



HAL
open science

Les hémorragies intraventriculaires du nouveau-né prématuré : prévention et devenir. A partir de la cohorte Epipage 2

Marie Chevallier

► **To cite this version:**

Marie Chevallier. Les hémorragies intraventriculaires du nouveau-né prématuré : prévention et devenir. A partir de la cohorte Epipage 2. Médecine humaine et pathologie. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2020. Français. NNT : 2020GRALS022 . tel-03179824

HAL Id: tel-03179824

<https://theses.hal.science/tel-03179824>

Submitted on 24 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : MBS - Modèles, méthodes et algorithmes en biologie, santé et environnement

Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par

Marie CHEVALLIER

Thèse dirigée par **Thierry DEBILLON**

et codirigée par **Pierre-Yves ANCEL**, Université de Décartes PARIS

et **Anne EGO**, Praticien Hospitalier, CHU Grenoble Alpes

préparée au sein du **Laboratoire TIMC-IMAG, Themas** dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement**

Les hémorragies intraventriculaires du nouveau-né prématuré : prévention et devenir. A partir de la cohorte Epipage 2

Severe intraventricular hemorrhage in preterm infants : prevention et consequences. From Epipage 2 study

Thèse soutenue publiquement le **1 octobre 2020**, devant le jury composé de :

Monsieur THIERRY DEBILLON

PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., UNIVERSITE GRENOBLE ALPES, Directeur de thèse

Madame SOPHIE ALEXANDER

PROFESSEUR, UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES - BELGIQUE, Rapporteure

Madame SYLVIE N'GUYEN

PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., UNIVERSITE DE LILLE, Rapporteure

Monsieur PIERRE-YVES ANCEL

PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., UNIVERSITE PARIS-DESCARTES (PARIS-V), Co-directeur de thèse

Madame ANNE EGO

DOCTEUR EN SCIENCES, CHU GRENOBLE ALPES, Co-directrice de thèse

Monsieur ERIC VERSPICK

PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., UNIVERSITE DE ROUEN-NORMANDIE, Président

Madame ALINE RIDEAU BATISTAT NOVAIS

DOCTEUR EN SCIENCES, CHU ROBERT-DEBRE - PARIS, Examinatrice

Madame MAI THUY LUU, Examinatrice

RESUME EN FRANÇAIS

Introduction - Prévenir l'hémorragie intraventriculaire (HIV) reste un challenge pour le néonatalogue car malgré les progrès effectués dans le domaine ces dernières années, son incidence reste stable, autour de 10%.

Objectifs – Cette thèse de doctorat a deux objectifs principaux : (i) identifier des facteurs de risques per-nataux des HIV sévères au sein de la cohorte Epipage 2 (ii) étudier des facteurs influençant le devenir neurosensoriel à 2 ans à travers 3 cohortes : française (Epipage2), canadienne et australo-néozélandaise.

Méthodes – Trois travaux ont contribué à répondre à ces objectifs : 1-, le lien entre la cause maternelle de l'accouchement et les HIV sévères a été étudié chez l'enfant de moins de 32 SA, grâce à une régression logistique multinomiale. 2- Un score de propension a été construit afin d'étudier la relation entre l'extubation précoce et le risque des HIV chez l'enfant de moins de 29 SA. 3-Concernant le devenir, le projet consiste à comparer le devenir neurosensoriel d'enfants entre 18 et 36 mois d'âge corrigé entre 3 cohortes internationales

Résultats - L'hématome rétroplacentaire (HRP) et la menace d'accouchement prématuré avec inflammation sont associés à une augmentation de l'incidence des HIV sévères (uniquement HIV de grade 4 pour les MAP). L'extubation précoce n'est pas associée aux HIV sévères dans notre cohorte.

Conclusion - Concernant la prévention des hémorragies cérébrales de la grande prématurité, nos travaux montrent d'une part, que la prise en compte des causes de la prématurité a son importance et que d'autre part les nouvelles stratégies de prise en charge ventilatoire comportent une certaine sécurité. La comparaison de différentes cohortes en population peut continuer à approfondir et améliorer les pratiques afin d'obtenir de meilleurs résultats quant à leur devenir.

Mots clés : prévention, hémorragie intraventriculaire, pathologies maternelles, extubation, benchmarking.

RESUME EN ANGLAIS

Background - Preventing severe intraventricular hemorrhage (IVH) is always a daily challenge in neonatology intensive care unit (NICU). Despite of many progress realized during last decades, their incidence remains stable, around 10%.

Objectives - This PhD work has two main objectives: (i) identify perinatal risk factors of IVH through Epipage 2 cohort and (ii) examine factors associated with worse neurosensory outcome at 2 years of corrected age with comparison between 3 cohorts: from Canada, France, Australia and New Zealand.

Methods – This present work incorporated 2 studies and 1 project: 1- The association between the main cause of delivery and IVH was studied with multinomial regression model in infants < 32 weeks of gestational age (GA). 2- A propensity score was used to analyse if early extubation was a risk factor of IVH in infants born under 29 weeks of GA. 3/Concerning the third project data of the three international cohort will be pooled in order to be analyzed together.

Results - Abruptio placenta and preterm labor (PL) with inflammation were associated with grade 3 and 4 IVH (only grade 4 IVH for PL). Otherwise, early extubation was not associated with severe IVH.

Conclusion – Concerning severe IVH, our work shows that taking account the causes of prematurity is crucial and new gentle ventilation strategies are relatively safe. The comparison between different population based cohorts could contribute to deeply understand and enhance the care to improve the outcome.

Key words: prevention, intraventricular hemorrhage, maternal pathology, extubation benchmarking

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Thierry Debillon, pour son soutien sans faille depuis le début, merci de me guider avec un tel enthousiasme et une telle dynamique,

A Monsieur le Professeur Pierre Yves Ancel, qui a accepté de codiriger cette thèse, merci pour vos avis précieux,

A Madame le Docteur Anne Ego qui a réussi à me transmettre la fibre épidémiologique, merci d'être présente depuis le début,

A Madame le Docteur Mai Thuy Luu, merci d'avoir accepté de faire partie du jury et d'avoir fait (et de toujours faire) preuve de tant d'enthousiasme et de positivité face au troisième projet.

Aux membres du jury, Madame le Professeur Sylvie N'Guyen, Monsieur le Pr Eric Verspick et Madame le Pr Sophie Alexander et Madame le Docteur Aline Rideau-Batistat Novais, merci d'avoir accepté de juger ce travail, soyez assurés de ma reconnaissance,

Aux membres de l'équipe Themas (et particulièrement Mr le Professeur Benoit Allenet) qui m'ont accueillie au sein de leur unité de recherche,

A tous les nouveau-nés hospitalisés et à leurs parents qui font preuve d'un incroyable courage,

A mes collègues dont la bonne humeur et le professionnalisme n'a pas d'égal, merci de me permettre de concrétiser ces 5 années de voyage scientifique et bien plus encore,

Aux équipes de maternité, réanimation néonatale et néonatalogie pour leur beau travail,

A mes amies et amis qui m'aident à traverser les tempêtes et les jours de ciel bleu,

A ma famille qui se demande encore pourquoi je me suis embarquée dans ce voyage mais qui navigue malgré tout, toujours à mes côtés quel que soit le temps,

A Mathieu et Flora, ma plus belle équipe et mon plus bel avenir.

Table des matières

ETAT DES CONNAISSANCES SUR LE SUJET	15
I. La prématurité	15
II. Physiopathologie et diagnostic de l'hémorragie intraventriculaire.....	17
A. Définition de l'hémorragie intraventriculaire	17
B. Physiopathologie (d'après Volpe 5 ^{ème} édition)	19
a. La zone germinale ou sous épendymaire	19
b. Autorégulation cérébrale de l'enfant prématuré.....	20
C. Diagnostic des HIV	21
a. Clinique	21
b. Radiologique	22
III. Epidémiologie des hémorragies intraventriculaires sévères	24
A. Incidence	24
B. Facteurs de risques	26
a. Traitement pour la fertilité, gémellarité	27
b. Chorioamniotite.....	28
c. Retard de croissance intra-utérin isolé et petit poids pour l'AG	29
d. Hématome rétroplacentaire	29
e. Accouchement voie basse	30
f. Naissance outborn	30
g. Durée du travail.....	31
h. Sepsis néonatal précoce.....	31
i. Gravité clinique dans les premiers jours de vie.....	31
j. Hypotension et amines	32
k. Hypercapnie/ acidose	32
l. L'administration rapide de soluté hyperosmolaire.....	33
m. Désordres électrolytiques	33
n. Pneumothorax.....	34
o. Stratégies de ventilation	34
p. Thrombophilie et anomalie de la coagulation	35
C. Facteurs préventifs	36
a. Corticothérapie anténatale.....	36
b. Sulfate de Magnésium.....	37
a. Pathologie hypertensive et exposition aux tocolytiques	38
b. Clampage tardif.....	38
c. Les AINS et le canal artériel	39
d. La position de la tête	43

IV.	Devenir des enfants avec HIV sévères	45
A.	HIV 4.....	45
a.	Séquelles motrices.....	45
b.	Séquelles concernant les autres troubles moteurs	46
c.	Décès	46
d.	Cognitif.....	47
e.	Convulsions néonatales et problèmes ophtalmologiques.....	47
f.	Facteurs pronostiques	48
B.	HIV 3.....	51
a.	Physiopathologie et dilatation ventriculaire	51
b.	Traitement	51
c.	Devenir	52
	PROBLEMATIQUE DE TRAVAIL.....	57
	PRINCIPAL OBJECTIF DE LA THESE	59
	DEMARCHE SCIENTIFIQUE ET CONDUITE DE LA THESE	61
	RESULTATS ET DISCUSSION DES ETUDES	63
I.	Etude 1 : Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants. Results of Epipage 2 cohort study	63
A.	Question de recherche	63
B.	Méthodes utilisées : la régression logistique.....	63
C.	Article n°1	65
D.	Discussion	95
II.	Etude 2: Early extubation is not associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants born before 29 weeks of gestation.	99
A.	Question de recherche	99
B.	Méthodes utilisées : score de propension et étude de cohorte.....	99
C.	Article n°2	101
D.	Discussion	130
III.	Etude 3: Determinants of neurosensory impairment in infants born extremely preterm: comparison across three international cohorts	133
A.	Question de recherche	133
B.	Méthodes utilisées : le benchmarking	133
C.	Projet de recherche n°3 (projet initial envoyé aux 3 cohortes pour acceptation).....	135
D.	Discussion	149
	SYNTHESE DES RESULTATS ET RETOMBEES POSSIBLES DE LA THESE	155
I.	L'HIV sévère, vers des mesures préventives drastiques?	155
II.	L'HIV 4, une prise en charge peut être un peu trop radicale ?	156

III. Le benchmarking.....	157
PERSPECTIVES	159
CONCLUSION	159
COMMUNICATIONS ORALES OU ECRITES ASSOCIEES AU DOCTORAT.....	161
BIBLIOGRAPHIE.....	162

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Schéma de coupe cérébrale frontale. Localisation des différents stades d'hémorragies. D'après Volpe-2009-Lancet Neurology)	19
Figure 2. Différents stades d'hémorragies intraventriculaires. A.HIV de grade 1, B. HIV de grade 2, C. HIV de grade 3, D. HIV de grade 4	23
Figure 3. Résultats « intraventricular hemorrhage AND preterm birth » sur Pubmed (Mai 2020).....	26
Figure 4. Estimation de l'effet et statistique des traitements du CA sur les HIV tous grades. D'après Mitra et al, 2018, JAMA	42
Figure 5. Le trigone cérébral, voute à 4 piliers, lame de substance blanche située en dessous du corps calleux.....	49
Figure 6. Différents facteurs intervenants dans l'association entre pathologie responsable de l'accouchement et HIV.....	64
Figure 7. Données concernant la mortalité et morbidité des enfants de moins de 29 SA selon les différents centres participants au CNN. Figure extraite du CNN 2018 annual report....	158

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification des hémorragies cérébrales selon Papile [6].....	18
Tableau 2. Différents stades de sévérité des hémorragies de la matrice germinale et des hémorragies intraventriculaire par ETF (D'après Volpe, 5ème édition).....	18
Tableau 3. Symptomatologie pouvant accompagner les HIV d'après Volpe, 5th Edition ...	21
Tableau 4. Incidence des hémorragies ventriculaires sévères (grade 3 et 4) selon les cohortes et les pays	25
Tableau 5. Facteurs de risques/ protecteurs identifiés dans la littérature	27
Tableau 6. Comparaison des différentes définitions de déficit neurosensoriels selon les études et pays [2,3,186–192].....	152
Tableau 7. Comparaison des différents devenir neuro-développemental et sensoriel des enfants prématurés à travers différents pays [2,3,186–192].....	153

ABREVIATIONS

AG : âge gestationnel

CA : canal artériel

ETF : échographie transfontanellaire

FIV : fécondation in vitro

GMFCS : gross motor functional classification system

HIV : hémorragie intraventriculaire

HRP : hématome rétroplacentaire

IC : intervalle de confiance

I² : index d'hétérogénéité

IRM : imagerie par résonance magnétique

LATA : limitation et arrêt des thérapeutiques actives

LMPV : leucomalacie périventriculaire

MAP : menace d'accouchement prématuré

OR : odd ratio

PC : paralysie cérébrale

RR : risqué relatif

RCIU: retard de croissance intra-utérin

VM : ventilation mécanique

ETAT DES CONNAISSANCES SUR LE SUJET

I. La prématurité

La prématurité est définie par une naissance avant 37 semaines d'aménorrhée (SA) (définition *OMS*). Selon les pays, l'incidence varie entre 7 et 10% et tend à augmenter devant les progrès de la procréation médicalement assistée entre autres [1]. Les néonatalogues sont parallèlement appelés à prendre en charge des enfants de plus en plus immatures et dont les risques de séquelles à court et à long sont plus importants [2,3]. L'étude de cohorte de 2011 en France Epipage 2 a montré que 52 % des enfants de 22-26⁺⁶ SA étaient vivants à la sortie de l'hôpital, et 60 % de ces enfants sortaient vivants sans morbidité sévère versus 94% et 88% chez les enfants de 27-31⁺⁶ SA [4]. Du fait de leur immaturité globale, ces enfants sont exposés à des complications respiratoires, digestives, infectieuses et neurologiques. Deux types de lésions neurologiques sont potentiellement responsables de séquelles chez ces enfants : les lésions hémorragiques sévères et les lésions ischémiques sévères [5,6]. Contrairement à l'incidence des lésions ischémiques autour de 2%, l'incidence des lésions hémorragiques ne semble pas diminuer ces dernières années (autour de 10%) malgré les progrès effectués [4,7–10]. Nous nous centrerons dans ce travail sur les lésions hémorragiques et principalement les hémorragies intraventriculaires (HIV) sévères.

II. Physiopathologie et diagnostic de l'hémorragie intraventriculaire

A. Définition de l'hémorragie intraventriculaire

Les lésions hémorragiques de l'enfant prématuré ont été décrites par Papile à la fin des années 1970 (Papile 1978). Leur pic d'apparition se situe en général au 4^{ème} jour de vie [11]. Ces dernières sont communément décrites en 4 stades (Classification de Papile : **Tableau 1** et Classification de Volpe : **Tableau 2**) correspondant à un continuum physiopathologique (**Figure 1**). L'hémorragie de grade 1 se localise dans la région sous épendymaire. L'HIV 1, en s'étendant, peut rompre les parois ventriculaires et donner lieu à l'HIV de stade 2. Le saignement actif ventriculaire, la limitation de résorption du LCR par la paroi épendymaire et l'obstruction de la circulation du LCR par un caillot entraînent une dilatation ventriculaire : c'est l'HIV de grade 3. Enfin, l'HIV de grade 4 ou encore appelée infarctus de Volpe, infarctus hémorragique ou hémorragie intra-parenchymateuse résulte d'une lésion ischémique parenchymateuse remaniée secondairement par des phénomènes hémorragiques. Les études microscopiques de cette nécrose hémorragique périventriculaire indiquent que celles-ci résulte d'un infarctus veineux lié à la stase sanguine, se compliquant secondairement de remaniements hémorragiques [12]. La plupart de ces hémorragies restent unilatérales cependant elles peuvent envahir la substance blanche de la région frontale à pariéto-occipitale. Cette lésion est bien distincte des hémorragies secondaires au sein des leucomalacies périventriculaires (LMPV) kystiques habituellement bilatérale [13].

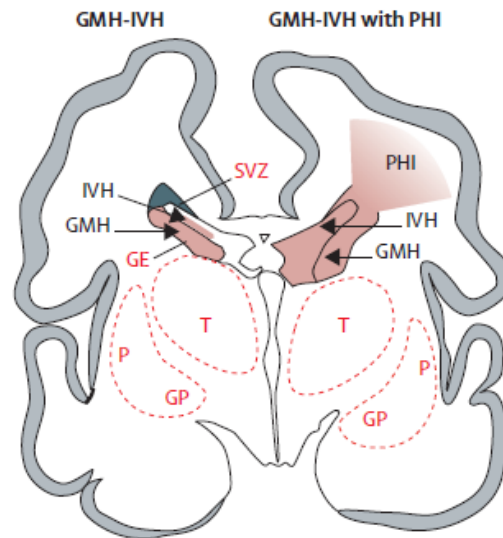
Tableau 1. Classification des hémorragies cérébrales selon Papile [6]

Grade	Description
HIV 1	Hémorragie sous épendymaire
HIV 2	Hémorragie intraventriculaire sans dilatation
HIV 3	Hémorragie intraventriculaire avec dilatation
HIV 4	Hémorragie intraventriculaire avec hémorragie intra-parenchymateuse

Tableau 2. Différents stades de sévérité des hémorragies de la matrice germinale et des hémorragies intraventriculaire par ETF (D'après Volpe, 5ème édition [14])

Sévérité	Description
Stade 1	Hémorragie de la matrice germinale avec absence ou minime hémorragie intraventriculaire (<10% de la surface ventriculaire sur une coupe parasagittale)
Stade 2	Hémorragie intraventriculaire (10-50% de la surface ventriculaire sur une coupe parasagittale)
Stade 3	Hémorragie intraventriculaire (>50% de la surface ventriculaire sur une coupe parasagittale, généralement dilatation du ventricule latérale)
Notation séparée	Echodensité periventriculaire (localisation et extension)

Figure 1. Schéma de coupe cérébrale frontale. Localisation des différents stades d'hémorragies. D'après Volpe-2009-Lancet Neurology)



B. Physiopathologie (d'après Volpe 5^{ème} édition)

a. La zone germinale ou sous épendymaire

La zone sous-épendymaire est une zone de fragilité chez les enfants grands prématurés, elle est la matrice de cellules germinales. En effet, cette région ventro-latérale des ventricules latéraux est la source des précurseurs neuronaux entre les 10 et 20^{èmes} semaines. Au troisième trimestre elle est la source de précurseurs gliaux qui deviennent des oligodendrocytes et astrocytes. Etant donné la prolifération qui s'y produit, cette région hautement cellulaire, de texture gélatineuse est richement vascularisée par des artéριοles latérales striées profondes provenant des artères antérieures (via artère de Heubner), cérébrales moyennes (via ses branches striées) et carotide interne (via artère choroidienne antérieure).

