5 %.

Pour les variables qualitatives, un test du Chi² a été effectué. Dans le cas où le test précédent était significatif, des Chi² deux à deux ont été réalisés en appliquant la correction de Bonferroni. Cette correction consiste à réaliser les tests avec un seuil de signification plus petit que 5% et de choisir cette valeur de telle sorte qu'après inflation due aux comparaisons multiples, le niveau global atteint soit de 5%. Ainsi dans notre étude, au lieu de comparer le degré de signification p au seuil α de 5 %, la valeur de p a été comparée à $0,05/3 = 0,017$ pour les 3 comparaisons.

Pour les variables quantitatives, un test de Kruskal Wallis suivis d'un Test de Dunn (si nécessaire) ont été utilisés pour comparer les groupes deux à deux.

Certaines variables sont inexistantes dans le groupe 3 comme la durée de rupture par exemple. Nous avons donc comparé ces variables seulement entre les groupes 1 et 2. Pour cela, nous avons utilisé un test du Chi2 pour les variables qualitatives et un test de Mann et Whitney pour les variables quantitatives.

Les calculs ont été réalisés par le logiciel NCSS.

4 Résultats

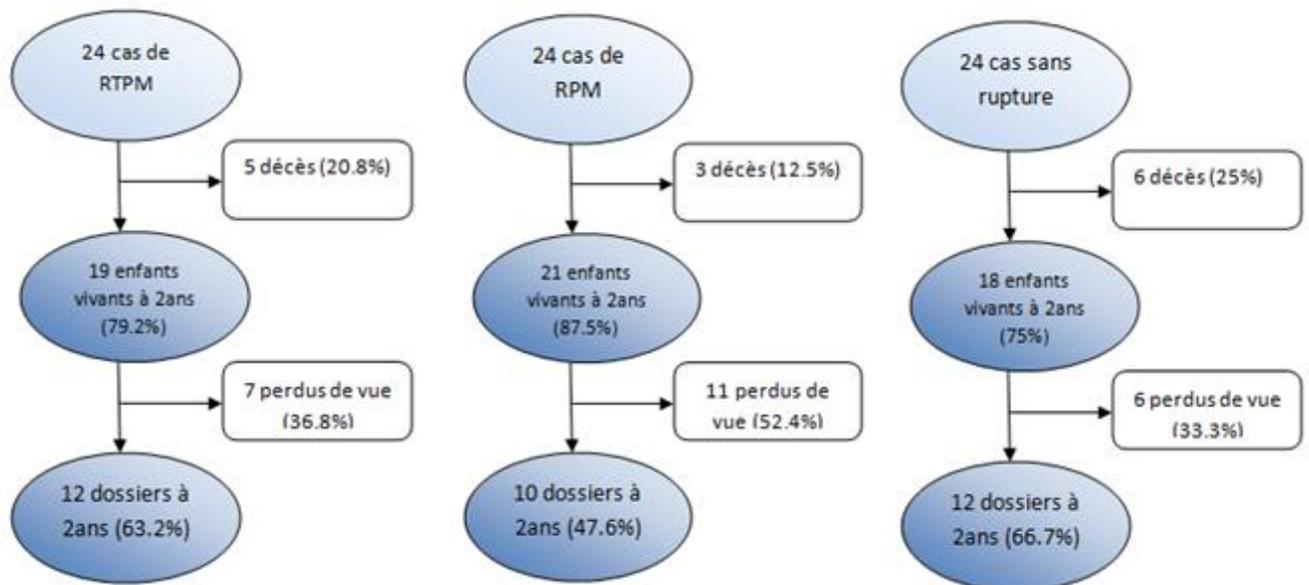
4.1 Recueil des données

Le 1^{er} envoi de courrier a été fait le 15/09/2015, les relances écrites et téléphoniques ont eu lieu jusqu'au 15 décembre 2015, permettant d'obtenir 24 questionnaires sur 58 envois soit 41% de réponses : 5/19 cas (26 %), 8/21 témoins avec rupture (38%), 11/18 témoins sans rupture (61%).

Sur les 58 familles, 14 n'ont pu être relancées du fait de nouvelles coordonnées non connues par les différents hôpitaux de la région chargés du suivi (Saintes, Angoulême, La Rochelle, Niort, Rochefort, Poitiers) et changement de médecin traitant ou coordonnées du médecin traitant non connues dans le dossier. La consultation des dossiers médicaux hospitaliers de la région a quant à elle permis le recueil des informations pour 10 enfants.

Ainsi ont finalement été étudiés les cas de 34 enfants sur les 58 sortis vivants de l'hôpital (58,6%), répartis de la façon suivante.

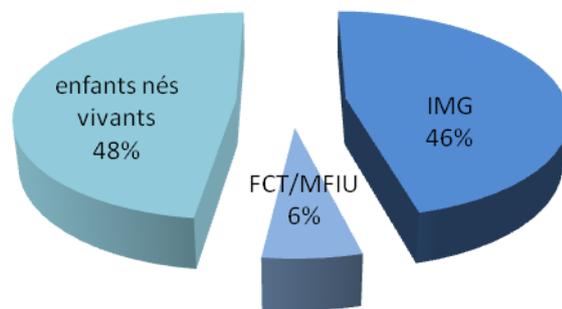
- Groupe des Cas: 24 naissances vivantes, 5 décès, 12 dossiers à 2ans
- Groupe des Témoins AVEC rupture : 24 naissances vivantes, 3 décès, 10 dossiers à 2ans
- Groupe des Témoins SANS rupture : 24 naissances vivantes, 6 décès, 12 dossiers à 2ans



4.2 Description des populations

Cinquante cas de rupture très prématurée des membranes avant 25SA ont été recensés entre 2005 et 2012, 23 cas (46%) ont, après accord du CPDPN, eu pour issue une IMG, 3 cas (6%) une mort fœtale in utero ou fausse couche tardive et 24 (48%) ont abouti à la naissance d'enfants vivants.

Devenir des 50 RTPM < 25SA entre 2005 et 2012



La population des cas que nous étudions est donc composée de 24 enfants nés vivants issus de ces grossesses, que nous avons comparés à deux groupes de témoins appariés. Ainsi chaque groupe de patients est composé de 24 individus nés vivants. L'appariement ayant été fait sur l'AG de naissance et sur le sexe, retenus comme facteurs pronostiques important du devenir des enfants en général, il n'existe pas de différence significative entre les trois groupes sur ces critères.

Les données concernant la grossesse et la rupture sont sans différence significative concernant: l'âge maternel, la gestité, la parité, la quantité de liquide amniotique (LA), le taux de corticothérapie anténatale, le taux de césarienne, le poids de naissance.

Cependant il existe une différence significative au niveau du temps de latence entre la rupture prématurée des membranes et la naissance du bébé entre les groupes 1 (RTPM) et 2 (RPM >25 SA) et le taux de déclenchement entre les groupes 2 (RPM >25 SA) et 3 (pas de RPM).