Le rôle exact de ces trois grandes artères dans la vascularisation de cette zone est débattu. Cependant sa composition en branches terminales constitue une « vascular end zone » et cela la rend particulièrement vulnérable aux agressions ischémiques. Ce lit capillaire fragile est généralement composé de vaisseaux relativement large avec une ligne endothéliale

irrégulière. Ces vaisseaux deviennent matures au moment où la zone germinale disparaît aux alentours du terme. Ce riche réseau microvasculaire décrit ci-dessus est en continuum avec un système veineux profond de veines terminales se drainant dans la veine de Galien. L'hémorragie crée ainsi une véritable congestion veineuse entraînant ainsi une ischémie péri-ventriculaire avec enfin l'apparition d'un infarctus hémorragique.

b. Autorégulation cérébrale de l'enfant prématuré

L'autorégulation du débit sanguin cérébral se définit par le fait que ce dernier reste constant lorsqu'il subit une variation de pression. La déformation endothéliale des cellules des vaisseaux sous l'effet de la vasodilatation ou vasoconstriction entraînerait des signaux endothéliaux, qui par l'intermédiaire des pompes (NO, Ca^{2+}/K^+ , et endothéline-1) agit sur les cellules du muscle lisse. Chez le nouveau-né prématuré ce mécanisme d'autorégulation est présent mais immature. Quand ce mécanisme est absent, il est dit passif aux pressions « *pressure passive* » en anglais dans les articles. Une étude a démontré que sur 90 enfants prématurés « malades », 95% présentaient des périodes de régulation passive plus ou moins prolongée et ce, dans les 5 premiers jours de vie [15]. Ce mécanisme est d'autant plus fragile qu'il semble influencé par un certain nombre de facteurs (grandes variations de tension artérielle, asphyxie périnatale, variation de $PaCO_2$, taux d'hémoglobine, glycémie, convulsion...) qui peuvent supprimer le phénomène d'autorégulation et faire passer l'enfant en circulation cérébrale passive persistante. Ainsi l'augmentation de la pression artérielle systémique par vasoconstriction systémique entraîne une augmentation du flux sanguin cérébral et peut aboutir à des lésions hémorragiques et inversement. Le contrôle de ces facteurs semble ainsi primordial dans la gestion préventive des HIV.

C. Diagnostic des HIV

a. Clinique

Le diagnostic clinique des HIV sévères sans échographie reste difficile et non spécifique. Celles-ci sont majoritairement diagnostiquées lors d'un examen de routine selon les protocoles de services, l'échographie transfontanellaire (ETF) (cf II-C-b). Cependant le clinicien peut être alerté par une augmentation inhabituelle du PC, une dégradation brutale de l'enfant (hypercapnie, troubles ventilatoires) ou une chute du taux d'hémoglobine. Volpe a d'ailleurs décrit 3 différentes symptomatologies accompagnant le diagnostic d'HIV sévères : la dégradation catastrophique, la dégradation saltatoire et le silence clinique (**Tableau 3**).

Tableau 3. Symptomatologie pouvant accompagner les HIV d'après Volpe, 5th Edition[14]

	Syndrome catastrophique	Syndrome saltatoire=dégradation progressive	Syndrome silencieux Pas de dégradation
Délai d'évolution	Minutes/Heures	Heures/Jours	-
Fréquence	Le plus rare		Le plus fréquent
Clinique	<ul style="list-style-type: none"> - Stupeur → Coma - Instabilité respiratoire/ apnée - Convulsion tonico-cloniques - Posture décérébrée - Pupilles fixes aréactives - Yeux fixes à la stimulation vestibulaire - Quadriparésie spastique 	<ul style="list-style-type: none"> - Altération de l'état de conscience - Diminution de la motricité - Hypotonie - Angle poplité - Anomalies de position des globes oculaires - Instabilité respiratoire 	-
ETF	Hémorragie massive		-

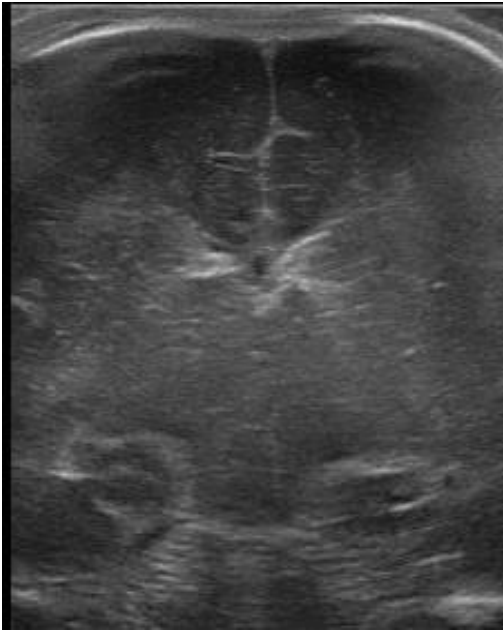
b. Radiologique

L'ETF sériée reste l'examen de choix pour le diagnostic de l'HIV. Réalisée au chevet du nouveau-né durant les premiers jours de vie, par un radiologue ou néonatalogue expérimenté, elle est sécuritaire, peu déstabilisante pour l'enfant et peut être répétée autant de fois que nécessaire pour contrôler l'évolution des lésions. La fontanelle antérieure représente la fenêtre acoustique de choix pour ce type de diagnostic. L'opérateur balaye avec une sonde généralement de 7.5 Mhz, les territoires frontaux à postérieurs puis latéral gauche et droit. Il peut ainsi repérer une hyperéchogénéicité dans la zone épendymaire pour l'HIV 1 (**Figure 1-A**), une dilatation modérée des ventricules latéraux ainsi qu'une hémorragie modérée dans ceux-ci pour le stade 2 (**Figure 1-B**), une dilatation significative et saignement intraventriculaire important dans le stade 3 (**Figure 1-C**). Le stade 4 lui correspond à une hyperéchogénéicité périventriculaire en éventail caractéristique de ce type d'hémorragie (**Figure 1-D**). Ces hémorragies peuvent être uni ou bilatérales.

Peu d'études récentes ont analysé spécifiquement la sensibilité et la spécificité de l'ETF pour le diagnostic de l'HIV car le gold standard est l'analyse anatomo-pathologique cérébrale.

Ibrahim *et al* dans leur revue relate une étude de Paneth *et al* sur la corrélation des images échographiques et l'analyse post mortem des HIV. Ces derniers avaient montré que 50% des HIV n'étaient pas détectées par une échographie initiale. Cependant quand une série de 3 ETF étaient réalisées et que la lésion mesurait plus de 1 cm, tous les cas étaient dépistés [16].

Comparé à l'IRM, les ETF sériées semblent très efficaces pour détecter en particulier les HIV de grade 4 [17]. En réalisant une ETF et une IRM le même jour de vie chez des patients de moins de 30 SA, Maalouf *et al* ont calculé des valeurs prédictives positives pour l'ETF de 85 % pour le diagnostic des HIV [18]. L'IRM au vue de la réalisation difficile (transport) dans les premiers jours de vie n'est pas l'examen de premier choix pour diagnostiquer les HIV.



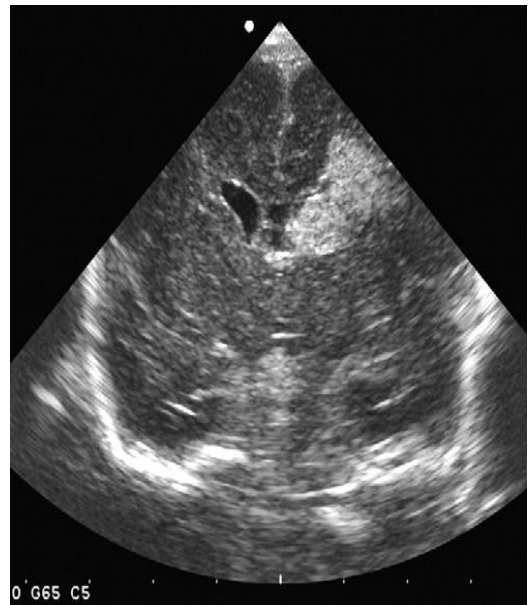
A



B



C



D

Figure 2. Différents stades d'hémorragies intraventriculaires. A.HIV de grade 1, B. HIV de grade 2, C. HIV de grade 3, D. HIV de grade 4

III. Epidémiologie des hémorragies intraventriculaires sévères

A. Incidence

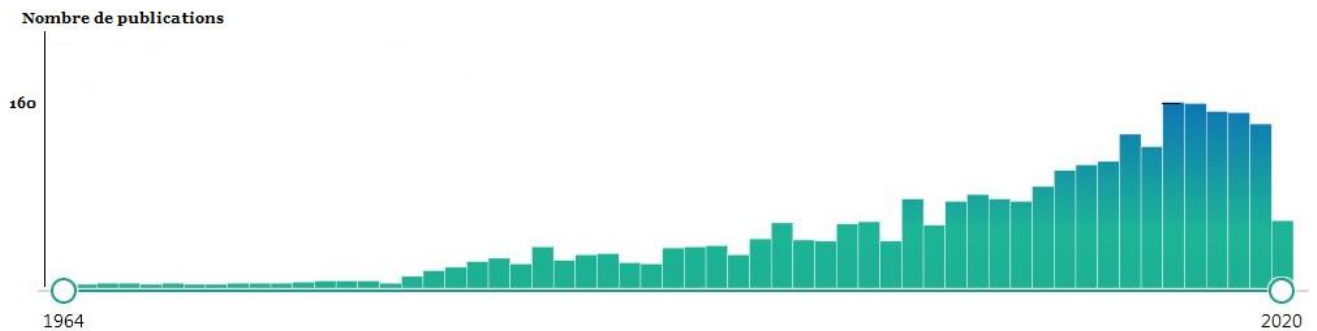
L'incidence des HIV sévères varie selon les études et l'AG. Cela peut varier de 3 à 9 % pour les HIV 3 et de 3-5% pour les HIV 4. Le **tableau 4** résume les différentes fréquences d'HIV à travers différentes cohortes/études dans le monde. Le dénominateur est le nombre d'enfants admis en unité de soins intensifs ayant bénéficié d'une ETF pour la plupart sauf pour l'étude Epipage 2 où le dénominateur était le nombre d'enfants sortis vivants de réanimation. Comme évoqué précédemment, l'incidence ne semble pas avoir diminué contrairement aux LMPV pour lesquelles l'incidence semble avoir chuté de moitié : d'environ 5 à 2,5% depuis les années 1990 [4,7–9,19,20]. Il existerait donc un ou plusieurs facteurs de risque identifié(s) ou non, mais non contrôlé(s) par les progrès des dernières décennies, d'où la multitude de publications sur les HIV ces dernières années (**Figure 3**).

Tableau 4. Incidence des hémorragies intraventriculaires sévères (grade 3 et 4) selon les cohortes et les pays

Cohorte	Publication	Pays	Année	AG	N	Taux d'HIV sévère
Epipage 1	Larroque, JPeds 2003	France	1997	<32 SA	2667	6%
Epipage 2	Ancel, JAMA 2015	France	2011	<32 SA	3226*	8%
Epibel	Vanhaesebrouck, Pediatrics 2004	Belgique	2000	<27 SA	303	25%
Vermont oxford net.	Kuster, J Child Neurol 2009	USA	1997-2008	<30 SA ou <1500g	1016	16%
Elgan (NICHD)	Hamrick, Jpeds 2004	USA	2003-2007	<29 SA	8260	6%
		UK	2008-2010			6%
		Australie				10%
		Canada				12%
iNeo	Shah, JPeds 2015	Israël			55222	4%
		Japon	2007-2010	<28 SA		10%
		Espagne				5%
		Suède				8%
		Suisse				8%

*vivants à la sortie

Figure 3. Résultats « intraventricular hemorrhage AND preterm birth » sur Pubmed (Mai 2020).



B. Facteurs de risques

La plupart des HIV sévères apparaissent précocement dans la vie de l'enfant prématuré (dans les premières 96 heures de vie). Cela concerne, en terme de délai, l'étude des facteurs de l'anténatal au néonatal précoce (essentiellement la première semaine). A travers les prochains paragraphes nous avons listé les différents facteurs pouvant être impliqués dans la survenue d'HIV. La robustesse des associations dépend surtout de la qualité, de l'objectif des études et du nombre de sujets inclus. Concernant les facteurs postnataux et l'apparition d'HIV sévères on peut retrouver ainsi plusieurs facteurs décrits dans la littérature. Cependant, comme dans toute étude épidémiologique la relation de causalité concernant les facteurs postnataux peut être remise en question notamment en ce qui concerne la chronologie des événements. Il faut alors bien étudier à travers les études que l'HIV n'était pas présente avant la déclaration du facteur étudié. Ceci n'est pas toujours relaté dans les articles car pas forcément réalisable dans la réalité clinique. Le **tableau 5** résume l'ensemble des facteurs qui ont été étudiés dans la littérature comme associés aux HIV. Leur étude sera plus approfondie dans les prochains paragraphes.

Tableau 5. Facteurs de risques/ protecteurs identifiés dans la littérature

	Facteurs de risque	Facteurs protecteurs	Facteurs controversés
ANTENATAL	<ul style="list-style-type: none"> • Gémellarité (monochorionicité) • Chorioamniotite • Durée du travail 	<ul style="list-style-type: none"> • Corticothérapie anténatale • Pathologie hypertensive maternelle • Sulfate de Magnesium 	<ul style="list-style-type: none"> • RCIU/PAG • Traitement pour la fertilité • Mode d'accouchement • Saignement anténatal/HRP
PERNATAL	<ul style="list-style-type: none"> • Naissance outborn 	<ul style="list-style-type: none"> • Clampage tardif du cordon 	
POSTNATAL	<ul style="list-style-type: none"> • Gravité clinique dans les premiers jours de vie • Hypotension/amines • Hypercapnie/acidose • Administration de soluté hyperosmolaire • Désordres électrolytiques • Ventilation • Thrombophilie et anomalies de la coagulation 		<ul style="list-style-type: none"> • Positionnement de la tête • Traitement pour le canal artériel

a. Traitement pour la fertilité, gémellarité

A notre connaissance, à ce jour aucune grande étude prospective de cohorte concernant les nouveaux nés issus de fécondation in vitro (FIV) n'a étudié spécifiquement l'incidence des HIV par rapport à une population témoin [21,22] rendant cette association un peu fragile. Quelques études ont analysé l'association entre la FIV et l'apparition des HIV mais ce sont souvent des études cas-témoins avec de petits effectifs [23,24]. Linder *et al* dans leur analyse rétrospective retrouvaient un lien après analyse multivariée de cas témoins entre les HIV sévères et l'antécédent de FIV [25].

Concernant les jumeaux, nous savons que la morbi-mortalité est plus élevée dans ce groupe en général [26]. Parmi eux, les jumeaux mono-chorioniques du fait de leurs anastomoses placentaires complexes et surtout des éventuels traitements associés (laser et surtout amnioréduction) sont plus à risque d'anomalies neurologiques à court et moyen terme [27,28]. La méta-analyse de Klink après avoir poolé le résultat de 2 études randomisées sur le laser ne montrait pas de différence significative de la fréquence des HIV dans les deux groupes (laser versus amnioréduction), la tendance était plus favorable au laser [29].

D'autre part, l'impact du décès d'un co-jumeau monochorionique a bien été étudié dans la littérature. Il est maintenant admis que les effets transfusionnels suite à ce décès entraînent des déséquilibres hémodynamiques jouant un rôle dans l'agression cérébrale sur le survivant [30]. Deux méta-analyses récentes ont synthétisé le phénomène. La première date de 2011 et a analysé 7 études assez hétérogènes (Index d'hétérogénéité : $I^2=42,8\%$). Il n'y avait pas de différence significative sur les leucomalacies périventriculaires et les HIV [31]. L'autre plus récente et dont les études ($n=6$) étaient moins hétérogènes ($I^2=21,6\%$) mettait en évidence qu'environ 1 enfant survivant sur 5 présentaient des anomalies à l'imagerie cérébrale anténatale (HIV et leucomalacie) [30].

b. Chorioamniotite

Il est établi que la chorioamniotite, par l'accumulation de cytokines inflammatoires maternelles et la réponse inflammatoire fœtale qu'elle entraîne, a un impact sur le cerveau du fœtus. Elle entraînerait en effet une augmentation de l'oxygène, une perméabilité accrue de la barrière hématoencéphalique et l'activation de la réponse immunitaire [32,33]. Deux méta-analyses récentes poolant plus de 5000 patients ont étudié l'association entre HIV et chorioamniotite –l'association avec les leucomalacies périventriculaires étant bien décrite dans la littérature-. La difficulté des auteurs, est que la définition variée de la chorioamniotite (clinique, biologique, histologique) rend parfois l'homogénéisation clinique (patient choisi,

définition des critères de jugements) et statistique (index d'hétérogénéité) des études, difficile. Concernant les résultats, les deux méta-analyses de 2017 et 2019 retrouvaient une association entre chorioamniotite (toutes définitions confondues) et les HIV (quel que soit le grade) [34,35]. Les analyses de sensibilité mettaient en évidence que ce soit uniquement pour la chorioamniotite clinique ou histologique un Odd ratio (OR) significatif >1 pour les HIV tous grades confondus et sévères. Ces deux méta-analyses portaient sur plus d'une vingtaine d'études de cohortes et plus de 5000 patients.

c. Retard de croissance intra-utérin isolé et petit poids pour l'AG

Certains auteurs ont montré que le retard de croissance intra-utérin (RCIU) pouvait accélérer la maturation neurologique et pulmonaire [36]. Sur l'animal, la préexposition à un stress hypoxique avant la naissance semble induire un mécanisme d'adaptation qui pourrait protéger contre les agressions anoxo-ischémiques. Cependant dans la littérature, le lien entre RCIU/Petit poids pour l'AG isolé et HIV reste débattu [37]. Bien que dans cette population la morbi-mortalité reste plus élevée, certaines études ne retrouvaient pas forcément une incidence plus élevée des HIV sévères chez ces enfants [38–41]. Ancel *et al*, à contrario à travers la cohorte Epipage 1, retrouvaient un OR significatif (3.9 (1.3-11.5)) pour les HIV de grade 4 par rapport au groupe de référence. Ce dernier groupe correspondait à des enfants nés dans un contexte d'hypertension maternelle sans RCIU. L'OR n'était pas significatif pour les HIV 3 [42]. Cette association a été retrouvée aussi dans d'autres études de cohortes [43].

d. Hématome rétroplacentaire

Aucune étude n'a étudié spécifiquement l'impact de la survenue d'un hématome rétroplacentaire (HRP) sur l'incidence d'HIV sévère. Cependant certaines études dont le but était d'identifier les facteurs de risques d'HIV sévères en général n'ont pas associé l'hématome

rétro placentaire (HRP) (définition non explicite) à une augmentation du risque d'HIV [25,44]. Plus largement, la présence de saignement anténatal n'était pas associée aux HIV sévères [45,46].