Les données concernant la grossesse et l'accouchement sont reportées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la grossesse et de l'accouchement

	Groupe 1 : Cas (N=24)	Groupe 2 : Témoins avec RPM (N=24)	Groupe 3 : Témoins sans RPM (N=24)	P
Age maternel (ans) moy +/-DS	29,7 (+/-5)	30,9 (+/-5,9)	28,7 (+/- 5,3)	0,25
Gestité moy +/-DS	3 (+/-1,3)	3,1 (+/-1,9)	2,3 (+/-1,1)	0,07
Parité moy +/-DS	2 (+/-0,9)	2,4 (+/-1,4)	1,54 (+/-0,8)	0,023
AG de survenue de la RPM (SA) moy +/-DS	23 (+/- 1,3)	27+1 (+/-1,8)	NC	0,002
Durée de latence de la RPM (jours) moy +/- DS	36 (+/-19,5)	11 (+/-4,6)	NC	<0,001
Quantité LA<20 n(%)	20 (83,3)	15 (62,5)	1 (4,1)	<0,001
Antibiothérapie perpartum n (%)	24 (100)	23 (95,8)	8 (33,3)	<0,001
Corticothérapie anténatale complète n (%)	23 (95,8)	23 (95,8)	14 (58,3)	0,0022
AG de naissance (sem) moy +/-DS	28+2 (+/-2,4)	28+5 (+/-2)	27+5(+/-2,4)	0,62
Début du travail n (%)				0,017
- Spontané	14 (58,3)	6 (25)	15 (62,5)	
- Déclenchement	10 (41,7)	18 (75)	9 (37,5)	
Mode d'accouchement n (%)				0,49
- VB	7 (29,1)	11 (45,8)	9 (37,5)	
- Césarienne	17 (70,9)	13 (54,2)	15 (62,5)	
Poids de naissance (g) moy +/-DS	1177 (+/-342)	1248 (+/-81)	1123 (+/-262)	0,35
Sexe				1
- Filles	6 (25)	6 (25)	6 (25)	
- Garçons	18 (75)	18 (75)	18 (75)	

Concernant la parité, en analyse en sous groupe il existe une différence significative entre les groupes 2 et 3, mais pas entre les groupes 1 et 2 ni entre les groupes 1 et 3.

Concernant la quantité de LA, il n'existe pas de différence significative entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,3$) mais entre les groupes 1 et 3 et les groupes 2 et 3.

Concernant l'antibiothérapie per partum, il n'existe pas de différence significative entre les groupes 1 et 2 ($p = 0,48$) mais entre les groupes 1 et 3 et les groupes 2 et 3.

Concernant la corticothérapie anténatale, il n'existe pas de différence significative en analyse 2 à 2 ($p > 0,17$).

Concernant le début du travail, en analyse en sous groupe il existe une différence significative entre les groupes 2 et 3 ($p = 0,009$), mais pas entre les groupes 1 et 2 ni entre les groupes 1 et 3 ($p > 0,17$)

4.3 Période néonatale initiale et hospitalisation

4.3.1 Période néonatale immédiate et mortalité (tableau 2)

L'âge gestationnel moyen de notre population de cas est de 28 SA et 2 jours (+/-2,4) pour un poids moyen de 1177g (+/-342). Nous ne retrouvons pas de différence significative avec les 2 groupes témoins. C'est également le cas pour l'adaptation à la vie extra-utérine (Apgar, pH au cordon).

Sur le plan respiratoire, la majorité des cas (87,5%) a présenté une détresse respiratoire initiale ayant nécessité une intubation et une instillation de surfactant. Il en est de même dans les 2 groupes témoins sans différence significative entre les 3 groupes.

Le taux de mortalité est de 16,6%.

Les 3 cas de mortalité immédiate sont dus à :

- une hypoplasie pulmonaire à J5 chez un enfant ayant présenté une RTPM à 21SA
- HIV de grade IV bi latérale à J3 (RTPM à 20SA)
- une HTAP réfractaire à J1 (RTPM 22SA)

Les 2 cas de mortalité néonatale ou postnatale sont dus à :

- un choc septique à J24 (RTPM 24SA)
- une entérocolite ulcéro nécrosante foudroyante avec tableau de choc septique à J31 (RTPM 23SA+9)

Le taux de mortalité est comparable dans les 3 groupes que ce soit pour la mortalité immédiate, néonatale tardive ou post natale.

Dans le groupe 2 (RPM > 25SA) les décès étaient liés à une chorioamniotite confirmée, compliquée d'un choc septique à E coli à J1, un arrêt de soins pour une HIV de grade IV bilatérale à J18, une entérocolite ulcéro nécrosante à J39.

Dans le groupe 3 (pas de RPM), les décès étaient liés à une défaillance multi viscérale à H10, une chorioamniotite avec détresse respiratoire sévère et anurie aboutissant à un décès à J5, un choc hémorragique sur HIV à J2, une HIV de grade IV bilatérale à J5 et 2 sepsis sévères, l'un à J11 et l'autre à J35.

Tableau 2 : Période néonatale immédiate et mortalité

	Groupe 1 N=24	Groupe 2 N=24	Groupe 3 N=24	p
AG de naissance (SA) moy +/- DS	28+2 (+/-2,4)	28+5 (+/-2)	27+5 (+/- 2,4)	0,62
Poids (g) moy +/- DS	1177 (+/-342)	1248 (+/-81)	1123 (+/-262)	0,35
Apgar à 1 min moy +/-DS	6,45 (+/- 2,59)	6,04 (+/- 2,9)	6 (+/-3,16)	0,47
Apgar à 5 min moy +/-DS	7,3 (+/- 2,2)	7,7 (+/-2,07)	7,8 (+/-2,3)	0,59
pH au cordon moy +/-DS	7,27 (+/- 0,14)	7,3 (+/-0,08)	7,22 (+/-0,11)	0,63
Détresse respiratoire initiale n (%)	21 (87,5)	20 (83,3)	20 (83,3)	0,9
Intubation en SDN n (%)	20 (83,3)	18 (75)	18 (75)	0,47
Instillation de surfactant n (%)	21 (87,5)	17 (70,8)	21 (87,5)	0,22
Mortalité				
- Immédiate n(%)	3 (12,5)	1 (4,2)	4 (16,6)	0,37
- Néonatale tardive n (%)	1 (4,2)	1 (4,2)	2 (8,3)	0,77
- Postnatale n (%)	1 (4,2)	1 (4,2)	0 (0)	0,59

4.3.2 Complications durant l'hospitalisation

4.3.2.1 Complications respiratoires

La durée de soutien ventilatoire en général est hétérogène dans notre population avec une médiane à 5 jours et des extrêmes entre 0 et 35 jours, ce qui est également retrouvé dans nos populations témoins. On note dans notre population un taux d'hypoplasie pulmonaire à 16,7% significativement plus élevée. C'est également le cas pour le taux de dysplasie broncho pulmonaire majeure à 36,8%. Il n'y a pas de différence significative pour le taux de dysplasie broncho pulmonaire mineure.