e. Accouchement voie basse

Le mode d'accouchement idéal pour les enfants prématurés reste controversé et les données concernant l'impact sur le devenir néonatal inconstantes. En effet la césarienne était dans certaines études moins associée aux HIV sévères [47,48]. L'association était plus forte lorsque la césarienne était réalisée hors urgence selon une étude de cohorte allemande [49]. Cependant, d'autres études ne retrouvaient pas de différence significative concernant l'association HIV et césarienne [50–52]. Cette association semble difficile à prouver car le mode d'accouchement reste très lié à la pathologie maternelle qui elle-même peut être associée à l'apparition d'HIV. A titre d'exemple, Hansen *et al* avaient essayé de contrôler le facteur infectieux en stratifiant les enfants nés après une rupture des membranes <1h et en ajustant sur la présence de funiculite sur le placenta et ne retrouvaient plus l'association. Cela pouvait aussi s'expliquer par un manque de puissance car ils avaient stratifié leur population en de nombreux groupes [53].

f. Naissance outborn

« Outborn » signifie pour un enfant prématuré le fait d'être transféré en postnatal dans un centre de niveau adapté aux soins qu'il nécessite [54]. Ceci est un facteur bien connu de morbidité néonatale et d'HIV même après ajustement sur la corticothérapie anténatale (souvent incomplète du fait du transfert urgent). En effet, le transport de ces enfants en pleine période transitionnelle peut impacter sur leur stabilité clinique (thermique, respiratoire, hémodynamique) et ainsi les prédisposer à un risque plus grand d'hémorragies cérébrales. Ceci est bien démontré dans plusieurs études récentes et anciennes [44,45,55].

g. Durée du travail

Une étude a retrouvé après ajustement sur l'âge gestationnel, le poids et la présence de corticothérapie anténatale, une association entre HIV et durée du travail >12h [53].

h. Sepsis néonatal précoce

La définition de sepsis précoce peut diverger dans la littérature. S'il est bien démontré que le sepsis précoce est un facteur de risque de lésions ischémiques, la littérature n'abonde pas d'articles sur ce sujet et les HIV sévères [56]. Une étude cas témoin a retrouvé en multivarié que le sepsis précoce (défini par des signes cliniques de sepsis plus au moins une hémoculture positive dans les 72 premières heures de vie) était associé à une augmentation de l'incidence des hémorragies sévères [25].

i. Gravité clinique dans les premiers jours de vie

L'instabilité clinique -au sens large- en salle de naissance et durant les premières heures de vie semble être un facteur identifié associé à une augmentation du risque des HIV. Certains auteurs ont montré que le fait d'être réanimé (définition non précisée) et de présenter un score d'Apgar entre 0 et 3 à 1 min pouvait être associé à une augmentation du risque d'HIV sévères [50]. Dans une autre étude rétrospective, le pourcentage d'HIV était significativement plus élevé dans le groupe des enfants qui avait reçu de l'adrénaline en salle [57]. Le score de sévérité clinique à l'admission CRIBS (Clinical Risk Index for Babies) supérieur à 10 (après ajustement sur l'AG et le poids de naissance) ainsi qu'un score de SNAPPE-II >55 (Score for neonatal acute physiology perinatal extension) (apparaissait être associé à une augmentation du risque d'HIV sévères [58,59].

j. Hypotension et amines

L'hypotension chez l'enfant prématuré est définie communément dans la littérature comme une pression artérielle moyenne inférieure à celle de l'AG ou inférieure à 30 mmHg selon deux mesures consécutives [60,61]. Le recours aux inotropes s'associe clairement à l'augmentation des HIV sévères et autres lésions cérébrales et à un plus mauvais développement neurologique [61–63]. La modification du débit sanguin cérébral induite par l'administration d'amines ou de remplissage pourrait être à l'origine de cet effet [64]. Lightburn *et al* n'ont constaté aucune différence de vélocité du flux sanguin cérébral chez les nouveaux nés de petit poids à la naissance présentant une hypotension avérée [64]. L'analyse de la Cochrane ne soutient plus depuis 2004 l'administration systématique d'un remplissage lors d'une hypotension chez le prématuré. Cette pratique ne démontrant pas son effet sur la diminution de la mortalité et des séquelles neurologiques à moyen et court terme [65]. Celle-ci pouvant même être délétère du fait des variations brusques de débit sanguin qu'elle induit [66].

k. Hypercapnie/ acidose

L'hypercapnie entraîne une perte d'autorégulation cérébrale : la circulation sanguine cérébrale devient alors passive et plus sensible aux variations hémodynamiques. Celle-ci est un facteur de risque connu d'HIV lorsqu'elle est présente dans les 3 premiers jours de vie [67]. L'hypocapnie, elle semble plus être associée aux lésions ischémiques [68,69]. L'étude PHELBI (Permissive Hypercarbia in Extremely Low Birth Weight Infants) démontre que chez les patients du groupe hypercapnie permissive (55-65 mmHg), il n'y avait pas d'augmentation de risque d'HIV par rapport au groupe normocapnique [70]. Cependant certains auteurs ont montré qu'une variation de capnie importantes durant les 72 premières heures de vie ou des taux extrêmes de capnie étaient associés à une morbidité neurologique à court terme

augmentée [68,71,72]. Une étude mais cas-témoin, rétrospective retrouvait un effet protecteur de l'hypocapnie dans les 24 premières heures sur les HIV [25]. Enfin, en lien étroit avec l'hypercapnie, un pH acide (<7.1) ou un base déficit élevé ($>-12\text{mEq}$) dans les premières heures de vie serait associé à l'apparition d'HIV sévères [73]. La régulation de la capnie est donc un des rares paramètres postnataux sur lesquels les cliniciens peuvent intervenir pour tenter d'améliorer l'incidence des HIV.

l. L'administration rapide de soluté hyperosmolaire

Le rôle du bicarbonate de sodium (par l'augmentation du CO_2 qu'elle peut entraîner) dans la survenue d'HIV sévère n'est pas évident dans la littérature et a été largement étudié avant les années 2000 [74]. Cependant, toute variation brusque du volume sanguin lors de l'administration de bicarbonate de sodium est un facteur de risque d'hémorragie cérébrale [75].

m. Désordres électrolytiques

L'hypernatrémie et l'hyperglycémie entraînent une hyperosmolarité sanguine, des mouvements osmotiques de fluides et peuvent ainsi entraîner des ruptures de vaisseaux sanguins [76]. L'association entre hypernatrémie et HIV est bien documentée [77–79]. Il y a quelques publications sur l'hyperglycémie et le risque d'augmentation du risque d'HIV [80,81]. Concernant le contrôle par insuline de cette hyperglycémie, une large étude randomisée n'a pas montré de différence significative d'incidence des HIV sévères lors d'un contrôle précis (entre 4-6 mmol/l) de la glycémie versus un contrôle selon le protocole du service quand la glycémie était >10 mmol/l [82]. L'association hypernatrémie-hyperglycémie a été décrite comme étant un facteur associé à une augmentation de la morbidité hémorragique

dans une étude de cohorte rétrospective [83]. L'hyponatrémie n'est pas associée aux HIV dans les études, cependant par l'intermédiaire de l'œdème cérébral qu'elle entraîne, elle doit être évitée [84].

n. Pneumothorax

Le rôle de la rupture alvéolaire dans l'apparition d'HIV n'est pas très clair. La présence d'air extra alvéolaire peut induire une augmentation de la pression veineuse centrale par augmentation de la pression intra thoracique. Cette augmentation pourrait diminuer le retour veineux pulmonaire, le débit sanguin cardiaque et la pression de perfusion cérébrale dans un contexte d'autorégulation cérébrale déficitaire chez les grands prématurés [85]. Le pneumothorax reste dans d'anciennes études avec analyse univariée et d'autres études rétrospectives associé à l'apparition d'HIV [25,86,87]. Actuellement ce lien est difficile à démontrer dans les études prospectives, au vu de l'incidence faible du pneumothorax dans les services de réanimation depuis l'avènement du surfactant et des stratégies de ventilation « douce » [88,89].

o. Stratégies de ventilation

Dans certaines études les enfants qui ont eu recours à la ventilation mécanique semblent plus sujets à l'apparition d'HIV [44,85]. Une étude récente (2019) présentait un score pouvant prédire le risque d'HIV sévère chez les enfants. La ventilation mécanique apparaissait comme prédicteur d'HIV sévères en analyse multivariée sur la cohorte de construction du score. Les items du score étaient le poids de naissance, l'AG, le score d'Apgar à 1 min, la présence d'une corticothérapie anténatale, la présence d'une ventilation mécanique et la survenue d'hypotension. Un score supérieur à 8/13 était associé à une proportion plus élevée d'HIV 3 mais les spécificité et sensibilité de ce score calculé à posteriori n'étaient pas très élevées : respectivement 86 % et 78 % [90].

Le type de ventilation mécanique (conventionnel versus oscillation haute fréquence) ne semble pas avoir d'impact sur les hémorragies intracérébrales alors que cela a fait débat dans les années 1990 après la publication de la « HIFI study » qui montrait un taux d'HIV sévères supérieurs dans le groupe traité par oscillation [91,92].

Néanmoins la ventilation en volume contrôlé, en plus d'être moins traumatique sur le plan pulmonaire semble être associée à une incidence moindre d'HIV d'après la méta-analyse de la Cochrane en 2017 (RR 0.42 95%CI [0.28-0.65], $I^2=0\%$) [93]. L'hypothèse étant que le contrôle du volume réduit les variations de CO₂, prévient les variations de flux sanguins cérébral en maintenant une pression inspiratoire plus faible.

D'autre part, de plus en plus de stratégies de contournement de la ventilation mécanique, destinées à réduire la dysplasie broncho-pulmonaire apparaissent [94]. L'administration de surfactant non invasive et l'extubation précoce sont devenues courantes en pratique clinique. Celles-ci sont souvent pratiquées dans la période de transition à la vie extra-utérine du nouveau-né prématuré et peuvent conduire à des perturbations des débits sanguins systémique et cérébral [95]. Une récente méta-analyse n'a pas montré de sur-incidence d'HIV parmi les enfants ayant bénéficié de techniques d'instillation de surfactant moins invasive telles que le LISA (Less Invasive Surfactant Administration) [96]. Les études ne montrent pas de sur risque non plus lors du management respiratoire type « Intubation surfactant Extubation » [97]. Cependant, pour toutes ces études, évaluer le risque d'HIV était un objectif secondaire et la puissance pour démontrer le bénéfice de ces techniques sur les HIV pourrait manquer.

p. Thrombophilie et anomalie de la coagulation

Une étude de 2011 de Ramenghi *et al* a confirmé le résultat d'anciennes études [98,99]: les nouveaux nés porteurs de mutation pour le gène de la prothrombine ou de mutation du facteur V de Leyden ont plus de risques d'HIV tous stades confondus avec un risque relatif à 2.65

(OR [1.23–5.72]). Une étude a reporté une hypocoagulabilité (International Normalized Ratio plus élevé) dans les 48 premières heures de vie chez les enfants souffrant d'HIV sévères [100].

C. Facteurs préventifs

A l'heure actuelle il n'existe aucun traitement curatif prouvé pour les enfants atteints d'HIV et améliorant le pronostic à long terme. L'axe principal d'action est donc la prévention.

a. Corticothérapie anténatale

Les glucocorticoïdes endogènes sécrétés lors de la gestation des mammifères sont bénéfiques pour la neurogènese. En général les corticoïdes favorisent plutôt la différenciation que la prolifération des systèmes cellulaires. Selon le modèle animal étudié, la régulation du débit sanguin cérébral peut différer et il est difficile d'expliquer précisément quel impact les corticoïdes peuvent avoir sur le cerveau immature. L'hypothèse principale concernant les HIV est qu'ils provoqueraient une accélération de la maturation des cellules vasculaires endothéliales rendant les vaisseaux moins fragiles [101]. Néanmoins il reste un débat dans la littérature que nous ne détaillerons pas dans ce paragraphe sur le potentiel effet délétère de cette administration pendant la période fœtale et la programmation métabolique et neurologique future [102].

Les collègues français et américains de gynécologie obstétrique recommandent actuellement formellement l'administration d'une cure de corticoïdes avant 34 SA, ce qui correspond à 2 injections intramusculaires à 24h d'intervalle de betamethasone ou dexamethasone (12mg/j). En effet le bénéfice postnatal des corticoïdes anténataux sur les enfants prématurés ≤ 34 SA est identifié depuis les années 1980 avec l'étude randomisée historique de Liggins et Howie publiée en 1972 [103]. Il se renforce par la suite dans les années 1990 avec -entre autres- la méta-analyse de Crowley *et al* qui montrait la réduction d'incidence de 50 % de la maladie des membranes hyalines, avec un effet collatéral sur l'entérocolite ulcéro-nécrosante et les HIV [104].

En 2017, une méta-analyse de la Cochrane regroupant plusieurs essais randomisés démontrait toujours une réduction du risque d'HIV après administration anténatale de bétaméthasone (RR 0.53, 95% IC 0.40 - 0.72) [105].

Si l'effet sur la maladie respiratoire semble concluant sur les enfants ≤ 34 SA dont la mère a eu une injection de corticoïdes de 48h à 7 jours avant l'accouchement, il semblerait que cet intervalle soit plus court et de seulement 24-48h pour l'effet protecteur sur les HIV [102].

D'autre part, lorsqu'on étudie particulièrement la morbidité des enfants prématurés et spécifiquement les HIV, l'absence de corticothérapie anténatale est un facteur de risque identifié de la survenue d'HIV tous stades confondus [106,107]. Certaines études démontrent une diminution plus importante de l'incidence des HIV quand la cure a été complète ou incomplète [108,45,25,50] voire même l'absence de différence sur les hémorragies en cas de cure incomplète (définie par 1 dose moins de 24h avant l'accouchement) [109]. Enfin, différents auteurs démontraient que l'effet de cette administration était plus marqué sur les plus petits âges gestationnels [107]. Cette différence s'explique principalement par le fait de l'incidence plus faible des HIV au-delà d'un certain âge gestationnel.

b. Sulfate de Magnésium

Le sulfate de magnésium a un effet bloqueur des canaux N- méthyl D Aspartate. Par cet effet il assurerait une neuroprotection en prévenant l'entrée de calcium dans la cellule et maintient l'homéostasie du glutamate dans les cellules neuronales. De plus il diminue la production de radicaux libres et permettrait ainsi une vasodilatation utéroplacentaire utile pour maintenir un flux sanguin cérébral fœtal adéquat [101]. L'administration de celui-ci en anténatal est associé à une réduction des taux de séquelles neuro-motrices à type de Paralysie Cérébrale (PC) ou de retard de développement moteur chez l'enfant prématuré [110]. Cependant peu d'étude ont démontré une diminution de risque des HIV sévères lorsque l'enfant était exposé en anténatal au magnésium [111]. L'effet protecteur semblerait avoir davantage une incidence sur les

lésions de la substance blanche mais ce résultat apparaît divergent selon les études [112,113]. Un essai a montré que le risque d'HIV 4 versus HIV 3 chez les enfants de petits poids de naissance était augmenté pour ceux n'ayant pas reçu de sulfate de magnésium [46].

a. Pathologie hypertensive et exposition aux tocolytiques

Bien que l'explication physiopathologique ne soit pas claire, il semblerait que les enfants nés d'une mère ayant une pathologie hypertensive seraient moins à risque de développer une HIV sévère [42,50,114,115]. Une étude sur la cohorte Epipage 2 retrouvait une diminution du risque de décès et ou d'hémorragie sévères chez les enfants dont les mères avaient été traitées par tocolytiques OR (0,78 [0.62-0.98]). Cependant, le type de tocolytiques (antagoniste de récepteur de l'ocytocine versus inhibiteurs calcique) ne semblait pas augmenter la survenue d'HIV sévères [116,117].

b. Clampage tardif

Depuis une dizaine d'année le nombre de publications sur le clampage tardif et la traite du cordon a considérablement augmenté. A la naissance la coupure du cordon provoque une baisse rapide du volume sanguin circulant et une spoliation sanguine relative de l'enfant.

Ces deux techniques ont été développées afin d'augmenter le volume de sang transféré au bébé. Le clampage tardif bénéficie ainsi d'un transfert passif de sang maternel via les contractions utérines résiduelles et il permet aussi de prendre le temps d'une transition physiologique plus douce à la vie extra-utérine. Ces deux procédures de transfusion placentaire permettraient ainsi d'améliorer la perfusion systémique adéquate, de modérer les variations de débit sanguin et donc d'avoir un impact sur les HIV sévères [118]. Pour le clampage tardif, si les bénéfices sur la mortalité et sur le nombre de transfusions ne sont plus discutés, le bénéfice sur les HIV sévères initialement décrit est maintenant controversé [119–121]. En effet la dernière méta-analyse sur ce sujet concernait 18 études (n=2834 enfants). Un

sous-groupe d'enfants < 28 SA avait été étudié (3 études, n=996 enfants) et le taux d'HIV sévères dans le groupe « clampage tardif » n'était pas significativement différent par rapport au groupe référent (RR=0.80 [0.51-1.25]). Ce résultat n'était pas non plus significatif sur le groupe des enfants ≤ 37 SA [121].

Pour la traite du cordon, le phénomène est actif, via l'obstétricien ou le néonatalogue, et le transfert de sang plutôt rapide. Ce dernier peut nous faire poser la question aussi d'une probable variation de débit sanguin brutal du fait des « à coups » que cela peut engendrer. Les dernières recommandations de l'ILCOR 2015 ne recommandent pas cette stratégie en salle de naissance pour les nouveaux nés de moins de 28 SA [122]. Depuis 2015, en sus, une étude randomisée comparant le clampage tardif versus la traite du cordon ombilical a été interrompu prématurément (n=474 enfants inclus /1500 prévus). En effet dans leur analyse, concernant des enfants de moins de 28 SA les auteurs retrouvaient un pourcentage significativement supérieur d'enfants atteints d'HIV sévères dans le groupe « traite du cordon » (respectivement 8% vs 3%, p=0.02. L'objectif initial des auteurs étant de démontrer la non infériorité de la traite du cordon versus clampage tardif [123]. Cette « alerte » concernant les HIV sévères et la traite du cordon est aussi retrouvée dans la méta-analyse de Balasubramanian *et al* et une étude observationnelle du CNN [124,125].

c. Les AINS et le canal artériel

La persistance du canal artériel, ses traitements et ses effets sur les HIV sont encore et toujours le sujet d'un débat dans la littérature néonatale. Il y a trois mécanismes en jeu : le vol diastolique notamment cérébral qui pourrait favoriser la survenue d'HIV, la fermeture précoce du CA qui pourrait les prévenir et enfin le rôle propre des AINS neuroprotecteur. Il est difficile à travers la littérature sur les AINS de faire la distinction entre le rôle propre parfois

neuroprotecteur de certains et l'impact de la fermeture du canal sur les HIV. Nous aborderons, point par point les 3 mécanismes.

Si l'on sait que le shunt gauche-droit induit par le canal artériel et par conséquent le vol diastolique altère la distribution du débit sanguin aux poumons et aux autres organes, il n'y a pas de preuve évidente que la persistance du canal engendre une augmentation du risque d'HIV sévère selon une dernière méta-analyse parue en 2018 [126]. Les résultats de cette méta-analyse en réseau –et plus particulièrement à travers une analyse de sensibilité pour les HIV- publiée en 2018 sont présentés à la **Figure 4**. Cette méta-analyse regroupait 68 essais randomisés contrôlés, 14 variations de traitements différents pour un total de 4802 enfants. Celle-ci ne montre aucun effet protecteur de l'indométacine ou de l'ibuprofène sur la survenue d'HIV. Les données étaient insuffisantes pour étudier l'effet sur les HIV sévères.