Tableau 3 : Complications respiratoires

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	p
Durée de l'intubation initiale (j)				0,11
- moy +/- DS	5,57 (+/-0,35)	2,3 (+/-1)	4,8 (+/-0,32)	
- médiane (min-max)	3 (0-35)	1 (0-18)	1 (0-33)	
Durée totale d'intubation (j)				0,51
- moy +/- DS	8,75 (+/-8)	5,7 (+/-0,7)	7,62 (+/-5)	
- médiane (min-max)	5 (0-35)	3,5 (0-34)	4,5 (0-47)	
Durée totale de ventilation+PEP (j)				0,56
- moy +/-DS	9,68 (+/- 8,48)	8,46 (+/-11,3)	5,25 (+/- 4,24)	
- médiane (min-max)	5 (0-39)	6 (0-30)	3 (0-26)	
Utilisation de HFO n/N (%)	6/24 (25)	2/24 (8,3)	7/24 (29,2)	0,19
HTAP et traitement par NO n/N (%)	11/24 (45,8)	4/24 (16,7)	7/24 (29,2)	0,89
Pneumothorax n/N (%)	2/24 (8,3)	1/24 (4,2)	1/24 (4,2)	0,76
Hypoplasie pulmonaire n/N (%)	4/24 (16,7)	1/24 (4,2)	0/24 (0)	0,014
BDP mineure n/N (%)	6/19 (31,6)	8/21 (38)	4/18 (22)	0,58
BDP majeure n/N (%)	7/19 (36,8)	1/21 (4,7)	3/18 (16,6)	0,03

les différences restent significatives après correction de Bonferroni avec des $p < 0,17$ dans la comparaison des groupes 2 à 2

4.3.2.2 Complications infectieuses et cardiovasculaires

Sur le plan infectieux on ne note pas de différence significative entre nos 3 groupes que ce soit sur le taux de choriomaniotite, de culture placentaire positive ou d'infection maternofoetale même si le risque de choriomaniotite semble plus important dans le groupe des enfants issus d'une grossesse avec RTPM.

Un soutien hémodynamique a été nécessaire dans environ $\frac{1}{4}$ de notre population sans différence significative par rapport aux groupes témoins. La fermeture du canal artériel est dans les 3 groupes le plus souvent spontanée.

Tableau 4 : Complications infectieuses et cardiovasculaires

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	p
Choriomaniotite n/N (%)	5/24 (20,8)	4/24 (16,7)	2/24 (8,3)	0.057
Culture placenta positive n/N (%)	8/16 (50)	12/20 (60)	3/9 (33,3)	0.41
IMF n/N (%)	4/24 (16,7)	6/24 (25)	3/24 (12,5)	0.51
Infection nosocomiale n/N (5%)	13/24 (54,2)	11/24 (45,8)	11/24 (45,8)	0.8
Fermeture du canal artériel n/N (%)				
- Spontanée	18/24 (75)	21/24 (87,5)	16/24 (66,7)	0.23
- Médicale	1/24 (4,2)	1/24 (4,2)	0/24 (0)	0.59
- Chirurgicale	1/24 (4,2)	0/24 (0)	3/24 (12,5)	0.16
- Expectative	4/24 (16,7)	2/24 (8,4)	3/24 (12,5)	0.13
Support hémodynamique n/N (%)				
- Hémissuccinate d'hydrocortisone	6/24 (25)	5/24 (20,8)	10/24 (41,7)	0.38
- Amines vasoactives	7/24 (29,2)	4/24 (16,7)	8/24 (33,3)	0.42

4.3.2.3 Complications digestives et orthopédiques

Dans notre étude l'existence d'une RTPM ne semble pas influencer le temps de NPT comparativement aux autres groupes de population étudiés que ce soit la durée de NPT exclusive ou la durée totale de NPT. De la même manière le taux d'entérocolite ulcéro nécrosante ne ressort pas comme majoré.

Sur le plan orthopédique, on ne retrouve aucun cas de craniosténose ni de séquence de Potter dans aucun groupe. Par contre, on retrouve un taux de déformation des membres plus important parmi les enfants issus de grossesses compliquées d'une RTPM. On note également un coup de hache sous costal bilatéral qui a persisté en grandissant, une asymétrie thoracique résolutive au cours de l'hospitalisation initiale, un pied talus résolutif avec la prise en charge des kinésithérapeutes par strapping et une déformation thoracique chez un enfant qui décèdera de son hypoplasie pulmonaire.

L'ensemble de ces données est reporté dans le tableau 5.

Tableau 5 : Complications digestives et orthopédiques

	Groupe 1 N=24	Groupe 2 N=24	Groupe 3 N=24	p
Durée de NPT exclusive (j)				0.97
- moy +/- DS	2,79 (+/-4,6)	6,41 (+/-27,2)	3,13 (+/-5,6)	
- médiane (min-max)	3,5 (0-17)	0,5 (0-80)	0 (0-21)	
Durée totale de NPT (j)				0.7
- moy +/-DS	21,7 (+/-16)	22,5 (+/-17,2)	17,6 (+/-15,3)	
- médiane (min-max)	27 (0-52)	17,5 (0-120)	11 (0-56)	
ECUN				
- ttt médical n (%)	4 (16,7)	1 (4,2)	1 (4,2)	0.42
- ttt chirurgical n (%)	0	2 (8,3)	0	0.35
Déformation de membres n (%)	3 (12,5)	0	0	0.04
Craniosténose	0	0	0	0
Séquence de Potter	0	0	0	0

4.3.2.4 Complications neurologiques

Les ETF ont mis en évidence des HIV de haut grade (III et IV) chez 2 enfants et 2 cas de LMPV. Il n'y a pas de différence significative entre les 3 groupes.

Concernant les explorations à visée neurosensorielle, on note que les données ne sont pas obtenues pour tous les enfants. Toutefois on ne retrouve pas de différence significative que ce soit sur les résultats du FO ou des PEA.

Tableau 6 : Complications neurologiques

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	p
HIV à l'ETF n/N (%)				
- grade 1 ou 2	8/24 (33,3)	7/24 (29,2)	11/24 (45,8)	0,38
- grade 3	1/24 (4,2)	0/24 (0)	0/24 (0)	0,37
- grade 4	1/24 (4,2)	1/24 (4,2)	2/24 (8,3)	0,74
LMPV à l'ETF n/N (%)	2/24 (8,3)	4/24 (16,6)	2/24 (8,3)	0,59
EEG normal à terme n/N (%)	19/21 (90,5)	15/23 (65,2)	14/18 (77,8)	0,13
IRM normale à terme n/N (%)	10/14 (71,4)	7/14 (50)	3/6 (50)	0,45
FO normal n/N (%)	15/16 (93,8)	13/16 (81,25)	11/11 (100)	0,22
PEA normaux n/N (%)	13/14 (92,9)	11/14 (78,6)	6/6 (100)	0,31

4.4 Devenir à 2 ans

4.4.1 Devenir à 2 ans des enfants nés dans un contexte de rupture prématurée des membranes précoce et prolongée (Tableaux 7 et 8)

Le devenir à 2 ans a pu être recueilli chez 12 enfants sur les 19 sortis vivants de réanimation, soit un taux de suivi de 63%.