Cette question reste donc en suspens dans la littérature et a été pourtant très étudiée : certaines études ont montré un effet bénéfique sur la vasorégulation cérébrale des anti-inflammatoires non stéroïdiens [127–129]. L'indométacine, par exemple, dont le mécanisme reste incertain, diminuerait et modulerait le flux sanguin cérébral en réponse à l'hypercapnie, diminuerait le taux de prostaglandines dans le sérum et promouvrait la maturation des micro-vaisseaux de la matrice germinale [127,130]. L'équipe de Laura Ment, dans les années 1990, avait mis en évidence des effets plutôt protecteurs de l'indométacine sur l'apparition et la progression des HIV si la molécule était administrée dans les premiers jours de vie [131]. De même, en 2010, une méta-analyse de la Cochrane concernant les effets de l'indométacine sur le canal artériel révélait une réduction statistiquement significative des HIV (RR:0.88, IC95% [0.80-0.98.]), y compris les HIV sévères avec ventriculomégalie [132]. Cependant, Schmidt *et al* ne retrouvaient pas d'avantages à ce traitement sur le devenir neurologique des enfants à 18 mois [133]. Actuellement certaines unités dans le monde utilisent ce médicament de manière ciblée en fonction de l'histoire clinique de l'enfant et de son risque d'HIV sévère mais une étude récente sur la population de l'étude TIPP (Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms) n'a

pas montré de différence significative avec cette approche sur la diminution du risque d'HIV sévère [134]. En France cette molécule n'est plus utilisée pour la fermeture du CA, en revanche si l'ibuprofène est utilisé quotidiennement pour fermer le CA, son effet neuroprotecteur n'a pas été démontré.

Figure 4. Estimation de l'effet et statistique des traitements du CA sur les HIV tous grades. D'après Mitra *et al*, 2018, JAMA [126]

A Intraventricular hemorrhage, $P = .62$ for network inconsistency^a

Ibuprofen, high oral dose

Mean SUCRA, 0.65 (SD, 0.31); median rank, 3 (95% CrI, 1-10)	Ibuprofen, high IV dose																		
1.29 (0.19-8.48)	Mean SUCRA, 0.73 (SD, 0.31); median rank, 2 (95% CrI, 1-10)	Acetaminophen, oral																	
0.67 (0.17-2.48)	0.52 (0.10-2.69)	Mean SUCRA, 0.42 (SD, 0.27); median rank, 7 (95% CrI, 2-10)	Ibuprofen, standard oral dose																
0.73 (0.23-2.18)	0.57 (0.12-2.64)	1.09 (0.54-2.22)	Mean SUCRA, 0.49 (SD, 0.20); median rank, 6 (95% CrI, 2-9)	Indomethacin, IV															
0.68 (0.19-2.34)	0.53 (0.11-2.50)	1.02 (0.46-2.23)	0.93 (0.51-1.66)	Mean SUCRA, 0.43 (SD, 0.22); median rank, 6 (95% CrI, 2-9)	Indomethacin, other types														
0.49 (0.12-1.85)	0.38 (0.07-2.01)	0.74 (0.27-1.95)	0.68 (0.30-1.47)	0.72 (0.36-1.41)	Mean SUCRA, 0.21 (SD, 0.22); median rank, 9 (95% CrI, 3-10)	Indomethacin, continuous IV infusion													
0.56 (0-148.43)	0.44 (0-124.55)	0.85 (0-221.80)	0.78 (0-199.52)	0.83 (0-207.80)	1.15 (0-288.80)	Mean SUCRA, 0.45 (SD, 0.46); median rank, 8 (95% CrI, 1-10)	Ibuprofen, standard IV dose												
0.76 (0.21-2.57)	0.59 (0.14-2.45)	1.14 (0.50-2.59)	1.04 (0.62-1.77)	1.12 (0.61-2.04)	1.54 (0.66-3.64)	1.34 (0.01-1413.00)	Mean SUCRA, 0.52 (SD, 0.21); median rank, 5 (95% CrI, 2-9)	Ibuprofen, continuous IV infusion											
1.10 (0.18-6.66)	0.85 (0.13-5.98)	1.63 (0.36-8.16)	1.50 (0.39-6.38)	1.62 (0.40-7.01)	2.24 (0.48-11.08)	1.99 (0.01-2354.00)	1.44 (0.42-5.47)	Mean SUCRA, 0.68 (SD, 0.31); median rank, 3 (95% CrI, 1-10)	Placebo or no treatment										
0.67 (0.19-2.32)	0.53 (0.11-2.49)	1.02 (0.44-2.32)	0.93 (0.56-1.56)	1.00 (0.54-1.85)	1.37 (0.59-3.25)	1.19 (0-1314.75)	0.89 (0.52-1.53)	0.62 (0.14-2.43)	Mean SUCRA, 0.42 (SD, 0.23); median rank, 6 (95% CrI, 2-10)										

The unlabeled data in the boxes are odds ratios and 95% credible intervals (CrIs). SUCRA, surface under the cumulative ranking curve.

^a $P < .05$ indicates statistically significant inconsistency between the direct and indirect estimates in the network as assessed by the design × treatment interaction model.

^b No studies using placebo or no treatment reported on oliguria; therefore, this intervention was excluded from the respective outcome network.

d. La position de la tête

Une position neutre de la tête de l'enfant prématuré pendant les premiers jours de vie pourrait éviter la compression de la veine jugulaire et ainsi réduire le risque [135]. La plupart des études s'intéressant à ce phénomène ne montre pas de différence statistiquement significative sur l'oxygénation et l'hémodynamie cérébrale. En 2017, la revue de la Cochrane n'a constaté aucune différence significative selon le positionnement de la tête à 0° et à 90° mais celle-ci portait sur seulement deux études randomisées du même auteur (Romantsik-2017-Cochrane).

IV. Devenir des enfants avec HIV sévères

Le devenir neurologique des enfants avec HIV n'est pas simple à synthétiser avec les données de la littérature. La prise en charge des HIV sévères et particulièrement des HIV de grade 4 semble différente selon les familles, les unités de soins intensifs et les pays. Cela rend les taux de décès et de morbidité à long terme difficile à comparer et les résultats peuvent varier du simple au double dans les études. D'autres études plus détaillées du contexte dans lequel survient l'hémorragie ainsi que la localisation paraissent indispensables dans la tentative de réaliser un pronostic. Les séquelles des HIV 3 et HIV 4 seront abordées successivement dans deux paragraphes distincts. La paralysie cérébrale (PC), séquelle la plus décrite dans la littérature et le taux de décès sont présentés dans le **Tableau 6**, p46.

A. HIV 4

a. Séquelles motrices

a) La paralysie cérébrale (Tableau 6)

La localisation des HIV sévères est souvent proche des fibres descendantes des extrémités inférieures issues du cortex moteur. Ce qui explique la corrélation fréquente à long terme d'une hémiparésie spastique plus fréquente du membre inférieur controlatéral dans l'évolution à long terme des enfants atteints d'HIV unilatérale. La PC est la principale séquelle motrice détaillée à travers les études. Son diagnostic se fait normalement à l'âge de 5 ans mais certains auteurs commencent à évoquer le diagnostic vers l'âge de 2 ans d'âge corrigé, (l'âge où la marche devrait être acquise). Le problème principal de cette appellation est qu'il existe différents stades de PC allant de la simple difficulté à la marche jusqu'à l'absence de mobilité totale. Plusieurs classifications existent mais la plus usitée dans la littérature reste le Gross Motors Functionnal Classification (GMCSF) [136–138]. En effet la plupart du temps la PC sévère est définie comme un score GMCSF ≥ 3 , c'est-à-dire que l'enfant ne peut pas marcher seul, sans fauteuil.

b. Séquelles concernant les autres troubles moteurs

Peu d'études se sont centrées sur les HIV concernant les troubles de la motricité fine et les autres troubles moteurs. Ce sont souvent les études de devenir sur des cohortes d'enfants prématurés qui analysent un sous-groupe d'enfants avec HIV. L'HIV est alors un facteur intermédiaire entre la prématurité et les anomalies de développement moteur plus fins à l'âge scolaire [139,140]. Certains auteurs démontrent que la statique dynamique à 6 ans est moins performante chez les enfants atteints d'HIV [140]. Dans leur étude incluant les enfants dont le poids de naissance était <1500g, Schmidhauser *et al* retrouvaient que les HIV tous grades confondus étaient associées à un score moins performant sur les épreuves sur la motricité [139].

c. Décès

La proportion de décès des enfants atteints d'HIV sévères est assez difficile à interpréter dans la littérature et selon les études. En effet, dans certains cas, l'équipe médicale en concertation avec les parents au vue des risques de séquelles majeures peut décider une limitation et arrêt des thérapeutiques actives de soins (LATA) [141]. Cette décision peut varier fortement selon les équipes, les repères éthiques d'une collectivité pédiatrique nationale, et les différents pays. [142–144]. Ces enfants ont un risque de décès plus élevé comparé aux enfants indemnes de pathologies hémorragiques cérébrales [145]. Vazzilyadi *et al* dans leur étude retrouvaient un taux de mortalité respectif de 26 et 59 % pour les HIV 3 et HIV 4 [146]. Une autre étude dans un pays européen retrouvait des résultats similaires [147]. Dans une étude de cohorte sur les HIV de stade 4, Roze *et al* retrouvaient un taux de décès de 30% environ chez ces patients [148].

d. Cognitif

La variété des tests cognitifs et la diversité des sphères à étudier sont telles que faire une synthèse du devenir cognitif des enfants atteints d'HIV sévère est un objectif complexe. D'autant que la plupart des études ne présente pas de résultats ajustés (sur le niveau d'éducation maternel par exemple). Généralement, ces enfants (et les enfants souffrant de lésions cérébrales au sens large dans la période néonatale) sont plus sujets à développer des séquelles cognitives [145,149]. Dans l'étude de cohorte de Van de Bor *et al*, un adolescent (de 14 ans) sur 4 avec un diagnostic d'HIV (tous stades confondu) nécessitait une éducation en milieu spécialisé contre moins de 1/10 dans la population générale [150]. L'OR restait significatif après ajustement notamment sur le niveau d'éducation maternel. Ceci était confirmé par Luu *et al* mais pour les enfants porteurs de lésions neurologiques sévères (ventriculomégalie, HIV sévère et leucomalacie périventriculaire) [149]. Une autre étude montrait que 75 % des enfants avec une HIV sévère ont à l'âge de 5 ans une dyscalculie [151]. Deux études démontrent un quotient intellectuel inférieur chez les enfants ayant une HIV sévère à l'âge de 8 ans. L'atteinte est d'autant plus marquée ou fréquente que le grade de l'HIV est élevé [152,153].

e. Convulsions néonatales et problèmes ophtalmologiques

L'incidence des convulsions néonatale varie selon les études (entre 20-40%). Les enfants qui convulsent ont plus de risque de décéder [148]. Papile en 1978 retrouvait dans la cohorte historique d'HIV tous grades confondus une incidence des convulsions en période néonatale de 35% [6]. Vassilyadi *et al*, retrouvaient une incidence de 10% chez les HIV 4 et ne retrouvaient pas de convulsion chez les HIV 3 mais l'étude était menée sur de petits effectifs [146]. Une incidence encore plus faible (5-7%) était retrouvée dans une cohorte américaine de 2009 [154]. Enfin, Bassan *et al* retrouvait une incidence de 40% de convulsions néonatales dans certains

types d'HIV 4 [155]. En 2011, l'académie américaine de neurophysiologie préconise chez ces enfants à haut risque de réaliser un EEG en période néonatale [156].

Enfin, le suivi ophtalmologique de ces enfants est primordial, certaines études rapportent un taux autour de 10% de séquelles ophtalmologiques (diminution d'acuité visuelle, diminution champ visuel) chez les enfants avec une HIV de grade 4 [154,157]. O'Shea *et al* ont montré aussi qu'à 24 mois certains de ces enfants pouvaient avoir des troubles pour la fixation [158].

f. Facteurs pronostiques

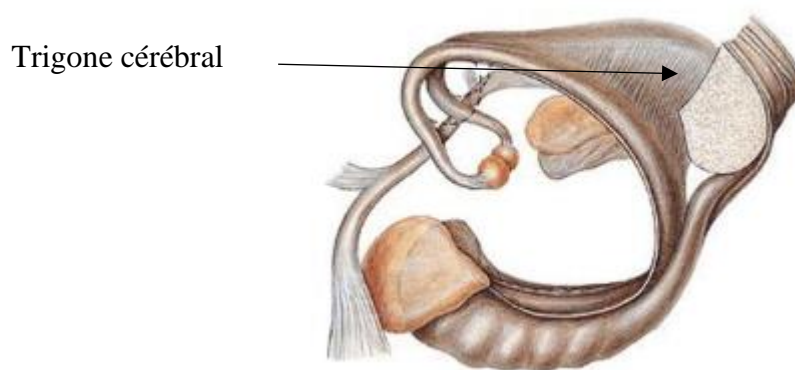
La localisation et l'extension des HIV sévères influencent le pronostic. En effet, Rademaker *et al* ont montré que toutes les HIV postérieures au trigone (**Figure 5**) décédaient ou avaient des séquelles motrices sévères [159]. Une autre étude a démontré que l'implication du trigone dans l'HIV 4 était associé à un pronostic moteur plus sévère [160]. A contrario, les données de la cohorte ELGAN suggéraient que le pourcentage des enfants ayant un *Mental Development Index (MDI)* < 70 et un *Psychomotor Developmental Index (PDI)* < 70 à 24 mois était plus élevé lors d'une atteinte antérieure (37-46%) versus postérieure (19-35%). Certains auteurs retrouvaient une corrélation entre la sévérité de l'atteinte clinique à 18 mois et l'extension des lésions à de multiples lobes [161,162]. Bassan *et al* ont construit un score de sévérité pour classer les HIV de grade 4. Celui-ci se cote de 0-3, 3 étant le plus sévère. La cotation suit les règles suivantes : au moins deux lobes atteints (+1), déviation de la ligne médiane (+1), et bilatéralité (+1). Quatre-vingt pour cent des enfants avec un score égal à 3 décédaient versus 45% avec un score à 2. Par contre, il n'y avait pas d'information sur les modalités de décès (limitation des thérapeutiques actives ou décès naturel). Parmi les survivants et ceux ayant un score à 2, 57 % avaient un handicap moteur à 12 mois [155]. Dans une cohorte d'enfant avec hémorragie intraparenchymateuse, le risque de décès était plus important chez les enfants plus immatures, instables hémodynamiquement, ayant des signes de défaillance circulatoire, ayant

convulsé, avec une HIV de grade 3 associée et dont la mère avait des signes de chorioamniotite [148].

Certains auteurs ont montré que l'association de deux facteurs et plus particulièrement un sepsis néonatal et l'administration de corticoïdes post-natal pouvait majorer le risque de PC [161].

L'association à une dilatation ventriculaire peut arriver dans environ 30% des cas et aboutir dans 50% des cas à une dérivation ventriculo-péritonéale ; elle est associée à un devenir cognitif et moteur plus mauvais [160,163,164].

Figure 5. Le trigone cérébral, voûte à 4 piliers, lame de substance blanche située en dessous du corps calleux



B. HIV 3

a. Physiopathologie et dilatation ventriculaire

Le principal enjeu pronostic des HIV 3 est la dilatation ventriculaire. Celle-ci apparaît entre 1 et 3 semaines après le début de l'hémorragie. Elle est 100% du temps présente lors d'une HIV 3 à des degrés divers (puisque'elle rentre dans la définition) et peut apparaître chez les grades 4 dans environ 30% des cas comme mentionné précédemment [160]. Du fait des particularités du cerveau de l'enfant prématuré (pauvreté en myéline, très forte teneur en eau du centre semi ovale et espace sous arachnoïdiens plus larges), l'hypothèse est que la déformation de la substance blanche nécessite moins de force que celle de la boîte crânienne. La compression du parenchyme cérébral arrive donc avant l'hydrocéphalie (augmentation du périmètre crânien, fontanelle tendue, sutures séparées) [14]. Ceci n'est pas sans impact sur le développement neurologique.

En fonction de la sévérité (vitesse de progression, degré, autres lésions cérébrales associées), l'absence de traitement, un traitement temporaire ou définitif peuvent être envisagés [165].

A priori lors d'une HIV de grade > 1 , 25 % des enfants vont développer une dilatation ventriculaire évolutive. Il n'a pas été démontré formellement à ce jour qu'un timing précoce de prise en charge neurochirurgicale améliorerait le pronostic. Cependant quand les critères de dérivation sont présents (échec du traitement médical avec majoration de la dilatation) quel que soit le timing, la prise en charge neurochirurgicale semble améliorer le pronostic [163].

b. Traitement

Nous ne détaillerons pas ici les controverses sur les différents traitements et le timing des prises en charge. Cependant il est important de comprendre la variété de prise en charge de cette pathologie expliquant la difficulté d'une synthèse sur le devenir de ces enfants. En dehors de l'évolution favorable spontanée après quelques semaines, trois types de traitement

interventionnel peuvent être proposés dans le cadre une HIV 3: la ponction lombaire itérative, une dérivation temporaire et enfin la dérivation ventriculo-péritonéale définitive (qui apparaît plus tardivement généralement dans la prise en charge) [166]. D'autres méthodes plus expérimentales ont fait l'objet de publication ces dernières années mais n'ont pas montré leur efficacité (DRIFT) [167].

c. Devenir

Globalement le devenir des enfants souffrant d'HIV 3 isolée (sans HIV 4 ou lésions ischémiques de la substance blanche) est principalement corrélé à la ventriculomégalie plus que le saignement ventriculaire en tant que tel. Le décès est moins fréquent chez les HIV de grade 3 par rapport aux grades 4 : (aux alentours de 30%) [146,147,163]. Mais il semblerait que dans ce contexte il y ait moins de décisions de LATA.

Dans l'étude de Brouwer *et al* qui recensait tous les HIV 3 et 4 sur 13 ans, le quotient de développement était plus élevé chez les enfants avec une HIV 3 comparé à ceux avec une HIV4, (différence à la limite de la significativité). Le taux de PC était aussi inférieur chez les enfants souffrant d'HIV 3 (7%) par rapport au HIV 4 (50%) [163]. Ceci était aussi retrouvé dans une étude de cohorte française où l'HIV 3 était associé à un OR à 3.25 (CI95% [2-5]) avec la paralysie cérébrale) [168]. Presqu'aucun des enfants ne souffraient d'épilepsie plus tard. Dans cette cohorte 20% des HIV 3 n'avait pas eu d'intervention (ponction lombaire, dérivation...). Dans l'étude de Vassiliyadi *et al*, quel que soit le stade de l'HIV, le taux de mortalité et la qualité de vie perçue (échelle de Karnofsky) était meilleure chez les enfants qui n'avaient pas d'hydrocéphalie [146]. D'autre part, Ment *et al* montraient que le principal facteur de risque (après ajustement) de quotient intellectuel < 70 à 4-5 ans chez les enfants de petits poids de naissance était la ventriculomégalie [169]. D'autres études ont montré que les enfants souffrant

de HIV 3 avec nécessité de shunt ventriculo-péritonéale avaient des scores de Bayley entre 18 et 22 mois moins élevé et un taux de PC plus important [164].

Tableau 6. Taux de PC des enfants avec HIV sévères selon différentes études [170,153,163,148,168,171,147,160]

Etudes	N	Type d'étude	Population	Définition de la paralysie cérébrale (PC)	Comparaison/ Devenir étudié	Résultats OR [IC95%]/%/ (n ^a)
Doyle, 2000 (Australie)	424	Cohorte	500-1499g, nés sur 2 périodes 18 mois en 1980 et 1992, 5 ans	Perte d'une fonction motrice avec anomalie de tonus et de réflexe	% de survivants avec PC à 5 ans	HIV 3=31.2 % (5/16) HIV 4=20 % (1/5)
Scherlock, 2005 (Australie)	298	Cohorte	<1000g, <28SA nés entre 1991-1992, devenir à 5 ans	Perte d'une fonction motrice avec anomalie de tonus et de réflexe	% de survivants avec à 5 ans	HIV 3=16.7 % (2/12) HIV 4=100% (6/6)
				PC Modérée-Sévère \geq marche avec difficulté considérable	% de survivants avec PC modérée/sévère à 5 ans	HIV 3=8.3 % (1/12) HIV 4=83% (5/6)
Brouwer, 2007 (Pays Bas)	144	Cohorte rétrospective	Enfants \leq 34 SA avec HIV 3 et 4	GMFCS \geq 1	Décès/ PC à 2 ans	HIV 3=7 % (5/68), Décès=28% (26/64) HIV 4=49% (37/76), Décès= 37% (44/120)
Roze, 2008 (Pays Bas)	54	Cohorte rétrospective	Enfants <37 SA avec HIV 4	GMFCS \geq 1	Décès et PC	HIV 4=66% (25/38) Décès=30% (16/54)
Beaino, 2010 (France)	1812	Cohorte (Epipage 1)	22-32 SA nés en 1997, devenir à 5 ans	Mouvement involontaire/perte de coordination/posture ou mouvement anormal, augmentation du tonus et hyperréflexie-5 ans	Pas d'HIV VS HIV 4/ PC 18-24 mois	OR 29.66 [16.71-52.62]
Beaino, 2010 (France)	1812	Cohorte (Epipage 1)	22-32 SA, devenir à 5 ans	-Idem-	Pas d'HIV VS HIV 3/ PC 18-24 mois	OR 3.25 [2.02-5.22]

Tableau 6 (continuité). Taux de PC des enfants avec HIV sévères selon différentes études

Etudes	N	Type d'étude	Population	Définition de la paralysie cérébrale (PC)	Comparaison/ Devenir étudié	Résultats OR [IC95%] %
Klebermass-Schrehof, 2013 (Autriche)	471	Cohorte	<32 sa, nés entre 1994 et 2005	Anomalie du tonus musculaire concernant au moins une extrémité et un contrôle anormal du mouvement et de la posture.	% de survivants avec PC à 5 ans	HIV 3=63.6 % ^b HIV 4=90.9 % ^b
Radic, 2015 (Nouvelle Ecosse)	1200	Cohorte rétrospective	20 SA 30 SA, statut HIV renseigné (0-1-2-3-4)	Modérée -Sévère ≥ peut marcher avec difficulté	Paralysie cérébrale modérée et sévère à 2-3 ans	HIV3=7% (4/57) HIV4=12% (9/76)
Cizmeci, 2020 (Pays Bas)	160	Cohorte rétrospective	Enfant avec HIV de grade 4 ≤32 SA	GMCSF ≥1	Décès et PC à 24 mois	HIV4=42% (31/160), décès 40% (64/160)

^an= nombre d'enfant concernés par le diagnostic de PC/ nombre d'enfants ayant une hémorragie sévère, ^b données concernant le nombre d'enfant non précisées

PROBLEMATIQUE DE TRAVAIL

Depuis plusieurs décades, les cliniciens ont vu l'incidence des LMPV diminuer drastiquement, d'une incidence chez les prématurés de moins de 32 SA de 5% dans les années 1990 à 1 à 2.5% actuellement. Ceci a été attribué à une meilleure organisation des soins, l'administration plus large de corticothérapie anténatale, de sulfate de magnésium, et une meilleure prise en compte du facteur inflammatoire avec une extraction rapide en cas de chorioamniotite. Cependant il n'en n'est pas de même pour les HIV sévères dont l'incidence reste stable (autour de 10%) dans les cohortes. En effet les stratégies préventives connues ne permettent pas encore de diminuer ce phénomène. Si la physiopathologie semble bien connue, il reste encore des zones d'ombre sur les HIV.

Par ce travail, grâce à la cohorte Epipage 2 et son grand nombre de patients, nous avons voulu étudier plus précisément les HIV sévères à travers deux thématiques principales : la prévention et le devenir. Nous avons étudié l'impact sur l'incidence des HIV sévères :

1/ le premier travail a étudié l'impact sur l'incidence des HIV sévères, des pathologies maternelles responsables de l'accouchement. L'hypothèse formulée était que certaines formes d'HIV pouvaient être favorisées par des événements prénataux, question qui reste en suspens dans la littérature.

2/ le deuxième travail a étudié l'impact de la pratique de l'extubation précoce du prématuré avant 48h sur l'incidence des HIV sévères, Cette extubation précoce est le management actuel, favorisé depuis plusieurs années, afin de diminuer en priorité la dysplasie broncho-pulmonaire. La question était de vérifier que cette stratégie ne favorise pas la survenue d'HIV en exposant l'enfant à une certaine instabilité cardio respiratoire.

3/ Le troisième projet concernait plutôt l'impact des HIV sévères sur les séquelles neurologiques à 2 ans. Pour cela, une réflexion plus large a été menée : nous avons voulu étudier

à travers 3 cohortes internationales (Australie Nouvelle-Zélande, Canada et France) les facteurs influençant le devenir à 2 ans chez les enfants prématurés de moins de 29 SA. Ces 3 populations d'enfants prématurés sont issues de cohortes avec des prises en charge clinique, éthique et culturelle différentes. La question était d'analyser l'impact des HIV sévères sur les séquelles neurologiques à 2 ans dans ces 3 populations ou la prise en charge diffère.

PRINCIPAL OBJECTIF DE LA THESE

Identifier certains facteurs de risques des HIV sévères durant la période per natale et néonatale précoce, notamment la pathologie responsable de l'accouchement et l'extubation précoce et étudier les facteurs principaux influençant le devenir à 2 ans à travers 3 cohortes, notamment l'influence des HIV.

DEMARCHE SCIENTIFIQUE ET CONDUITE DE LA THESE

Le travail de thèse a permis 2 publications internationales réalisées entre 2017 et 2019. Le 3^{ème} projet de recherche initié en 2016, a fait l'objet de nombreux obstacles réglementaires ce qui a conduit à le mener avec retard. A ce jour, les premiers résultats n'ont pu être mis en forme pour une publication.

[Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study.](#)

Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, Delorme P, Kayem G, Durox M, Goffinet F, Marret S, Ancel PY; Neurodevelopment EPIPAGE 2 Writing Group.

Am J Obstet Gynecol. 2017 May;216(5):518.e1-518.e12.doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.002.

Ce premier travail avait pour objectif d'identifier une ou des causes maternelles responsables de l'accouchement associée aux HIV sévères. Deux pathologies ont pu être ainsi isolées et identifiées.

- 1- [Early extubation is not associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants born before 29 weeks of gestation. Results of an EPIPAGE-2 cohort study.](#)

Chevallier M, Ancel PY, Torchin H, Marchand-Martin L, Lorthe E, Truffert P, Jarreau PH, Roze JC, Pierrat V, Marret S, Baud O, Benhammou V, Ego A, Debillon T

PLoS One. 2019 Apr 4;14(4):e0214232. doi: 10.1371/journal.pone.0214232.

Cette 2^{ème} étude avait pour but de vérifier l'absence d'exposition au risque d'HIV sévère en cas d'extubation dans les 48 premières heures de vie. Aucune différence n'a été objectivée par rapport à un groupe d'exposition plus tardive.

2- [Determinants of neurosensory impairment in infants born extremely preterm: comparison across three international cohorts](#)

Chevallier M; Debillon R, Ancel PY, Darlow Brian, Marshall P, Edmonds Liz, Ego A, Barrington K, Synnes A, Lui K, Shah P, Luu TM for the Canadian Neonatal and Follow-Up Networks, EPIPAGE-2, and the Australian and New Zealand Neonatal Network.

Ce projet -en cours- a été difficile à mettre en place du fait de la difficulté d'avoir des accords règlementaires de partage de données internationales. Ces accords ont été obtenus en Novembre 2019 et les analyses statistiques comparatives sont en cours. Le but de cette étude est de comparer le devenir entre 18-36 mois d'AC des enfants de moins de 28 semaines entre 3 cohortes de pays différents. Ensuite, si des différences existent, la finalité de l'analyse est d'identifier des facteurs qui peuvent les expliquer.

RESULTATS ET DISCUSSION DES ETUDES

I. Etude 1 : Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants. Results of Epipage 2 cohort study

A. Question de recherche

Est-ce que certaines pathologies maternelles responsables de l'accouchement sont associées aux hémorragies sévères de l'enfant prématuré ?

B. Méthodes utilisées : la régression logistique

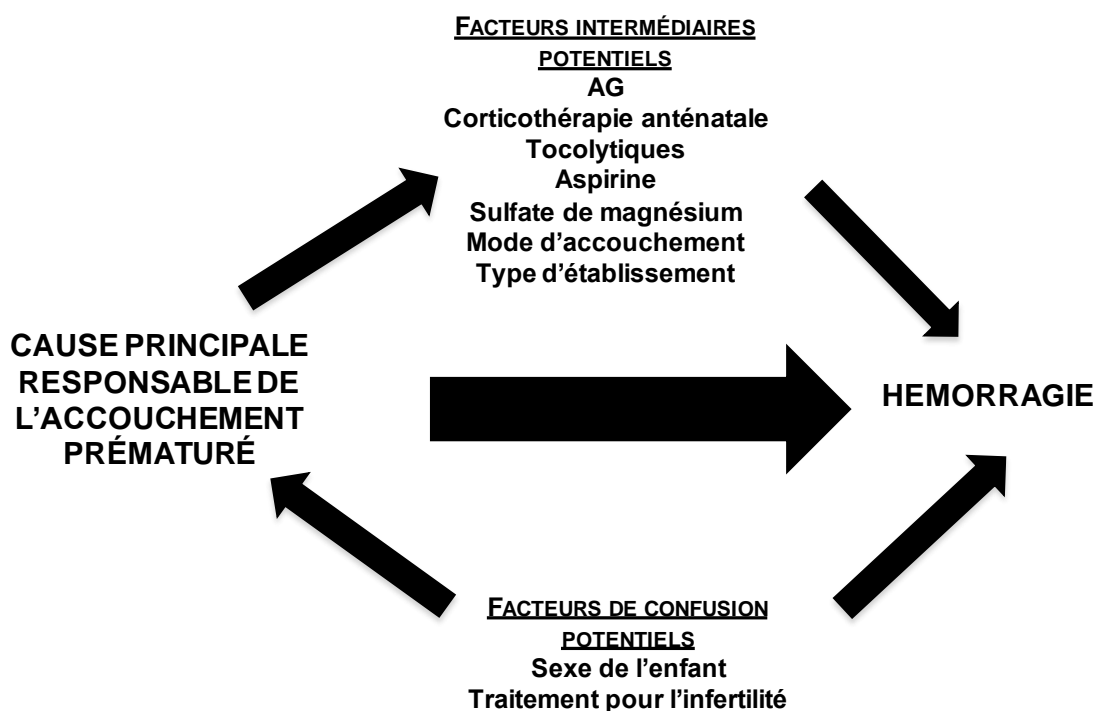
Pour tenter de répondre à cette question, nous sommes partis de la population de nouveaux nés vivants admis en unité de soins intensifs et ayant une ETF dont le résultat était connu issus de la cohorte Epipage 2. Cinq groupes ont été créés concernant les HIV (Pas d'HIV, HIV de grade 1-2-3-4). Un groupe d'experts en obstétrique a divisé la pathologie maternelle responsable de l'accouchement en 9 classes. L'analyse univariée a permis d'intégrer des facteurs d'ajustement dans une régression logistique de type pas à pas ascendante [172]. Cela consiste à inclure peu à peu les variables dans le modèle en ne gardant que les variables qui apportent suffisamment d'information au modèle final. Les variables explicatives intégrées dans le modèle de régression logistique ont été sélectionnées par leur pertinence clinique et après une première analyse univariée et dont le p était inférieur à 0,2 comme cela est recommandé. Cela pouvait correspondre à des variables intermédiaires ou des facteurs de confusion (**Figure 6**).

Nous avons choisi d'intégrer progressivement les variables en utilisant plusieurs modèles afin d'examiner plus précisément les associations. Le modèle 1 était uniquement ajusté sur le sexe, seul réel facteur de confusion connu bien identifié puis dans le modèle 2, les variables intermédiaires potentielles ont été incluses : l'administration anténatale de corticoïdes et de

sulfate, le niveau de la maternité ont été ajoutés, puis l'AG (modèle 3) et enfin le massage cardiaque externe en salle de naissance a été ajouté (modèle 4). Le massage cardiaque externe en salle de naissance a été sélectionné en tant que marqueur de gravité postnatal « sélectif » et seule variable postnatale immédiate. Le modèle 4 était considéré comme final considéré comme le plus adapté à l'estimation du risque d'HIV sévères.

Pour chaque modèle la pathologie de référence était la pathologie vasculaire sans RCIU. –Ce groupe a été choisi car d'après la littérature (bien que controversée), le risque d'hémorragies cérébrales attendu était inférieur aux autres pathologies.

Figure 6. Différents facteurs intervenants dans l'association entre pathologie responsable de l'accouchement et HIV



OBSTETRICS

Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EIPAGE 2 cohort study

Marie Chevallier, MD; Thierry Debillon, MD, PhD; Veronique Pierrat, MD, PhD; Pierre Delorme, MD; Gilles Kayem, MD; Mélanie Durox; François Goffinet, MD, PhD; Stéphane Marret, MD, PhD; Pierre Yves Ancel, MD, PhD; the Neurodevelopment EIPAGE 2 Writing Group (Catherine Amaud [Toulouse], Olivier Baud [Paris], Nathalie Bednarek [Reims], Olivier Claris [Lyon], Cyril Flamant [Nantes], Catherine Gire [Marseille], Elie Saliba [Tours], Olivier Brissaud [Bordeaux], Marie Laure Charkaluk [Lille], Geraldine Favrais [Tours], Florence Bodeau-Livinec [Paris])

BACKGROUND: Intraventricular hemorrhage is a major risk factor for neurodevelopmental disabilities in preterm infants. However, few studies have investigated how pregnancy complications responsible for preterm delivery are related to intraventricular hemorrhage.

OBJECTIVE: We sought to investigate the association between the main causes of preterm delivery and intraventricular hemorrhage in very preterm infants born in France during 2011 between 22-31 weeks of gestation.

STUDY DESIGN: The study included 3495 preterm infants from the national EIPAGE 2 cohort study who were admitted to neonatal intensive care units and had at least 1 cranial ultrasound assessment. The primary outcome was grade I-IV intraventricular hemorrhage according to the Papile classification. Multinomial logistic regression models were used to study the relationship between risk of intraventricular hemorrhage and the leading causes of preterm delivery: vascular placental diseases, isolated intrauterine growth retardation, placental abruption, preterm labor, and premature rupture of membranes, with or without associated maternal inflammatory syndrome.

RESULTS: The overall frequency of grade IV, III, II, and I intraventricular hemorrhage was 3.8% (95% confidence interval, 3.2–4.5), 3.3% (95% confidence interval, 2.7–3.9), 12.1% (95% confidence interval, 11.0–13.3), and 17.0% (95% confidence interval, 15.7–18.4),

respectively. After adjustment for gestational age, antenatal magnesium sulfate therapy, level of care in the maternity unit, antenatal corticosteroids, and chest compressions, infants born after placental abruption had a higher risk of grade IV and III intraventricular hemorrhage compared to those born under placental vascular disease conditions, with adjusted odds ratios of 4.3 (95% confidence interval, 1.1–17.0) and 4.4 (95% confidence interval, 1.1–17.6), respectively. Similarly, preterm labor with concurrent inflammatory syndrome was associated with an increased risk of grade IV intraventricular hemorrhage (adjusted odds ratio, 3.4; 95% confidence interval, 1.1–10.2). Premature rupture of membranes did not significantly increase the risk.

CONCLUSION: Relationships between the causes of preterm birth and intraventricular hemorrhage were limited to specific and rare cases involving acute hypoxia-ischemia and/or inflammation. While the emergent nature of placental abruption would challenge any attempts to optimize management, the prenatal care offered during preterm labor could be improved.

Key words: cohort study, intraventricular hemorrhage, maternal event, risk factor, very preterm infant

Introduction

Advances in neonatal care over the last decade have helped to reduce mortality and severe disability rates among very preterm infants.¹⁻³ Several studies have reported a decrease in the frequency of cystic white matter injuries,^{2,4} with a concomitant reduction in the frequency of cerebral palsy.^{5,6} However, no similar reduction has been observed in the

frequency of cerebral hemorrhage, and intraventricular hemorrhage (IVH) remains a major cause of mortality and disability.⁷⁻¹⁰ Reducing the incidence of IVH thus represents an important goal for neonatologists.¹¹

Germinal matrix (GM)-IVH in the premature newborn results from the rupture of capillaries in the GM.^{12,13} Its pathogenesis principally relates to the fragility of the GM vasculature, disturbed cerebral blood flow, and coagulation disorders.¹⁴ The relationship that postnatal factors have with IVH occurrence has been previously studied.^{9,10,15-17} Yet, because most cases of IVH present within the first few days of birth,¹⁸ a perinatal origin seems to be more likely. While the protective roles of antenatal corticosteroid use^{15,16,19-21} and

in utero transfer¹⁹ against IVH are well established, the role of other prenatal factors, in particular pregnancy complications, has been poorly studied. Pregnancy complications that could result in a very preterm birth include preterm premature rupture of membranes (pPROM), spontaneous preterm labor (PL), infection, vascular placental disease, or maternal-placental hemorrhage.²² These heterogeneous prenatal contexts may have different effects on the fetal brain, each of which now needs assessment in light of recent advances made in perinatal care.²³

In this study, we aimed to estimate the frequency of IVH among very preterm babies born between 22-31 weeks of gestation (WG) in France and to assess any potential relationships between the

Cite this article as: Chevallier M, Debillon T, Pierrat V, et al. Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EIPAGE 2 cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2017;volume:x:xx-x. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.002

0002-9378/\$36.00
© 2017 Elsevier Inc. All rights reserved.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.002>

Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants. Results of the EPIPAGE 2 cohort study

Marie Chevallier, MD^{a,b}, Thierry Debillon, MD, PhD^{a,b}, Veronique Pierrat, MD, PhD^{c,d}, Pierre Delorme, MD^c, Gilles Kayem, MD^{c,e,f}, Mélanie Durox, Mrs^c, François Goffinet, MD, PhD^{c,g,h}, Stephane Marret, MD, PhD^{i,j}, Pierre Yves Ancel, MD, PhD^{c,h,k}, the Neurodevelopment EPIPAGE 2 Writing Group (Catherine Arnaud (Toulouse), Olivier Baud (Paris), Nathalie Bednarek (Reims), Olivier Claris (Lyon), Cyril Flamant (Nantes), Catherine Gire (Marseille), Elie Saliba (Tours), Olivier Brissaud (Bordeaux), Marie Laure Charkaluk (Lille), Geraldine Favrais (Tours), Florence Bodeau-Livinec (Paris))

^a Grenoble Alps University, CNRS, TIMC-IMAG, UMR 5525 ThEMAS, F38041 Grenoble, France

^b Neonatal Intensive Care Unit, Grenoble University Hospital, Grenoble, France

^c INSERM, U1153, Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité Center, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Team, Maternité Port-Royal, 53 Avenue de l'Observatoire, 75014 Paris, France.