Sur le plan staturo-pondéral, la taille moyenne de notre population était de 83.15cm (25^e perc des courbes OMS) avec des extrêmes entre 78cm (<- 2DS) et 89cm (+1DS). Une seule enfant parmi les cas présentait une très petite taille mais il a été diagnostiqué chez elle secondairement un déficit en GH.

Le poids moyen était de 10.95kg (25^e perc des courbes OMS) avec des extrême entre 9.3kg (< -2DS) et 12.3kg (> 50^e perc).

Sur le plan de la motricité, 91% des enfants ont acquis la marche (11/12) à l'âge moyen de 16 mois et demi avec des extrêmes allant de 1 an à 2 ans, seul un enfant n'a pas acquis la marche dans le cadre d'une tétraparésie spastique sévère. Les compétences "normalement" requises à 2ans ont été évaluées au travers du questionnaire, ainsi 50% des enfants montaient seul les escaliers et étaient capables de shooter dans un ballon. Sur le plan de la motricité fine, 75% des enfants étaient capables de faire des superpositions de cubes, 83% de tourner seul les pages d'un livre et 75% de manger un repas seul.

Sur le plan du langage, 50% des enfants pouvaient dénommer une image qu'on leur présentait et 42% associaient 2 mots.

La propreté n'était acquise que chez 8% des enfants et a été rapportée comme relativement tardive chez plusieurs enfants (3ans) en commentaire libre en réponse au questionnaire.

Sur le plan sensoriel, les troubles visuels étaient retrouvés chez 25% des patients, nécessitant dans 100% des cas le port de lunettes et dans un cas une chirurgie au laser. Le terme d'amblyopie à été rapporté par les parents dans 2 cas sur les 3 présentant des troubles de la vision. Les troubles de l'audition, eux, n'ont été signalés que chez 1 patient et rapportés à des otites séro muqueuses à répétition.

Sur le plan respiratoire, 42% des enfants (5/12) ont eu besoin d'un traitement de fond par corticostéroïdes inhalés durant leurs 2 premières années de vie. Sur ces 5 enfants, 3 avaient présenté une bronchodysplasie majeure (persistant au delà de 36SA) en période néonatale.

Sur ces 5 enfants 4 ont nécessité une hospitalisation pour une cause pulmonaire (pneumopathie, bronchiolite) avant leur 2ème anniversaire, et 2 ont eu besoin d'oxygène durant cette hospitalisation.

Enfin les différents problèmes non classés évoqués par les parents étaient pour ces enfant : un déficit en GH, un cas d'autisme, une tétraparésie spastique, des troubles du comportement et de la relation chez 2 enfants (un chez qui l'EEG à terme était pathologique et un chez qui il était sans particularité).

4.4.2 Comparaison du devenir à 2 ans des différentes populations étudiées

Sur le plan staturo-pondéral, aucune différence significative n'est retrouvée entre les 3 groupes.

Tableau 7 : Croissance staturo-pondérale à 2 ans

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	p
Poids (kg) moy +/-DS	10,95 (+/-1,2)	11,76 (+/-1,4)	11,3 (+/-1,5)	0,9
Taille (cm) moy +/-DS	83,15 (+/-3,5)	85,2 (+/-5,7)	84,25 (+/-4)	0,31

Tableau 8 : Devenir à 2 ans

	Groupe 1 n/N (%)	Groupe 2	Groupe 3	p
Motricité globale				
- Marche acquise	11/12 (91,6)	9/10 (90)	12/13 (92)	0,22
- Monter des marches	6/12 (50)	7/10 (70)	12/13 (92)	0,064
- Shooter dans un ballon	6/12 (50)	7/10 (70)	12/13 (92)	0,064
- Age d'acquisition de la marche (mois) moy +/-DS	16,5 (+/-6,3)	17,3 (+/-6,8)	14,6 (+/-5,7)	0,22
Motricité fine				
- Tourner les pages d'un livre	10/12 (83)	8/10 (80)	13/13 (100)	0,25
- Superposer >3 cubes	8/12 (75)	7/10 (70)	12/13 (92)	0,36
- Manger seul	8/12 (75)	8/10 (80)	12/13 (92)	0,50
Propreté acquise				
- Diurne	1/12 (8)	2/10 (20)	2/13 (15,4)	0,72
- Nocturne	1/12 (8)	2/10 (20)	1/13 (7,7)	0,62
Langage				
- Associer 2 mots	6/12 (50)	6/10 (60)	10/13 (77)	0,20
- Identifier des images	5/12 (42)	6/10 (60)	9/13 (69,2)	0,62
Etat respiratoire				
- Traitement de fond	5/12 (42)	7/10 (70)	6/13 (50)	0,3
- Hospitalisation	4/12 (33)	5/10 (50)	6/13 (50)	0,76
- Oxygénothérapie	2/12 (17)	3/10 (30)	5/13 (38,4)	0,47
Vision				
- Trouble visuel	3/12 (25)	2/9 (22,2)	3/12 (25)	0,99
- Port de lunettes	3/12 (25)	3/9 (33,3)	3/12 (25)	0,88
Audition				
- Déficit auditif	1/12 (8)	0/8 (0)	3/12 (25)	0,22
- Appareillage	1/12 (8)	0/8 (0)	2/12 (16,7)	0,45

Concernant la marche on ne retrouve pas de différence significative concernant l'acquisition de la marche, ni l'âge d'acquisition de celle-ci entre les 3 groupes. Dans chacun des groupes il a été retrouvé un enfant n'ayant pas acquis la marche, dans les 3 cas on retrouvait une paralysie d'origine cérébrale avec des lésions identifiées à l'imagerie. Trois enfants ont acquis la marche autour de 24 mois dans un contexte de diplopie spastique (1 dans le groupe des cas et 2 dans le groupe des témoins avec rupture).

Sur le plan de la motricité globale et de la motricité fine il ne ressort pas de différence significative sur le plan statistique avec néanmoins une motricité globale qui semble moins bonne chez les enfants nés dans un contexte de RPTM ($p = 0.064$).

L'évaluation à 2 ans s'intéressait également au développement du langage. Nous ne retrouvons pas dans notre étude de différence significative entre les 3 groupes, il faut cependant noter que

chez 3 enfants du groupe des cas, il n'y avait à 2 ans aucun langage. Dans le groupe 3, 1 enfant n'a pas acquis le langage à 2 ans, dans le cadre d'un autisme.

Sur le plan respiratoire il ne ressort pas de différences entre les 3 groupes tant concernant le taux d'hospitalisation, la nécessité d'oxygénothérapie lors des ces hospitalisation ni la nécessité pour ces enfants de recevoir un traitement de fond par corticostéroïdes inhalés. De la même manière il n'est pas retrouvé de différence significative sur le plan sensoriel entre ces 3 groupes.