^d Neonatal Intensive Care Unit, Jeanne de Flandre Hospital, 2 Avenue Eugène Avinée, 59037 Lille Cedex, France

^e Department of Obstetrics and Gynecology, Trousseau Hospital, APHP, Paris, France

^f Pierre et Marie Curie University, Paris, France

^g Department of Obstetrics and Gynecology, DHU Risks and Pregnancy, Maternity Port-Royal Hospital, Cochin APHP, Paris, France

^h Paris Descartes University France, Paris, France

ⁱ Region Inserm Team ERI 28, Neovasc, Normandie University, Rouen, France

^j Neonatal Intensive Care Unit, Rouen University Hospital, Rouen, France

^k URC - CIC P1419, DHU Risk in Pregnancy, Cochin Hotel-Dieu Hospital, APHP, Paris F-75014, France

The authors reported no conflicts of interest

This study was supported by the French Institute of Public Health Research/Institute of Public Health and its partners the French Health Ministry, the National Institute of Health and Medical Research, the National Institute of Cancer, and the National Solidarity Fund for Autonomy, Grant ANR-11-EQPX-0038 from the National Research Agency through the French Equipex, Program of Investments in the Future, and the PremUp Foundation.

Paper presentation information: Preliminary results were presented during the European Academic Society Congress in Barcelona on the 20th of October 2014.

Corresponding author

Marie Chevallier: MChevallier3@chu-grenoble.fr

Unité de néonatalogie et réanimation néonatale, Hôpital couple enfant, 38700 La Tronche, France

Phone number +33 4 76 76 55 77, FAX: 04 76 76 89 40

Text word count: 3225

Abstract word count: 348

Number of Tables: 3 (To be published in the print issue of the Journal: Table 3 only)

One-sentence summary: This study on very preterm infants shows that specific and rare conditions at the time of birth such as placental abruption and/or acute maternal inflammation are associated with increased risk of intraventricular hemorrhage.

Short version of the article title: Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants

Abstract

Background: Intraventricular hemorrhage is a major risk factor for neurodevelopmental disabilities in preterm infants. However, few studies have investigated how pregnancy complications responsible for preterm delivery are related to intraventricular hemorrhage.

Objective: To investigate the association between the main causes of preterm delivery and intraventricular hemorrhage in very preterm infants born in France during 2011 between 22 and 31 weeks of gestation.

Study Design: The study included 3495 preterm infants from the national EPIPAGE 2 cohort study who were admitted to neonatal intensive care units and had at least one cranial ultrasound assessment. The primary outcome was grade I to IV intraventricular hemorrhage according to the Papile classification. Multinomial logistic regression models were used to study the relationship between risk of intraventricular hemorrhage and the leading causes of preterm delivery: vascular placental diseases, isolated intrauterine growth retardation, placental abruption, preterm labor, and premature rupture of membranes, with or without associated maternal inflammatory syndrome.

Results: The overall frequency of grade IV, III, II and I intraventricular hemorrhage was 3.8% (95% confidence interval (CI), 3.2–4.5%), 3.3% (95% CI, 2.7–3.9), 12.1% (95% CI, 11.0–

13.3), and 17.0% (95% CI, 15.7–18.4), respectively. After adjustment for gestational age, antenatal magnesium sulfate therapy, level of care in the maternity unit, antenatal corticosteroids and chest compressions, infants born after placental abruption had a higher risk of suffering grade IV and III intraventricular hemorrhage compared to those born under placental vascular disease conditions, with adjusted Odds Ratios (ORs) of 4.3 (95% CI, 1.1-17.0) and 4.4 (95% CI, 1.1–17.6), respectively. Similarly, preterm labor with concurrent inflammatory syndrome was associated with an increased risk of grade IV intraventricular hemorrhage (adjusted OR=3.4 [95% CI, 1.1-10.2]). Premature rupture of membranes did not significantly increase the risk.

Conclusion: Relationships between the causes of preterm birth and intraventricular hemorrhage were limited to specific and rare cases involving acute hypoxia-ischemia and/or inflammation. While the emergent nature of placental abruption would challenge any attempts to optimize management, the prenatal care offered during preterm labor could be improved.

Keywords: Intraventricular hemorrhage, very preterm infant, risk factor, maternal event, cohort study.

Introduction

Advances in neonatal care over the last decade have helped to reduce mortality and severe disability rates among very preterm infants.¹⁻³ Several studies have reported a decrease in the frequency of cystic white matter injuries,^{2,4} with a concomitant reduction in the frequency of cerebral palsy.^{5,6} However, no similar reduction has been observed in the frequency of cerebral hemorrhage, and intraventricular hemorrhage (IVH) remains a major cause of mortality and disability.⁷⁻¹⁰ Reducing the incidence of IVH thus represents an important goal for neonatologists.¹¹

Germinal matrix (GM)-IVH in the premature newborn results from the rupture of capillaries in the GM.^{12, 13} Its pathogenesis principally relates to the fragility of the GM vasculature, disturbed cerebral blood flow and coagulation disorders.¹⁴ The relationship that postnatal factors have with IVH occurrence has been previously studied.^{9, 10, 15-17} Yet, because most cases of IVH present within the first few days of birth,¹⁸ a perinatal origin seems to be more likely. While the protective roles of antenatal corticosteroid use^{15, 16, 19-21} and in utero transfer¹⁹ against IVH are well established, the role of other prenatal factors, in particular pregnancy complications, has been poorly studied. Pregnancy complications that could result in a very preterm birth include preterm premature rupture of membranes (pPROM), spontaneous preterm labor, infection, vascular placental disease or maternal-placental hemorrhage.²² These heterogeneous prenatal contexts may have different effects on the fetal brain, each of which now needs assessment in light of recent advances made in perinatal care.²³

In this study, we aimed to estimate the frequency of IVH among very preterm babies born between 22 and 31 weeks of gestation (WG) in France and to assess any potential relationships between the leading causes of preterm delivery and IVH occurrence. We hypothesized that IVH

is affected by pregnancy complications including vascular placental diseases, maternal hemorrhage, and inflammation. We sought to investigate the complication-dependency of this association.

Patients and methods

EPIPAGE 2 was a prospective national population-based study scheduled to follow preterm children up to the age of 12 years. Eligible participants were infants born prematurely between 22 and 31 WG in 2011 and admitted to neonatal intensive care units (NICUs) across 25 regions of France. Recruitment occurred at the time of birth in all maternity units within each of the participating French regions and depended on the parents' receipt of information about the study and agreement to participate. The study was approved by the National Data Protection Authority and by the appropriate ethics committees. Details on the protocol have been published elsewhere.¹

Of the 3915 infants admitted to the NICUs, 87 were excluded as born among a multiple birth set of triplets or quadruplets, 237 (6.1%) due to parental refusal to participate, and 78 for missing data concerning at least 1 cranial ultrasonography (cUS) assessment performed by a neonatologist or radiologist (Figure 1). Of this latter group, 49 died (40 within the first 72 hours) and 29 were alive at discharge. Of the remaining 3513 eligible participants, 3495 with at least one cUS assessment and available IVH status (97%) were included in the study population. Data on live-born infants were collected prospectively until discharge or death.

Primary outcome measurement

The primary outcome was IVH during NICU stay. IVH was diagnosed by cUS images. The standard practice in France is to perform 1 or 2 cUS during the first week after birth and then weekly for the following 2 weeks. According to international recommendations, an additional cUS is usually conducted at the term-corrected age.²⁴ Data on cUS abnormalities were prospectively collected each week with the use of a detailed standardized questionnaire. The Papile classification was used to classify IVH²⁵, and the Levene index was used to diagnose ventricular dilatation.²⁶ Before analysis, a group of neonatologists (MC, VP, SM, and TD) reviewed all diagnosed grade III and IV IVH cases and attested the consistency of the US data for each. The neonatologist from each center also analyzed all grade III IVH cases in their center with either questionable consistency or no data concerning the Levene index. When several cerebral hemorrhage grades were observed, only the most severe was considered for analysis.

Primary causes of preterm delivery

The primary cause of preterm delivery was identified for each singleton infant based on extensive data collected from medical records. When several co-existing conditions were reported, a group of obstetricians (PD, GK, and FG) collectively determined and attributed the primary condition directly responsible for each preterm birth.²⁷ A composite variable was constructed for the causes of preterm birth: (1) vascular placental disease without antenatal diagnosis of intrauterine growth restriction (IUGR), defined as maternal hypertension, preeclampsia, eclampsia, and HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count); (2) vascular placental disease with an antenatal diagnosis of IUGR, defined as impaired fetal growth with or without abnormal Doppler US findings; (3) isolated antenatal diagnosis of IUGR; (4) isolated and acute placental abruption; (5) birth after preterm labor (PL),

defined as spontaneous onset of labor before rupture of membranes; and (6) birth after preterm premature rupture of membranes (pPPROM). PPRM and PL were distinguished and associated as appropriate with maternal inflammatory response syndrome (MIRS), defined as maternal C-reactive protein (CRP) level ≥ 50 mg/L before delivery. In our sample, women who delivered after a PL or pPPROM associated with CRP ≥ 50 mg/L were more likely to have a white blood cell count >15 G/L (61% versus 31%, respectively) and a body temperature $>38.5^{\circ}\text{C}$ (9% versus 1%, respectively) before delivery than women with low (<50 mg/L) CRP levels. Accordingly, it seemed appropriate to discriminate the PL and pPPROM based on antenatal CRP levels. Preterm delivery complications not covered by the previous definitions were classified as “other causes”. Twin preterm deliveries were considered separately to account first for their multifactorial mechanisms and second for particular complications unique to twin deliveries and occurring in addition to those encountered with a singleton birth.

Gestational age, antenatal and postnatal care assessment

Gestational age (GA) was defined as the best obstetrical estimate combining the date of the last menstrual period and US assessment. In France, more than 98% of women undergo early US assessment, adding to the reliability of GA measurement.²³ Data concerning prenatal treatment including prenatal corticosteroids, tocolysis, and magnesium sulfate therapy were also gathered. Other factors studied were the mode of delivery, the level of care of the maternity unit, infant sex, and cord blood sample pH. Immediate postnatal care in the delivery room included intubation at birth, epinephrine administration, and chest compressions. Intubation is frequent for preterm infants < 27 WG, even in the absence of a low Apgar score. Chest compression was thus chosen as the best indicator of severe asphyxia requiring resuscitation at birth.

Statistical analyses

The prevalence of IVH among very preterm infants born in France in 2011 was estimated. Weighted percentages were used to account for the different recruitment times for infants born at 24–26 WG and those at 27–31 WG in the EPIPAGE 2 Study. The risk of each infant having grades I to IV IVH according to the leading causes of preterm delivery was then studied using a chi-square test. Infants born under vascular placental disease conditions without an antenatal diagnosis of IUGR were expected to be at the lowest risk of severe IVH and were thus considered as the reference group.^{19, 28}

Multinomial logistic regression models were constructed to quantify the relationship between the leading causes of preterm delivery and grades I to IV IVH, before and after adjustment. Odds ratios (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI) were estimated. Only factors associated with IVH and the exposure of interest with $p < .20$ on univariate analysis were retained for multivariate analysis. The relationship between each of the leading causes of preterm delivery and IVH was first examined after adjusting for the sex of the infant (model 1). This factor was considered the sole confounding factor in the association with IVH, as it could influence the incidence of certain pregnancy complications. In subsequent models, potential mediator variables were adjusted to better understand the underlying mechanisms. Mediators were defined as variables with potential roles in the causal pathway between exposure and outcome. In model 2, added factors were antenatal magnesium sulfate, level of care in the maternity unit, and antenatal steroids. In model 3, GA at birth was also included. Finally, model 4 included the factors mentioned above as well as chest compression, representing an indicator of severe asphyxia at birth. Under the assumption that any IVH occurrence would be more likely associated with antenatal mechanisms¹⁸, one complementary analysis was restricted to IVH occurring within the first 2 weeks of birth. Statistical analysis was performed using Stata/SE 13.1 (StataCorp, College Station, TX).

Results

During the study period, the overall frequency of grades IV, III, II and I IVH was 3.8% (95% CI, 3.2–4.5%), 3.3% (95% CI, 2.7–3.9), 12.1% (95% CI, 11.0–13.3) and 17.0% (95% CI, 15.7–18.4), respectively (Table 1). The frequency was inversely related to GA at birth ($p < 0.001$). Among the infants with grades IV and III IVH, 76% and 34%, respectively, died during hospitalization, most after withdrawal of life support. Most diagnoses of IVH were made during the first 2 weeks after birth (85%, 80%, 82%, and 73% for grades IV, III, II and I IVH, respectively).

The frequency of IVH varied significantly among the different leading causes of preterm delivery ($p < 0.001$) (Table 2). As compared with infants born under vascular placental disease conditions without IUGR (reference group), those born after placental abruption suffered all grades of IVH more frequently (7.0% vs. 1.5%, 7.8% vs. 2.3%, 15.6% vs. 9.7% and 23.7% vs. 15.5% for IV, III, II and I, respectively). Similarly, the frequency of grades IV to II IVH was higher in infants born after PL associated with MIRS than those in the reference group (12.9% vs. 1.5%, 4.8% vs. 2.3% and 16.1% vs. 9.7%, respectively). Supplemental Table 1 describes crude OR of grades I to IV IVH associated with the main causes of delivery.

The primary cause of delivery differed significantly according to GA ($p < 0.01$) (Supplemental Table 2). While the proportion of infants exposed to vascular placental diseases rose from $< 1\%$ at ≤ 24 WG to 22% at 29-31 WG, the rate of PL births was inversely related to GA, and the rates of those exposed to pPROM and twin births were stable across the studied GA range. Supplemental Table 3 shows the characteristics of neonates and perinatal care according to primary cause of delivery. Low-dose aspirin, antenatal steroids, magnesium sulfate therapy and births in a level 3 maternity unit were more frequent among infants born prematurely after vascular placental disease than in those after PL or placental abruption. Conversely, similar high rates of antenatal steroids and births in a level 3 maternity unit were found among infants

prematurely born after pPROM to after vascular placental diseases. Intubation in the delivery room was more frequent among infants born after placental abruption (84.2%) or PL with MIRS (83.4%) than those born under vascular placental disease conditions (55%). Infants born after placental abruption also more frequently required epinephrine administration and chest compressions compared to those born after other complications.

Model 1 (Table 3) shows the OR of an association between IVH and the main causes of preterm delivery after adjustment for sex. After additional adjustments for antenatal magnesium sulfate therapy, level of care of the maternity unit and antenatal corticosteroids use (model 2), as well as GA (model 3) and chest compressions (model 4), the OR of an association with placental abruption decreased from 6.9 (95% CI, 1.9-25.5) to 4.4 (1.1-18.1) for grade IV IVH and from 4.9 (1.5-16.6) to 4.3 (1.1-16.6) for grade III IVH (Table 3). Similarly, the OR of an association with PL relating to MIRS decreased from 12.0 (4.3-33.7) to 3.4 (1.1-10.5) for grade IV IVH and was no longer significant for grade III IVH (Table 3, models 2-4). Although twins and infants born after a pPROM with MIRS showed an increased OR of an association with grade IV IVH than those born under vascular placental disease conditions, the difference was not significant (Table 3, model 2) and decreased after further adjustment. Among the twins, 3% were monochorionic-monoamniotic, 19% monochorionic-diamniotic and 69% dichorionic-diamniotic. Data were missing for the remaining 9%. In all, 27 infants were monochorionic monoamniotic twins. The distribution of IVH did not differ according to chorionicity ($p=0.6$). Finally, restricting the analysis to IVH diagnosed in the first 2 weeks of birth did not change the results (either for placental abruption or grade IV IVH: 5.5 (95% CI, 1.3-23.7) or grade III IVH: 7.4 (1.7-32.5); or for PL with MIRS and grade IV IVH: 3.8 (1.1-13.3) or grade III IVH: 3.7 (0.8-15.8)).

Discussion

Scarce data are available in the literature on the role of pregnancy complications responsible for preterm delivery in IVH occurrence. In this study, we have provided an up-to-date evaluation consistent with current management practice. Severe IVH was found to be non-equally distributed among the different leading causes of preterm delivery. Infants born after placental abruption or after PL associated with MIRS were found to be at an increased risk of suffering severe IVH compared to those born under vascular placental disease conditions. Although these associations were partly explained by differences in GA at birth, antenatal sulfate magnesium therapy, corticosteroid administration, level of care in the maternity unit, and chest compressions, they nevertheless remained significant after adjustment for these perinatal factors.

The strengths of this EPIPAGE 2 study include its population-based cohort design and prospective enrollment of infants born prematurely in 2011. The high number of infants (n=3495) included with cUS assessment, the double validation, and the analyses by the same group of neonatologists who reviewed all cases of grades III and IV IVH further add to its power. EPIPAGE 2 thus allowed us to specifically estimate the frequency of all grades of IVHs over a wide range of GA.

In our study, 6% of infants were not included because of parental refusal to participate. Available data for this population showed no significant differences between participating and non-participating infants regarding survival.¹ Additionally, cUS data were not available for 78 infants. While most were more premature and died more often than those with cUS data, they represent a minuscule fraction of the study population and are thus unlikely to have affected our results.

In the absence of a group without pregnancy-related complications, the effect of any given condition on the risk of IVH occurrence could only be determined in comparison with all other tested conditions. We chose infants prematurely born after vascular placental diseases as our reference group as they have been reported to be at the lowest risk of suffering cerebral lesions.^{28,29} Moreover, within this reference group, we retained only those born after vascular placental diseases without fetal growth restriction. Although infants delivered by a total of 15 women with eclampsia and without associated fetal growth restriction were included in this group, the results were unchanged after excluding them. We chose not to use the group of infants born after preterm labor as our reference group because it was established only after exclusion of other pregnancy complications.

Our finding of isolated placental abruption associated with severe IVH conflicts with other studies.^{9, 15, 19, 30} However, these earlier studies did not separate placental abruption from other maternal conditions. In our cohort, we considered only the isolated forms that occurred very suddenly.¹⁹ The differences in prenatal care and GA at birth between infants born after placental abruption and those under vascular placental disease conditions could not explain our result. Moreover, the OR only slightly decreased after adjustment for markers of postnatal asphyxia. One explanation would be that cerebral hemorrhage results from the interruption of maternal–fetal exchange impairing cerebral blood flow.^{31, 32} Another explanation could be the presence of coagulation abnormalities associated with fetal asphyxia (37% in our population). Impaired cerebral angiogenesis in the context of perinatal hypoxia has previously been shown to increase the risk of IVH.³¹ Our findings suggest that preterm infants born in the context of placental abruption require a high level of monitoring.

The frequency of grade IV IVH was significantly higher among infants born after PL with MIRS than among those born under vascular placental disease conditions, even after adjustment

for GA. This result could not simply be explained by a greater prematurity of infants born after PL. Although fetal inflammation is a well-known risk factor for ischemic white matter disease, the association with IVH is controversial.³³⁻³⁵ The possible implication of inflammation in IVH has been emphasized in recent publications and was reported in the EPIPAGE 1 study (with IVH III and pPROM).³⁶ Data related to cytokine levels and placental histology were not available for our entire cohort. Among the markers used in practice to detect maternal or neonatal inflammation status, CRP has been reported as the best for predicting clinical chorioamnionitis and early-onset neonatal infection.^{37,38} CRP is easily and routinely measured in French maternity units. Considering the lack of specificity of CRP at lower levels, we chose a high value (≥ 50 mg/L) to attest a maternal inflammatory process, thus limiting the risk of over-diagnosis.^{39,40} Our study revealed that use of this simple indicator of inflammation could identify a population of infants at high risk of suffering IVH. Interestingly, our results concerning the administration of neuroprotective agents show that for infants born after PL, less than 5% benefited from magnesium sulfate therapy and 25% did not receive antenatal corticosteroids. The often very short time between the onset of labor and birth makes optimization of such strategies difficult in these circumstances.

We found no association between pPROM and IVH. This result differs from the increased risk of severe cerebral injuries previously shown in this context.⁴¹⁻⁴³ One explanation for this inconsistency is that severe cerebral lesions usually group together as IVH grades III and IV as well as cystic periventricular leukomalacia.⁴⁴ The design of our study allowed us to specifically explore the impact of pPROM on IVH grades III and IV separately. Another explanation could be the evolution of medical practice over the past decade, notably with improved neuroprotective strategies prescribed in these cases. Indeed, in our cohort, we observed more frequent administration of antenatal steroids and birth in a level 3 maternity unit – two

preventive factors shown to considerably reduce the risk of IVH – among infants born after pPROM than among those born following placental abruption or preterm labor.

Conclusion

Relationships between the cause of preterm birth and infant cerebral hemorrhage may be limited to specific and rare conditions surrounding the birth, including acute hypoxia-ischemia and/or acute inflammation. The time available to potentially optimize prenatal management may also be very brief. Our results do need confirmation in future studies. The impact of pregnancy complications may have evolved with improved medical practice, which could at least partly explain why we did not find an association between pPROM and IVH. Concerning placental abruption, the overriding concern of rapid fetal extraction in these cases would likely limit any attempt to optimize prenatal preventive strategies. However, improved birth management is possible and needed for PL, especially when associated with inflammation.

Acknowledgments

The authors thank Mayass El Yahoubi, Véronique Zupan, Xavier Durrmeyer, Jean-François Magny, Pascal Bolot, Pascal Boileau, Philippe Boize, Philippe Daoud, Michèle Granier, Loga Annamalé-Vasante and Anaëlle Coquelin for their helpful insight during the collection of data. The manuscript has been revised for the English by two independent scientific language editing services (Angloscribe and AJE (American Journal Expert)).

References

1. Ancel P-Y, 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;169:230
2. 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:e7976-e7976
3. Zeitlin J, Ancel P-Y, Delmas D, Breart G, Papiernik E, the EPIPAGE and the MOSAIC Ile-de-France Groups. Changes in care and outcome of very preterm babies in the Parisian region between 1998 and 2003. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed* 2009;95:F188-F193.
4. Back SA. Perinatal white matter injury: the changing spectrum of pathology and emerging insights into pathogenetic mechanisms. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2006;12:129-140.
5. Platt MJ, Cans C, Johnson A, et al. Trends in cerebral palsy among infants of very low birthweight (<1500 g) or born prematurely (<32 weeks) in 16 European centres: a database study. *Lancet* 2007;369:43-50
6. Abily-Donval L, Pinto-Cardoso G, Chadie A, et al. Comparison in Outcomes at Two-Years of Age of Very Preterm Infants Born in 2000, 2005 and 2010. *PloS One* 2015;10
7. Blickstein I, Reichman B, Lusky A, Shinwell ES. Plurality-dependent risk of severe intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants and antepartum corticosteroid treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:1329-1333
8. Fanaroff A, Stoll B, Wright L, et al. Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:147.e1-147.e8.

9. Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher R, Donn S. Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Comparison of Risk Factors and Short-Term Neonatal Morbidities between Grade 3 and Grade 4 Intraventricular Hemorrhage. *Am J Perinatol* 2009;26:419-424.
10. Kusters CDJ, Chen ML, Follett PL, Dammann O. Intraventricular Hemorrhage and Cystic Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: How Are They Related? *J Child Neurol* 2009;24:1158-1170
11. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants From the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-456
12. Inder TE, Volpe JJ. Mechanisms of perinatal brain injury. *Semin Neonatol* 2000;5:3-16
13. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: germinal matrix hemorrhage of the premature infant. In Volpe JJ; Vol 5th Elsevier eds. *Neurology of the Newborn*; 2008:11
14. Ballabh P. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants: Mechanism of Disease. *Pediatr Res* 2010;67:1-8
15. Linder N, Haskin O, Levit O, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics* 2003;111:e590–e595
16. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstet Gynecol* 2008;112:21–28
17. The EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr* 2010;99:978-992
18. de Vries LS, Roelants-van Rijn AM, Rademaker KJ, van Haastert IC, Beek FJ, Groenendaal F. Unilateral parenchymal haemorrhagic infarction in the preterm infant. *Eur J Paediatr Neurol* 2001;5(4):139-149

19. Heuchan AM, Evans N, Smart DH, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995–97. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F86–F90
20. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Duncan CC, Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:795–800.
21. Been JV, Degraeuwe PL, Kramer BW, Zimmermann LJI. Antenatal steroids and neonatal outcome after chorioamnionitis: a meta-analysis. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118:113-122
22. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The lancet*. 2008;371:75–84
23. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M, Goffinet F. Trends in perinatal health in France from 1995 to 2010. Results from the French National Perinatal Surveys. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2012;41:e1-e15
24. Ment LR, Bada HS, Barnes P, et al. Practice parameter: Neuroimaging of the neonate: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2002;58:1726-1738.
25. 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;92:529–534
26. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child* 1981;56:900–904
27. Delorme P, Goffinet F, Ancel P-Y, et al. Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality: *Obstet Gynecol* 2016;127:40-48

28. Perlman JM, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatr Neurol* 1997;17:29–33
29. Doshi H, Moradiya Y, Roth P, Blau J. Variables associated with the decreased risk of intraventricular haemorrhage in a large sample of neonates with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:F223-229
30. Rong Z, Liu H, Xia S, Chang L. Risk and protective factors of intraventricular hemorrhage in preterm babies in Wuhan, China. *Childs Nerv Syst* 2012;28:2077-2084
31. Ballabh P. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage. *Clin Perinatol*. 2014;41:47-67
32. Perlman JM. Interruption of Placental Blood Flow during Labor: Potential Systemic and Cerebral Organ Consequences. *J Pediatr* 2011;158:e1-e4
33. Szepecht D, Wiak K, Braszak A, et al Role of selected cytokines in the etiopathogenesis of intraventricular hemorrhage in preterm newborns. *Childs Nerv Syst*. August 2016
34. Chau V, McFadden DE, Poskitt KJ, Miller SP. Chorioamnionitis in the pathogenesis of brain injury in preterm infants. *Clin Perinatol* 2014;41:83-103
35. Leviton A, Allred EN, Dammann O, et al. Systemic Inflammation, Intraventricular Hemorrhage, and White Matter Injury. *J Child Neurol*. 2013;28:1637-1645.
36. Ancel P-Y, Marret S, Larroque B, et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:178-184
37. Popowski T, Goffinet F, Maillard F, Schmitz T, Leroy S, Kayem G. Maternal markers for detecting early-onset neonatal infection and chorioamnionitis in cases of premature rupture of membranes at or after 34 weeks of gestation: a two-center prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011;11:26

38. Popowski T, Goffinet F, Batteux F, Maillard F, Kayem G. [Prediction of maternofetal infection in preterm premature rupture of membranes: serum maternal markers]. *Gynécologie Obstétrique Fertil* 2011;39:302-308
39. Fisk NM, Fysh J, Child AG, Gatenby PA, Jeffery H, Bradfield AH. Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of the membranes? *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1159-1164
40. Kim M-A, Lee YS, Seo K. Assessment of predictive markers for placental inflammatory response in preterm births. *PloS One* 2014;9:e107880
41. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol* 2001;98:1080-1088
42. Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:19-26
43. Manuck TA, Varner MW. Neonatal and early childhood outcomes following early vs later preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211:308.e1-308.e6
44. Verma U, Tejani N, Klein S, et al. Obstetric antecedents of intraventricular hemorrhage and periventricular leukomalacia in the low-birth-weight neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:275-281

Table 1. Intraventricular hemorrhage (IVH) grade frequency ^a according to gestational age (GA) at birth

GA	WG ^b	N	IVH grade								No IVH	
			IV		III		II		I		n	(%)
			n	%	n	(%)	n	(%)	n	(%)		
22-23		5	1	(20.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	0	(0.0)	3	(60.0)
24		102	23	(22.6)	10	(9.8)	24	(23.5)	11	(10.8)	34	(33.3)
25		263	37	(14.1)	24	(9.1)	73	(27.8)	43	(16.3)	86	(32.7)
26		377	38	(10.1)	23	(6.1)	53	(14.1)	59	(15.6)	204	(54.1)
27		363	12	(3.3)	19	(5.2)	57	(15.7)	82	(22.6)	193	(53.2)
28		433	12	(2.8)	12	(2.8)	70	(16.2)	76	(17.5)	263	(60.7)
29		483	10	(2.1)	15	(3.1)	63	(13.0)	75	(15.5)	320	(66.3)
30		657	10	(1.5)	10	(1.5)	43	(6.6)	114	(17.3)	480	(73.1)
31		812	7	(0.9)	10	(1.2)	54	(6.7)	131	(16.1)	610	(75.1)
Total		3,495	150	(3.8 ^c)	123	(3.3 ^c)	438	(12.1 ^c)	591	(17.0 ^c)	2193	(63.8 ^c)

^a Papile classification into 4 grades [6]

^b WG: weeks of gestation, ^c weighted percentage by gestational age (GA)

Table 2. IVH grade frequency according to main cause of preterm delivery

Main cause of preterm delivery	IVH grade										Total	
	IV		III		II		I		No IVH			
	n	(% ^a)	n	(% ^a)	n	(% ^a)	n	(% ^a)	n	(% ^a)		
Vascular placental diseases												
without IUGR ^b	5	(1.5)	7	(2.3)	30	(9.7)	48	(15.5)	217	(71.0)	307	(9.1)
with IUGR	13	(3.5)	7	(2.1)	35	(10.1)	64	(18.5)	224	(65.7)	343	(10.1)
Isolated intra-uterine growth retardation	1	(0.5)	2	(1.4)	18	(12.6)	28	(19.6)	96	(66.0)	145	(4.3)
Placental abruption	5	(7.0)	5	(7.8)	10	(15.6)	16	(23.7)	30	(45.9)	66	(1.9)
Preterm labor												
without MIRS ^c	45	(5.1)	32	(3.8)	110	(13.4)	140	(18.1)	458	(59.6)	785	(22.1)
with MIRS	17	(12.9)	6	(4.8)	22	(16.1)	16	(13.2)	63	(52.9)	124	(3.3)
Premature rupture of membranes												
without MIRS	18	(3.3)	16	(3.0)	53	(10.5)	79	(16.3)	316	(66.9)	482	(13.7)
with MIRS	3	(3.6)	1	(1.3)	13	(14.6)	18	(22.4)	48	(58.1)	83	(2.3)
Twin gestation	41	(3.3)	45	(3.8)	135	(12.3)	163	(15.4)	681	(65.2)	1065	(30.5)
Other circumstances of preterm birth	2	(1.6)	2	(2.2)	12	(12.3)	19	(20.2)	60	(63.7)	95	(2.7)

^a weighted percentage according to gestational age (GA), ^b IUGR: intra-uterine growth retardation, ^c MIRS: maternal inflammatory response syndrome, global chi-square test : $p < 0,0001$

Table 3. Association of the main causes of preterm delivery with IVH grade (models 1, 2, 3 and 4)

Model/pregnancy complication	IVH grade							
	IV		III		II		I	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Model 1^a								
Vascular placental diseases								
without IUGR ^c	1.0		1.0		1.0		1.0	
with IUGR	2.5	(0.9-7.3)	1.0	(0.3-2.8)	1.1	(0.7-1.9)	1.3	(0.9-2.0)
Isolated IUGR	0.4	(0.1-3.9)	0.6	(0.1-3.1)	1.3	(0.7-2.5)	1.3	(0.8-2.2)
Placental abruption	6.9	(1.9-25.5)	4.9	(1.5-16.6)	2.4	(1.0-5.3)	2.4	(1.2-4.7)
Preterm labor								
without MIRS ^d	4.0	(1.6-10.4)	2.0	(0.9-4.7)	1.7	(1.1-2.6)	1.4	(0.9-2.0)
with MIRS	12.0	(4.3-33.7)	3.0	(1.0-9.4)	2.6	(1.4-4.7)	1.1	(0.6-2.2)
Premature rupture of membranes								
without MIRS	2.4	(0.9-6.5)	1.5	(0.6-3.7)	1.2	(0.7-1.9)	1.1	(0.7-1.7)
with MIRS	2.6	(0.6-11.4)	0.6	(0.1-5.1)	1.9	(0.9-3.9)	1.7	(0.9-3.1)
Twin gestation	2.6	(1.0-6.7)	2.0	(0.9-4.6)	1.4	(0.9-2.2)	1.1	(0.7-1.6)
Model 2^b								
Vascular placental disease								
without IUGR ^f	1.0		1.0		1.0		1.0	
with IUGR	2.6	(0.9-7.4)	1.5	(0.5-4.8)	1.1	(0.7-2.0)	1.3	(0.8-2.0)
Isolated IUGR	0.4	(0.1-3.8)	0.9	(0.2-5.0)	1.3	(0.7-2.5)	1.3	(0.8-2.2)
Placental abruption	4.8	(1.3-18.3)	4.9	(1.3-17.8)	2.0	(0.9-4.7)	2.0	(0.9-4.1)
Preterm labor								
without MIRS	3.4	(1.3-8.9)	2.5	(0.9-6.4)	1.5	(1.0-2.4)	1.3	(0.9-2.0)
with MIRS	10.3	(3.6-29.7)	4.1	(1.2-14.1)	2.4	(1.3-4.6)	1.2	(0.6-2.3)
Premature rupture of membranes								
without MIRS	2.4	(0.9-6.5)	2.4	(0.9-6.7)	1.2	(0.7-1.9)	1.2	(0.8-1.8)
with MIRS	2.6	(0.6-11.4)	0.9	(0.1-7.5)	1.8	(0.8-3.7)	1.7	(0.9-3.3)
Twin gestation	2.3	(0.9-6.1)	2.9	(1.1-7.3)	1.4	(0.9-2.2)	1.1	(0.7-1.5)

Table 3. (continued) Association of the main causes of preterm delivery with IVH grade (models 1, 2, 3 and 4)

Model/pregnancy complication	IVH grade							
	IV		III		II		I	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Model 3^c								
Vascular placental disease								
without IUGR ^e	1.0		1.0		1.0		1.0	
with IUGR	2.5	(0.8-7.3)	1.4	(0.4-4.6)	1.1	(0.6-1.9)	1.3	(0.8-1.9)
Isolated IUGR	0.5	(0.1-4.5)	1.0	(0.2-5.5)	1.4	(0.7-2.7)	1.3	(0.8-2.3)
Placental abruption	4.8	(1.3-19.3)	4.9	(1.3-18.6)	2.0	(0.9-4.7)	2.0	(0.9-4.0)
Preterm labor								
without MIRS	1.9	(0.7-5.0)	1.6	(0.6-4.3)	1.2	(0.7-1.8)	1.2	(0.9-1.8)
with MIRS	3.7	(1.2-11.4)	1.9	(0.5-6.9)	1.4	(0.7-2.7)	1.0	(0.5-2.0)
Premature rupture of membranes								
without MIRS	1.4	(0.5-4.0)	1.6	(0.6-4.7)	0.9	(0.6-1.5)	1.1	(0.7-1.7)
with MIRS	1.3	(0.3-6.4)	0.5	(0.1-4.8)	1.3	(0.6-2.7)	1.6	(0.8-3.0)
Twin gestation	1.5	(0.5-3.9)	2.1	(0.8-5.4)	1.1	(0.7-1.8)	1.0	(0.7-1.5)
Model 4^d								
Vascular placental disease								
without IUGR	1.0		1.0		1.0		1.0	
with IUGR	2.1	(0.7-6.4)	1.3	(0.4-4.4)	1.1	(0.6-1.9)	1.2	(0.8-1.9)
Isolated IUGR	0.5	(0.1-4.2)	1.0	(0.2-5.2)	1.2	(0.6-2.4)	1.3	(0.7-2.2)
Placental abruption	4.4	(1.1-18.1)	4.3	(1.1-16.6)	2.1	(0.9-4.8)	2.0	(0.9-4.1)
Preterm labor								
without MIRS	1.7	(0.6-4.5)	1.6	(0.6-4.2)	1.1	(0.7-1.8)	1.2	(0.8-1.8)
with MIRS	3.4	(1.1-10.5)	1.9	(0.5-6.9)	1.4	(0.7-2.6)	1.0	(0.5-2.0)
Premature rupture of membranes								
without MIRS	1.2	(0.4-3.6)	1.6	(0.5-4.5)	0.9	(0.5-1.4)	1.0	(0.7-1.6)
with MIRS	1.3	(0.3-6.4)	0.5	(0.1-4.7)	1.3	(0.6-2.8)	1.5	(0.8-3.0)
Twin gestation	1.2	(0.5-3.4)	2.0	(0.8-5.2)	1.1	(0.7-1.7)	0.9	(0.6-1.4)

a adjusted for sex

b adjusted for sex, level of care in the maternity unit and antenatal steroids and antenatal magnesium sulfate therapy

c adjusted for gestational age, sex, level of care in the maternity unit and antenatal steroids and antenatal magnesium sulfate therapy

d adjusted for gestational age, sex, level of care in the maternity unit, antenatal steroids and antenatal magnesium sulfate therapy, and chest compressions, e IUGR: intra-uterine growth restriction, f MIRS: maternal inflammatory response syndrome

Supplemental table 1. Association of the main causes of preterm delivery with intraventricular haemorrhage (IVH) grade (crude OR)