5 Discussion

5.1 Synthèse des résultats

Le développement à 2 ans des enfants nés dans un contexte de rupture très prématurée des membranes avant 24 SA est globalement rassurant. La marche est acquise pour 91% d'entre eux avec de meilleurs résultats pour la motricité fine que globale. Les déficits sensoriels sont rares et le langage est acquis de façon correcte pour la moitié des enfants.

Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence sur les plans moteur, staturo-pondéral ou sensoriels entre nos cas et les 2 populations auxquels ils étaient comparés à savoir des enfants issus de grossesses compliquées d'une rupture des membranes de plus de 5 jours ayant eu lieu après 25SA, et des enfants issus de grossesses indemnes de ruptures.

De même la prise en charge néonatale était similaire que ce soit en salle de naissance ou durant l'hospitalisation avec des durées de soutien ventilatoire et nutritionnel et des taux de complications infectieuses ou digestives comparables.

Les évaluations neurologique et sensorielle étaient également comparables dans les 3 groupes. Enfin nous ne retrouvons pas de sur mortalité dans le groupe des cas.

Les différences retrouvées concernaient les complications respiratoires et orthopédiques. En effet le taux d'hypoplasie pulmonaire est plus important parmi nos cas (16.7 % vs 4.2 % vs 0% soit $p=0.014$). De la même manière l'apparition d'une bronchodysplasie sévère est plus fréquente que chez les témoins (36.8 % vs 4.7% vs 16.6% soit $p=0.03$).

Sur le plan orthopédique les seules déformations de membres recensées l'étaient chez les enfants issus des grossesses avec des ruptures très prématurées et des oligoamnios sévères ou anamnios ($p=0.04$).

Ainsi il ressort de notre étude que le devenir à 2ans des enfants nés dans un contexte de RTPM était comparable à celui des autres prématurés avec ou sans RPM. Cependant, lors de l'hospitalisation, ces enfants sont plus à risque de présenter une hypoplasie pulmonaire qui ne sera pas forcément fatale et d'évoluer vers une bronchodysplasie plus sévère que les autres prématurés.

5.2 Comparaison avec la littérature

Dans la littérature période de latence médiane après RPM se situe entre 6 et 13 jours (8, 10) ce qui est le cas dans notre étude avec dans notre groupe de témoins avec RPM une latence médiane de 11 jours et chez nos cas 34 jours contre 50 jours dans la littérature. L'âge gestationnel moyen d'accouchement se situe selon les séries entre 23,2 et 27,1 SA dans les cas de ruptures avant 24 SA (8)(10). Dans notre étude la naissance survient un peu plus tard, en moyenne à 28 Sa+2 jours.

Dans notre cohorte le taux de mortalité chez les enfants nés dans un contexte de RTPM est dans la limite basse mais comparable à ce qui est décrit dans la littérature avec un taux de mortalité de 20% durant la période néonatale (4). Il ne ressort cependant pas de différence en comparaison avec les autres groupes de prématurés appariés.

Même si l'âge gestationnel au moment de la rupture a une valeur pronostique démontrée, la survie sans séquelles à long terme est possible après des RPM aussi précoces que 18 SA et la fréquence de l'hypoplasie pulmonaire vraie incompatible avec la vie est rare (28). Dans notre étude on ne retrouve qu'une seule hypoplasie aboutissant à un décès à J5, les 3 autres enfants atteints d'hypoplasies pulmonaires ont eux survécus même si ils ont présenté des bronchodysplasies majeures.

Dans la littérature, les enfants issus de ces ruptures prématurées du 2ème trimestre de grossesse ne sont pas plus à risque de développer une bronchodysplasie que les prématurés nés au même terme (34), ce qui est partiellement le cas au sein de notre groupe puisqu'on retrouve un taux plus important de BDP majeures mais pas de BDP mineures. Cependant à 2 ans notre cohorte ne présente pas plus de complications pulmonaires contrairement à ce qui peut être décrit dans la littérature où il est rapporté que ces enfants seraient par la suite plus sensibles sur le plan pulmonaire en grandissant et seraient plus à risque d'hospitalisation surtout dans les deux premières années de vie (34, 35).

En ce qui concerne l'atteinte inflammatoire des autres organes que le poumon, aucune différence significative n'a été retrouvée dans notre étude, que ce soit pour l'ECUN, pour la LPV ou l'HIV ou même en combinant ces différents facteurs. Dans une étude de 2008 (36) avait été analysé la morbidité dite "inflammatoire" qui prenait en compte l'HIV (stades III et IV), la LPV, l'ECUN, la DBP et la rétinopathie du prématuré (stades III et IV) et il ne retrouvait pas de différence entre les groupes "RPM avant 28 SA" versus "Pas de RPM", ce

qui est le cas dans notre étude, en dehors de la BDP sévère qui est plus présente chez les enfants nés en contexte de RTPM .

Dans notre population, il y a plus d'accouchements en contexte de chorioamniotite (20.8% vs 16.7% et 8%), cependant nos faibles effectifs ne permettent pas de conclure à une différence significative ($p= 0.057$). Ce taux nous situe un peu plus bas que ceux décrits dans la littérature où l'on retrouve des taux de 29% à 35% (5, 10,20). La définition de la chorioamniotite est par ailleurs difficile à préciser avec une variabilité importante dans la littérature (37) qu'elle soit clinique, biologique ou histologique avec l'analyse du placenta, nous avons nous retenus comme définition : un culture placentaire positive avec un enfant avec signes biologiques d'infection à la naissance. Certains auteurs pensent par ailleurs que c'est plus l'infection, cause de la RPM, que l'infection conséquence secondaire d'une rupture prolongée des membranes qui serait responsable des lésions neurologiques (38). Néanmoins les phénomènes inflammatoires restent des facteurs de risques bien identifiés de LPV et de paralysie cérébrale(15, 37). Dans notre étude, sur le plan de la motricité globale et de la motricité fine il ne ressort pas de différence significative avec néanmoins une motricité globale qui semble moins bonne chez les enfants nés dans un contexte de RPTM ($p = 0.064$).

D'autre part, la corticothérapie anténatale, largement utilisée dans ce contexte de RPM, a démontré son effet sur la réduction des hémorragies intra ventriculaires et de la leucomalacie péri ventriculaire kystique, associées fréquemment aux paralysies cérébrales ultérieures (35). Cette protection des corticoïdes contre les lésions neurologiques pourrait s'exercer en diminuant les effets de l'inflammation. Il faut cependant noter que dans l'étude EPIPAGE 1 (39), il ressortait que s'il existait un bénéfice de la corticothérapie anténatale sur la survenue de la leucomalacie péri ventriculaire et des atteintes de la substance blanche pour le groupe des 28-32 SA, celui-ci n'était pas observé sur le devenir à long terme ni sur les troubles du comportement, ni dans le groupe des 24-27 SA.

L'étude EPIPAGE en 1997(40) a montré que la présence d'anomalies neuromotrices transitoires mineures à 1 an, concernant 40% des grands prématurés, n'avait pas de valeur pronostique péjorative sur le plan moteur mais était associée à un plus grand risque de séquelles neurocognitives ce qui n'est pas étudié dans notre travail. Cependant cette même étude EPIPAGE en 2013 a permis de mettre en avant qu'il n'existait pas de différence significative du développement à 5ans des enfants nés en contexte de RPM vs en l'absence de rupture (16). Les résultats de notre étude à 2 ans chez ces prématurés, nés dans un contexte de

RTPM, vont dans ce sens et sont encourageants puisqu'il n'existe pas de différence significative sur le plan neurologique, que ce soit au niveau moteur ou au niveau cognitif avec les autres enfants nés prématurés.

Enfin une étude récente semble montrer un plus fort impact de l'AG de naissance plutôt que l'AG de rupture(41), ce qui semble être le cas dans notre étude puisque le devenir des enfants qui ont été appariés en AG de naissance semble être comparable dans la majeure partie des paramètres évalués .

5.3 Limites de l'étude

Les limites de notre étude résident dans :

- son caractère rétrospectif, avec les inconvénients qu'entraîne le recueil de données et le nombre important de perdus de vue, seuls 58,6% des enfants sortis vivants ont pu être évalués
- son caractère monocentrique, dans une maternité de niveau III
- la constitution de notre population à partir des codages PMSI qui ne garantit pas l'exhaustivité. Nous avons essayé de limiter ce biais en traitant les données du CPDPN qui à priori doit centraliser à l'échelle régionale l'ensemble des cas de RTPM afin d'être le plus exhaustif, avec cependant une grande variabilité de prise en charge de la tranche charnière 24 à 25 SA. Il est par ailleurs possible que des RPM très précoces ayant pu bénéficier d'un suivi ambulatoire exclusif aient pu ne pas être incluses. Cependant, ce cas de figure semble être rare car les patientes sont généralement hospitalisées au diagnostic pour réalisation d'un bilan complet afin de dépister toute infection et/ou aux alentours de 24 SA pour réévaluation
- l'effectif de cas faible mais ceci est le reflet d'un événement obstétrical rare

Il faut cependant souligner une force de notre étude : elle étudie un événement peu fréquent et la période de l'étude est relativement récente et prend en compte les progrès thérapeutiques réalisés dans la prise en charge obstétricale et néonatale. En effet les complications obstétricales et néonatales immédiates dans un contexte de RPM ont été beaucoup étudiées, mais en ce qui concerne le devenir à long terme de ces enfants prématurés, nous ne disposons actuellement que de peu d'études. De plus, l'appariement avec des témoins différents visait

à mettre en avant les répercussions liées à la RPM vs celles liées à la prématurité, en effet, la littérature est pauvre en études comparatives qui permettent d'isoler l'impact de la RPM de celui de la prématurité.

5.4 Perspectives

Notre étude comme la littérature va dans le sens d'une absence de différence significative sur le long terme entre les prématurés nés dans un contexte de RTPM et les autres enfants nés prématurés.

Il serait donc important de poursuivre cette évaluation à plus long terme, pour confirmer l'absence de différence, notamment sur le plan des acquisitions cognitives et des apprentissages.

Par ailleurs l'implication de l'AG de naissance plus que la RTPM peut amener à réfléchir sur la prise en charge et sur l'information pédiatrique pré natale délivrée par les pédiatres lors de la consultation des couples dans contextes de RTPM.

6 Conclusion

Peu d'études se sont intéressées au devenir des enfants nés prématurés dans un contexte de rupture très prématurée et prolongée des membranes.

Le développement à 2 ans des enfants nés dans un contexte de rupture très prématurée et prolongée des membranes est comparable à celui des autres enfants nés grands prématurés et ce après une période néonatale qui peut être plus compliquée.

L'information donnée aux futurs parents dans ce contexte doit pouvoir prendre en compte ces données à un terme où des questionnements sur la poursuite de la grossesse peuvent se poser.

Un suivi à long terme de ces enfants reste bien sûr essentiel afin de dépister précocement de possibles complications liées à la prématurité et mettre en place les moyens adaptés pour assurer le meilleur développement possible.

Bibliographie

1. Waters TP, Mercer BM. The management of preterm premature rupture of the membranes near the limit of fetal viability. *Am J Obstetr Gynecol* 2009;201(3):230-40.
2. Everest NJ, Jacobs SE, Davis PG, Begg L, Rogerson S. Outcomes following prolonged preterm premature rupture of the membranes. *ArchDis Child Fetal Neonatal* 2008;93(3):F207-11.
3. Falk SJ, Campbell LJ, Lee-Parritz A, Cohen AP, Ecker J, Wilkins-Haug L, et al. Expectant management in spontaneous preterm premature rupture of membranes between 14 and 24 weeks' gestation. *J Perinatol* 2004;24(10):611-6.
4. Ancel P-Y. Épidémiologie de la rupture prématurée des membranes. *J Gynec Obstet Biol Reprod* 1999;Vol 28, N° 7.
5. Verma U, Goharkhay N, Beydoun S. Conservative management of preterm premature rupture of membranes between 18 and 23 weeks of gestation--maternal and neonatal outcome. *Eur J Obstet Gyn R B* 2006;128(1-2):119-24.
6. Melamed N, Ben-Haroush A, Pardo J, Chen R, Hadar E, Hod M, et al. Expectant management of preterm premature rupture of membranes: is it all about gestational age? *Am J Obstetr Gynecol* 2011;204(1):48.e1-8.
7. Soylyu H, Jefferies A, Diambomba Y, Windrim R, Shah PS. Rupture of membranes before the age of viability and birth after the age of viability: comparison of outcomes in a matched cohort study. *J Perinatol* 2010;30(10):645-9.
8. Xiao ZH, Andre P, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Zupan V, Dehan M. Outcome of premature infants delivered after prolonged premature rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gyn R B* 2000;90(1):67-71.
9. Manuck TA, Maclean CC, Silver RM, Varner MW. Preterm premature rupture of membranes: does the duration of latency influence perinatal outcomes? *Am J Obstetr Gynecol* 2009;201(4):414.e1-6.
10. Dinsmoor MJ, Bachman R, Haney EI, Goldstein M, Mackendrick W. Outcomes after expectant management of extremely preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstetr Gynecol* 2004;190(1):183-7.
11. Storme L, Rakza T, Houfflin-Debargue V, Dufour P, Bouissou A, Subtil D, et al. Physiopathologie des conséquences respiratoires néonatales de la rupture prématurée des membranes : application à la prise en charge néonatale. *ArchPed* 2007;14 Suppl 1:S42-8.

12. Lindner W, Pohlandt F, Grab D, Flock F. Acute respiratory failure and short-term outcome after premature rupture of the membranes and oligohydramnios before 20 weeks of gestation. *J Pediatr* 2002;140(2):177-82.
13. Laudy JA, Tibboel D, Robben SG, de Krijger RR, de Ridder MA, Wladimiroff JW. Prenatal prediction of pulmonary hypoplasia: clinical, biometric, and Doppler velocity correlates. *Pediatrics* 2002;109(2):250-8.
14. Chowning R, Radmacher P, Lewis S, Serke L, Pettit N, Adamkin DH. A retrospective analysis of the effect of human milk on prevention of necrotizing enterocolitis and postnatal growth. *J Perinatol* 2015. 36(3):221-4
15. Locatelli A, Ghidini A, Paterlini G, Patane L, Doria V, Zorloni C, et al. Gestational age at preterm premature rupture of membranes: a risk factor for neonatal white matter damage. *Am J Obstetr Gynecol* 2005;193(3 Pt 2):947-51.
16. Mura T, Picaud JC, Larroque B, Galtier F, Marret S, Roze JC, et al. Cognitive impairment at age 5 years in very preterm infants born following premature rupture of membranes. *J Pediatr* 2013;163(2):435-40.
17. Baud O, Fontaine RH, Olivier P, Maury L, El Moussawi F, Bauvin I, et al. Rupture très prématurée des membranes: physiopathologie des conséquences neurologiques. *Arch Ped* 2007;14 Suppl 1:S49-53.
18. Iacovidou N, Varsami M, Syggellou A. Neonatal outcome of preterm delivery. *Ann N Y Acad Sci* 2010;1205:130-4.
19. Pristaux G, Bauer M, Maurer-Fellbaum U, Rotky-Fast C, Bader AA, Haas J, et al. Neonatal outcome and two-year follow-up after expectant management of second trimester rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101(3):264-8.
20. Farooqi A, Holmgren PA, Engberg S, Serenius F. Survival and 2-year outcome with expectant management of second-trimester rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1998;92(6):895-901.
21. Spinillo A, Capuzzo E, Stronati M, Ometto A, Orcesi S, Fazzi E. Effect of preterm premature rupture of membranes on neurodevelopmental outcome: follow up at two years of age. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102(11):882-7.
22. Patkai J, Schmitz T, Anselem O, Mokbat S, Jarreau PH, Goffinet F, et al. Neonatal and two-year outcomes after rupture of membranes before 25 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gyn R B* 2013;166(2):145-50.
23. Xie A, Zhang W, Chen M, Wang Y, Wang Y, Zhou Q, et al. Related factors and adverse neonatal outcomes in women with preterm premature rupture of membranes complicated by histologic chorioamnionitis. *Med Sci Monit* 2015;21:390-5.
24. Kilbride HW, Thibeault DW. Neonatal complications of preterm premature rupture of membranes. Pathophysiology and management. *Clin Perinatol* 2001;28(4):761-85.

25. Williams O, Hutchings G, Debieve F, Debauche C. Contemporary neonatal outcome following rupture of membranes prior to 25 weeks with prolonged oligohydramnios. *Early Hum Dev* 2009;85(5):273-7.
26. Grisaru-Granovsky S, Eitan R, Kaplan M, Samueloff A. Expectant management of midtrimester premature rupture of membranes: a plea for limits. *J Perinat* 2003;23(3):235-9.
27. Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstetr Gynecol* 2014. 211(3):308
28. Manuck TA, Eller AG, Esplin MS, Stoddard GJ, Varner MW, Silver RM. Outcomes of expectantly managed preterm premature rupture of membranes occurring before 24 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2009;114(1):29-37.
29. Furman B, Shoham-Vardi I, Bashiri A, Erez O, Mazor M. Preterm premature rupture of membranes is not an independent risk factor for neonatal morbidity. *J Matern Fetal Med.* 2001;10(2):107-11.
30. Homer L, Bernard C, Collet M. Prise en charge et issues des grossesses compliquées d'une rupture prématurée des membranes avant 26 semaines d'aménorrhée. *Gynecol Obstet Fertil* 2014;42(2):71-7.
31. Moore TR, Cayle JE. The amniotic fluid index in normal human pregnancy. *Am J Obstetr Gynecol* 1990;162(5):1168-73.
32. MAHUT, #160, B. Suivi respiratoire de l'enfant bronchodysplasique. Paris, FRANCE: Elsevier; 2005. 6 p.
33. Rodriguez JI, Palacios J. Pathogenetic mechanisms of fetal akinesia deformation sequence and oligohydramnios sequence. *Am J Med Genet* 1991;40(3):284-9.
34. Williams O, Michel B, Hutchings G, Debauche C, Hubinont C. Two-year neonatal outcome following PPRM prior to 25 weeks with a prolonged period of oligohydramnios. *Early Hum Dev* 2012;88(8):657-61.
35. Yang LC, Taylor DR, Kaufman HH, Hume R, Calhoun B. Maternal and fetal outcomes of spontaneous preterm premature rupture of membranes. *Am Osteopath Assoc* 2004;104(12):537-42.
36. Johanzon M, Odesjo H, Jacobsson B, Sandberg K, Wennerholm UB. Extreme preterm birth: onset of delivery and its effect on infant survival and morbidity. *Obstet Gynecol.* 2008;111(1):42-50.
37. Wu YW, Colford JM, Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy: A meta-analysis. *JAMA* 2000;284(11):1417-24.
38. Bashiri A, Burstein E, Mazor M. Cerebral palsy and fetal inflammatory response syndrome: a review. *J Perinat Med* 2006;34(1):5-12.

39. Foix-L'Hélias L, Marret S, Ancel PY, Marchand L, Arnaud C, Fresson J, et al. Impact of the use of antenatal corticosteroids on mortality, cerebral lesions and 5-year neurodevelopmental outcomes of very preterm infants: the EPIPAGE cohort study. *BJOG* 2008;115(2):275-82.
40. Arnaud C, Daubisse-Marliac L, White-Koning M, Pierrat V, Larroque B, Grandjean H, et al. Prevalence and associated factors of minor neuromotor dysfunctions at age 5 years in prematurely born children: the EPIPAGE Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(11):1053-61.
41. Al-Riyami N, Al-Shezawi F, Al-Ruheili I, Al-Dughhaishi T, Al-Khabori M. Perinatal Outcome in Pregnancies with Extreme Preterm Premature Rupture of Membranes (Mid-Trimester PROM). *Sultan Qaboos Univ Med J* 2013;13(1):51-6.

Annexes

- Lettre d'information aux parents:

Poitiers le ..././2015

Madame, Monsieur,

Je suis interne de pédiatrie au CHU de Poitiers, mon sujet de thèse porte sur la prématurité.

L'objectif principal de mon travail sous la direction du Dr DESCOMBES est d'étudier le Développement à 2 ans des enfants nés prématurément en Poitou-Charentes, entre le 01/01/2005 et le 31/12/2012. Votre enfant fait partie des enfants inclus dans ce travail de thèse.

Je sollicite votre aide afin de rendre ce travail le plus complet possible, en répondant, pour cela à un questionnaire (ci joint) , permettant d'évaluer à 2 ans l'évolution de votre enfant .

Le questionnaire est à renvoyer via l'enveloppe fournie.

Après réception de votre questionnaire, les données seront traitées de manière **anonyme**, le nom de votre enfant ne sera jamais évoqué dans ce travail. Le secret médical sera préservé.

Je reste à votre disposition pour toute question, ou demande d'informations complémentaires par mail à l'adresse suivant : cecile.bricault@etu.univ-poitiers.fr

Merci de l'intérêt que vous porterez à mon travail, dans l'attente de votre questionnaire.

Cordialement,

travail sous la direction du Dr DESCOMBES
pédiatre au CHU de Poitiers

Mlle BRICAULT Cécile,

interne de pédiatrie

CHU de Poitiers

- **Questionnaire parent :**

Evaluation à 2ans

Une partie des réponses aux différentes questions se trouvent dans le carnet de santé de votre enfant, à la double page concernant le certificat du 24ème mois, ou dans les pages concernant les hospitalisations.

nom :

A 2 ans, votre enfant mesurait cm, et pesaitkg

Développement psycho moteur:

- A quel âge votre enfant a-t-il marché ?
- A 2 ans est-ce que votre enfant
 - . Montait et descendait une marche ? oui non
 - . Tapait dans un ballon ?
 - . Associait 2 mots (ex: maman boire, maman manger ..)?
 - . Nomrait au moins une image que vous lui montriez ?
 - . Superposait des objets ?
 - . Tournait seul les pages d'un livre
 - . Mangeait seul ?
 - . Etait propre le jour ?
 - . Etait propre la nuit ?

Sur le plan respiratoire:

- A-t-il été hospitalisé pour affection respiratoire lors de ses 2 premières années de vie? si oui combien de fois?
- A-t-il eu besoin d'oxygène lors d'infections respiratoires
- A-t-il eu besoin d'un traitement de fond par chambre d'inhalation ou aérosols lors de ses 2 premiers hivers ?

Sur le plan sensitif:

- Votre enfant a-t-il présenté des troubles visuels dans ses 2 premières années de vie ?
 - . Si oui : lesquels ?
 - . Porte-t-il des lunettes ?
- Votre enfant a-t-il présenté des troubles de l'audition ?
 - . Si oui est-il appareillé ?

Divers (orthopédique, digestif, ...) :

- Votre enfant a-t-il présenté des troubles autres que vous pensez utile de nous rapporter ?
 - . Si oui: lesquels ?

Résumé et mots clés

Introduction :

La rupture très prématurée des membranes est un événement obstétrical relativement rare mais lourd de conséquences et peu étudié sur le versant pédiatrique. Le but de notre étude est d'évaluer le devenir à 2 ans d'enfants nés prématurés avant 33 SA dans un contexte de rupture très prématurée des membranes (RTPM), avant 24 SA, et de le comparer au devenir d'enfants nés prématurément en présence ou non de RPM.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique réalisée au CHU de Poitiers .Vingt-quatre enfants issus de grossesses marquées par une RTPM avant 24 SA ont été inclus entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2012. Sur ces 24 enfants nés vivants, une étude comparative a été réalisée. Il leur a été apparié deux groupes de témoins, un groupe d'enfants nés dans un contexte d'accouchement prématuré avec RPM survenant après 25SA (n=24) et un groupe d'enfants nés dans un contexte d'accouchement prématuré à membranes intactes (n =24), avec un appariement sur le sexe et le terme de naissance.

Résultats :

Le développement à 2 ans des enfants nés dans un contexte de RTPM est globalement rassurant. La marche est acquise pour 91% d'entre eux avec de meilleurs résultats pour la motricité fine que globale. Les déficits sensoriels sont rares et le langage est acquis de façon correcte pour la moitié des enfants. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence sur les plans moteur, staturo pondéral ou sensoriel entre nos cas et les 2 populations auxquels ils étaient comparés.

De même la prise en charge néonatale était globalement similaire, les différences retrouvées concernaient les complications respiratoires et orthopédiques. En effet le taux d'hypoplasie pulmonaire est plus important parmi nos cas ($p= 0.014$), de la même manière que le taux de bronchodysplasie sévère. Sur le plan orthopédique les seules déformations de membres recensées l'étaient chez les enfants issus des grossesses avec des ruptures très prématurées et des oligoamnios sévères ou anamnios ($p= 0.04$).

Conclusions :

Le devenir à 2ans des enfants nés dans un contexte de RTPM est comparable à celui des autres prématurés avec ou sans RPM. Cependant lors de l'hospitalisation, ces enfants sont plus à risque de présenter une hypoplasie pulmonaire qui ne sera pas forcément fatale, et d'évoluer vers une bronchodysplasie plus sévère que les autres prématurés.

Mots clés : Rupture très prématurée des membranes, prématurité, hypoplasie pulmonaire, bronchodysplasie, devenir à 2ans.



UNIVERSITE DE POITIERS



Faculté de Médecine et de
Pharmacie

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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



Résumé et mots clés

Introduction :

La rupture très prématurée des membranes est un événement obstétrical relativement rare mais lourd de conséquences et peu étudié sur le versant pédiatrique. Le but de notre étude est d'évaluer le devenir à 2 ans d'enfants nés prématurés avant 33 SA dans un contexte de rupture très prématurée des membranes (RTPM), avant 24 SA, et de le comparer au devenir d'enfants nés prématurément en présence ou non de RPM.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective mono centrique réalisée au CHU de Poitiers .Vingt-quatre enfants issus de grossesses marquées par une RTPM avant 24 SA ont été inclus entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2012. Sur ces 24 enfants nés vivants, une étude comparative a été réalisée. Il leur a été apparié deux groupes de témoins, un groupe d'enfants nés dans un contexte d'accouchement prématuré avec RPM survenant après 25SA (n=24) et un groupe d'enfants nés dans un contexte d'accouchement prématuré à membranes intactes (n =24), avec un appariement sur le sexe et le terme de naissance.

Résultats :

Le développement à 2 ans des enfants nés dans un contexte de RTPM est globalement rassurant. La marche est acquise pour 91% d'entre eux avec de meilleurs résultats pour la motricité fine que globale. Les déficits sensoriels sont rares et le langage est acquis de façon correcte pour la moitié des enfants. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence sur les plans moteur, staturo pondéral ou sensoriel entre nos cas et les 2 populations auxquels ils étaient comparés.

De même la prise en charge néonatale était globalement similaire, les différences retrouvées concernaient les complications respiratoires et orthopédiques. En effet le taux d'hypoplasie pulmonaire est plus important parmi nos cas ($p= 0.014$), de la même manière que le taux de bronchodysplasie sévère. Sur le plan orthopédique les seules déformations de membres recensées l'étaient chez les enfants issus des grossesses avec des ruptures très prématurées et des oligoamnios sévères ou anamnios ($p= 0.04$).

Conclusions :

Le devenir à 2ans des enfants nés dans un contexte de RTPM est comparable à celui des autres prématurés avec ou sans RPM. Cependant lors de l'hospitalisation, ces enfants sont plus à risque de présenter une hypoplasie pulmonaire qui ne sera pas forcément fatale, et d'évoluer vers une bronchodysplasie plus sévère que les autres prématurés.

Mots clés : Rupture très prématurée des membranes, prématurité, hypoplasie pulmonaire, bronchodysplasie, devenir à 2ans.