Model/pregnancy complication	IVH grade							
	IV		III		II		I	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Model								
Vascular placental disease								
<i>without IUGR</i> ^a	1.0		1.0		1.0		1.0	
<i>with IUGR</i>	2.5	(0.9-7.2)	1.0	(0.3-2.8)	1.1	(0.7-1.9)	1.3	(0.9-2.0)
Isolated IUGR	0.5	(0.1-3.9)	0.6	(0.1-3.2)	1.4	(0.7-2.6)	1.3	(0.8-2.2)
Placental abruption	7.2	(2.0-26.5)	5.2	(1.5-17.3)	2.4	(1.1-5.4)	2.4	(1.2-4.8)
Preterm labor								
<i>without MIRS</i> ^b	4.2	(1.7-10.9)	2.2	(0.9-5.0)	1.7	(1.1-2.7)	1.4	(1.0-2.0)
<i>with MIRS</i>	11.7	(4.2-33.0)	2.9	(1.0-9.1)	2.5	(1.4-4.7)	1.1	(0.6-2.2)
Premature rupture of membranes								
<i>without MIRS</i>	2.5	(0.9-6.8)	1.6	(0.6-3.9)	1.2	(0.7-2.0)	1.1	(0.7-1.7)
<i>with MIRS</i>	2.7	(0.6-11.7)	0.6	(0.1-5.4)	1.9	(0.9-4.0)	1.7	(0.9-3.2)
Twin gestation	2.6	(1.0-6.7)	2.0	(0.9-4.6)	1.4	(0.9-2.2)	1.1	(0.7-1.6)

^a *IUGR: intra-uterine growth retardation, ^b MIRS: maternal inflammatory response syndrome*

Supplemental table 2. Main causes of preterm delivery according to gestational age at birth

Main cause of preterm delivery	Weeks of gestation at birth				
	≤ 24	25-26	27-28	29-31	Total
	n = 107	n=640	n = 796	n = 1952	n = 3495
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (% ^c)
Vascular placental disease					
<i>without IUGR</i> ^a	1 (0.9)	29 (4.5)	61 (7.7)	216 (11.1)	307 (9.1)
<i>with IUGR</i>	0 (0.0)	39 (6.1)	92 (11.6)	212 (10.9)	343 (10.1)
Isolated intra-uterine growth retardation	0 (0.0)	7 (1.1)	43 (5.4)	95 (4.9)	145 (4.3)
Placental abruption	1 (0.9)	6 (0.9)	21 (2.6)	38 (1.9)	66 (1.9)
Preterm labor					
<i>without MIRS</i> ^b	36 (33.6)	185 (28.9)	165 (20.7)	399 (20.4)	785 (22.1)
<i>with MIRS</i>	13 (12.2)	43 (6.7)	27 (3.4)	41 (2.1)	124 (3.3)
Premature rupture of membranes					
<i>without MIRS</i>	16 (15.0)	103 (16.1)	102 (12.8)	261 (13.4)	482 (13.7)
<i>with MIRS</i>	3 (2.8)	21 (3.3)	23 (2.9)	36 (1.8)	83 (2.3)
Twin gestation	33 (30.8)	197 (30.8)	242 (30.4)	593 (30.4)	1065 (30.5)
Other causes of preterm birth	4 (3.8)	10 (1.6)	20 (2.5)	61 (3.1)	95 (2.7)

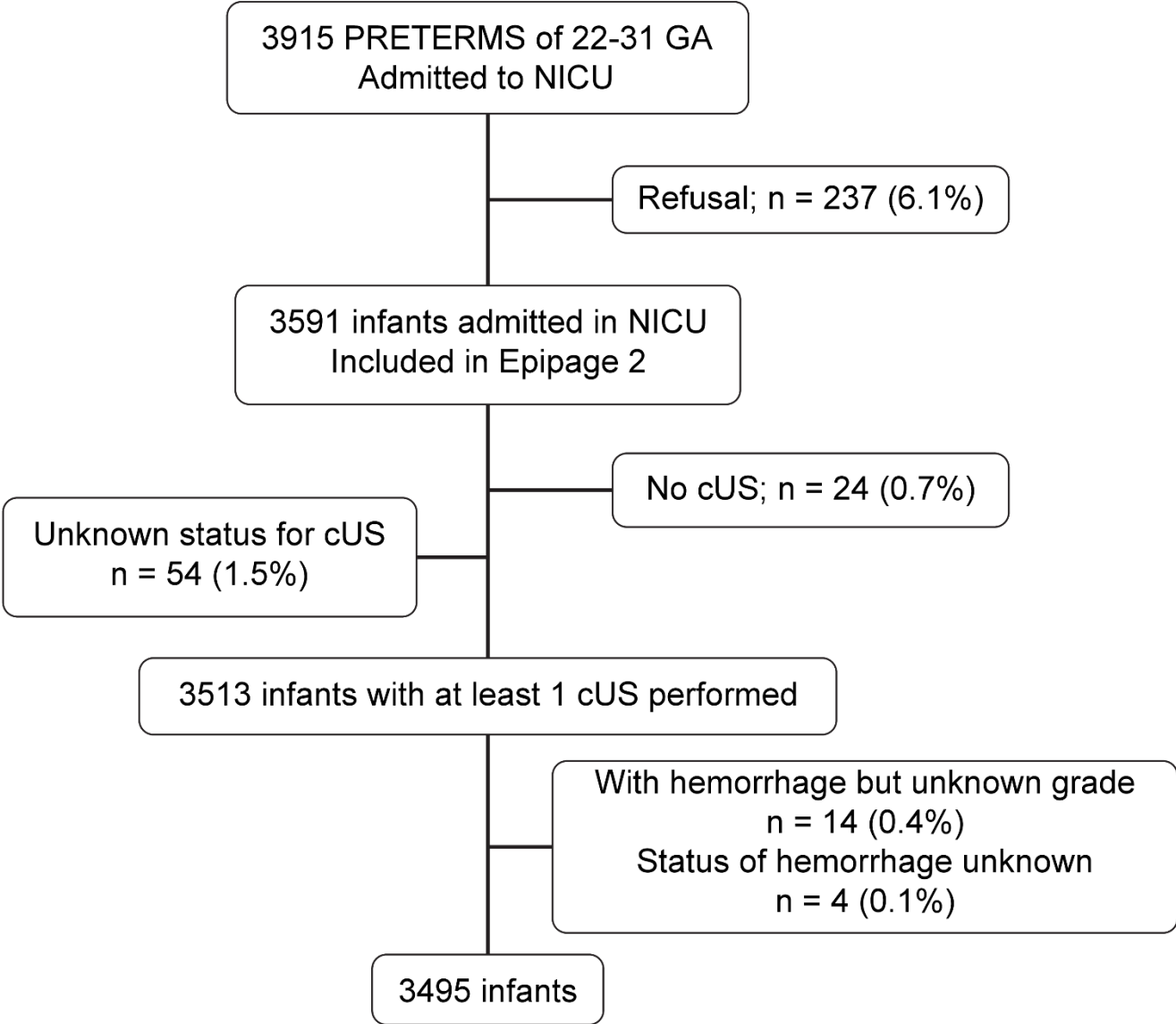
^a *IUGR*: intra-uterine growth retardation, ^b *MIRS*: maternal inflammatory response syndrome, ^c weighted percentage according to gestational age

Supplemental table 3. Infant characteristics and perinatal care according to the main cause of delivery

	Vascular placental disease		Isolated IUGR	Placental abruption	Preterm labor		Preterm premature rupture of membranes		Twin gestation	Others
	Without IUGR	With IUGR			Without MIRS	With MIRS	Without MIRS	With MIRS		
Characteristics of neonates and perinatal cares	n (% ^a)	n (% ^a)	n (% ^a)	n (% ^a)	n (% ^a)	n (% ^a)	n (% ^a)	n (% ^a)	n (% ^a)	n (% ^a)
Male ^b (n=3495)	145 (47.3)	154 (45.2)	75 (52.4)	38 (57.6)	466 (59.5)	55 (45.0)	262 (54.1)	47 (55.8)	547 (51.4)	49 (51.3)
Antenatal steroids ^b (n=3424)	247 (82.6)	310 (91.7)	134 (93.0)	29 (45.6)	557 (72.5)	86 (71.3)	444 (93.7)	70 (85.3)	918 (88.0)	53 (62.1)
Infertility treatment ^b (n=3374)	17 (5.8)	19 (5.5)	16 (11.6)	5 (7.9)	54 (7.1)	8 (6.7)	34 (7.1)	8 (9.1)	355 (33.7)	4 (3.9)
Tocolysis ^b (n=3468)	28 (9.3)	12 (3.4)	21 (14.6)	22 (33.5)	543 (69.5)	91 (74.1)	359 (75.3)	55 (66.8)	762 (71.5)	25 (28.7)
Antenatal Mg sulfate ^b (n=3441)	69 (22.6)	53 (15.5)	9 (6.0)	1 (1.2)	34 (4.5)	4 (3.5)	30 (6.5)	9 (10.9)	77 (7.3)	6 (7.3)
Antenatal aspirin ^b (n=3393)	25 (8.5)	49 (14.8)	15 (10.2)	5 (7.6)	14 (1.7)	5 (3.8)	13 (2.7)	3 (3.3)	24 (2.3)	12 (14.4)
Birth in a level III maternity unit (n=3495)	263 (85.6)	317 (92.3)	132 (91.1)	38 (57.6)	590 (75.4)	98 (77.7)	453 (93.7)	83 (100.0)	938 (88.0)	71 (74.9)
Cesarean section ^b (n=3459)	304 (100)	338 (100)	144 (99.3)	63 (97.2)	267 (35.0)	31 (26.1)	268 (56.5)	45 (56.1)	689 (66.3)	70 (76.5)
Intubation ^b (n=3470)	156 (50.2)	202 (58.7)	80 (55.0)	55 (84.2)	502 (62.0)	105 (83.4)	281 (55.7)	57 (66.2)	633 (57.9)	57 (60.5)
Epinephrine administration ^b (n=3298)	11 (3.7)	9 (2.7)	2 (1.3)	9 (14.5)	27 (3.6)	2 (1.9)	8 (1.7)	5 (6.3)	14 (1.3)	4 (4.2)
Chest compression ^b (n=3353)	15 (5.1)	17 (5.0)	5 (3.4)	9 (13.7)	46 (5.7)	8 (6.5)	16 (3.3)	7 (8.6)	39 (3.6)	9 (10.1)
Apgar score < 5 at 5 min ^b (n=3301)	17 (5.5)	25 (7.4)	6 (4.4)	11 (16.9)	54 (6.7)	12 (10.1)	33 (6.6)	6 (7.0)	54 (5.2)	7 (7.1)
Cord blood pH < 7.1 ^b (n=2233)	22 (9.4)	30 (12.3)	4 (4.2)	13 (37.0)	25 (5.2)	4 (4.6)	13 (3.8)	1 (2.6)	10 (1.5)	3 (6.5)

^a weighted percentage by gestational age, ^b p<0.05

Figure 1. Flow chart of the studied population



D. Discussion

Notre étude a mis en évidence que l'HRP et la menace d'accouchement prématuré (MAP) avec signes inflammatoires exposaient plus les enfants prématurés au risque d'HIV sévères.

La révélation de ces deux pathologies associées au HIV est intéressante car elles évoquent un accouchement rapide (contrairement à la RPM, RCIU...) et une décision d'extraction rapide parfois.

En ce qui concerne l'HRP, celui-ci n'avait pas été identifié dans la littérature comme facteur de risque à part entière des HIV [25,44]. Le phénomène étant assez rare, il est difficile à étudier. On comprend néanmoins bien que la modification brutale des échanges utéroplacentaires qu'entraîne cette pathologie (souvent décrite comme un coup de tonnerre dans un ciel serein) peut avoir un impact sur un cerveau immature, en dehors du fait de la mauvaise adaptation à la vie extra-utérine qui peut en découler. En effet l'OR reste significatif malgré l'ajustement sur la variable massage cardiaque externe en salle de naissance, témoin d'une mauvaise adaptation à la vie extra-utérine. Une hypothèse expliquant ce lien était la fréquence des anomalies de coagulation plus importantes chez les enfants ayant eu une asphyxie périnatale (plus élevée en cas d'HRP), mais les données d'Epipage 2 ne permettaient pas d'étudier précisément celle-ci.

L'autre résultat important est l'association entre HIV 4 et les MAP avec syndrome inflammatoire. En effet ce résultat est concordant avec plusieurs données de la littérature qui identifie la chorioamniotite comme facteur de risque [34,35]. Cette association n'est pas retrouvée pour les HIV 3, nous n'avons pas vraiment d'explication sur ce point puisque les HIV de grade 3 et 4, partageant le même continuum physiopathologique, n'ont pas de raison de présenter des facteurs de risques différents. L'hypothèse est le manque de puissance : en effet le nombre d'HIV de grade 3 est plus faible que les HIV de grade 4 dans notre cohorte.

D'autre part bien que critiqué par les reviewers, nous avons volontairement choisi la protéine C-réactive (CRP) comme marqueur d'inflammation. En effet, contrairement à certains pays notamment nord-américains, ce paramètre est largement prescrit en anténatal en France pour dépister un processus inflammatoire. Celui-ci était facilement accessible dans la cohorte Epipage 2. Il est en effet sensible mais peu spécifique et le seuil de spécificité pour le dépistage d'une chorioamniotite par exemple n'est pas démontré [173,174]. Nous avons choisi un seuil qui cliniquement nous paraissait discriminant et acceptable. Cependant à travers cette démarche, nous avons pu ainsi appuyer ce qui était déjà montré dans la littérature, à savoir que l'inflammation et les mécanismes qu'elles impliquent ont un effet sur le cerveau [175].

C'est à notre connaissance la seule étude de cette ampleur dans la littérature étudiant la pathologie maternelle en lien avec la prématurité et les HIV sévères [42,115,176].

Cependant, comme c'est le cas dans les recueils observationnels, la précision et la fiabilité de certaines données peuvent être mises en cause puisque la plupart des données sont déclaratives.

En effet, les données maternelles concernant les complications obstétricales associées à la naissance prématurée étaient celles rapportées par le clinicien, sans qu'il y ait des critères précis de définition. De même, le diagnostic de lésions cérébrales était déclaré par le néonatalogue mais les images ne pouvaient être disponibles pour vérifier ce diagnostic. Néanmoins, à travers ce premier travail, un examen conséquent et rétrospectif des données maternelles collectées a été réalisé. Il concernait la pathologie responsable de l'accouchement et les HIV sévères. Une équipe d'experts gynécologues et obstétriciens a donc pu pour chaque enfant désigner une pathologie responsable de l'accouchement prématuré en retravaillant la concordance des scénarii à travers la base de données d'Epipage 2. Un travail identique a été réalisé pour les HIV de grade 3 et 4 par des néonatalogues expérimentés lorsque les diagnostics n'étaient pas toujours cohérents, avec parfois un retour dans les dossiers d'origine après demande auprès du centre d'inclusion pour les

diagnostics d'HIV 3. Ces deux procédures ont permis de renforcer la cohérence et la précision des données d'Epipage 2 sur ces deux thèmes.

La sensibilisation des équipes obstétrico-pédiatriques aux pathologies responsables de l'accouchement lors d'une naissance prématurée en tant que pourvoyeur HIV peut être une piste de prévention car la fenêtre d'intervention / prévention reste étroite.

Etude 2: Early extubation is not associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants born before 29 weeks of gestation.

A. Question de recherche

Par son effet déstabilisant au moment de la phase de transition postnatale de l'enfant prématuré, l'extubation précoce dans les 48 premières heures de vie est-elle une stratégie sécuritaire sans accentuation du risque d'HIV sévère ?

Il s'agit donc dans ce travail de vérifier que chez les enfants extubés précocement, la fréquence de l'HIV n'est pas différente des enfants extubés plus tardivement

B. Méthodes utilisées : score de propension et étude de cohorte

Le score de propension est un outil statistique de plus en plus utilisé dans les études de cohortes [177]. L'équipe d'Epipage 2 a notamment publié deux articles dont la méthode utilisée était le score de propension [148,178].

Ce score est utilisé dans les programmes de recherche quand la randomisation de traitement est impossible. Ce dernier se définit comme la probabilité de recevoir un traitement / une intervention plutôt que le contrôle pour un patient en se basant sur des variables observées données. Dans les études randomisées par exemple la probabilité de recevoir le traitement est de 50% puisqu'aléatoire. En revanche dans une étude observationnelle (typiquement les études de cohorte), sans assignation aléatoire, la probabilité d'être assigné à un traitement ou autre peut varier en fonction de certaines variables.

L'exemple que donne Braitmann *et al* dans leur article est, le patient fragile qui a moins de chance de bénéficier d'un traitement chirurgical. Sans assignation aléatoire, les patients fragiles sont ainsi surreprésentés dans le groupe non traité chirurgicalement [179]. L'effet ainsi du traitement

chirurgical est biaisé (biais de sélection) car les deux groupes ont des caractéristiques de bases différentes rendant les résultats difficilement exploitables.

Le but de créer ce score est d'équilibrer les covariables entre les individus de chaque groupe, isolant ainsi l'effet du traitement. Ainsi les individus des 2 groupes sont matchés sur le score de propension qui se situe entre 0-1. Le choix des variables à inclure dans ce score est une étape cruciale. La sélection des variables par le méthodologiste se base sur un compromis entre les biais et la précision estimée de l'effet du traitement. Garrido *et al* conseillent de sélectionner des variables en rapport plutôt avec le devenir qu'avec le traitement, et d'éviter les variables uniquement en lien avec le traitement, ceci diminuant la précision de l'estimation. En effet, en ne gardant que les variables uniquement associées au traitement, le score de propension risque de tendre vers 1 pour la plupart des patients et la distribution sera moins large [179].

Pour notre deuxième étude, nous avons donc à l'aide de ce score voulu étudier si l'extubation précoce avant 48h de vie était en lien avec une augmentation du risque d'HIV sévères. La randomisation sur une telle question est assez difficile voire non éthique et, seule une étude observationnelle peut répondre à cette question. Le problème étant que les enfants bénéficiant d'une extubation précoce sont souvent en meilleure santé et chez qui nous observons moins de facteur de risque d'HIV sévère. C'est la raison pour laquelle nous avons choisi d'utiliser la méthode du score de propension pour répondre à cette question.

RESEARCH ARTICLE

Early extubation is not associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants born before 29 weeks of gestation. Results of an EPIPAGE-2 cohort study

Marie Chevallier^{1,2*}, Pierre-Yves Ancel^{3,4}, Héloïse Torchin³, Laetitia Marchand-Martin³, Elsa Lorthe^{3,5}, Patrick Truffert⁶, Pierre Henri Jarreau^{4,7}, Jean Christophe Roze⁸, Véronique Pierrat^{3,6}, Stéphane Marret⁹, Olivier Baud¹⁰, Valérie Benhamou³, Anne Ego¹, Thierry Debillon^{1,2}



1 UMR 5525 ThEMAS, CNRS, TIMC-IMAG, Grenoble Alpes University, Grenoble, France, **2** Neonatal Intensive Care Unit, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France, **3** Obstetrical, Perinatal, and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), INSERM UMR 1153, Center for Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité; Paris Descartes University, Paris, France, **4** Risk in Pregnancy DHU, Cochin Hotel-Dieu Hospital, APHP, Paris, France, **5** EPIUnit—Institute of Public Health, University of Porto, Porto, Portugal, **6** Neonatal Intensive Care Unit, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU Lille, Lille, France, **7** Neonatal Intensive Care Unit Port-Royal, Hôpital Cochin, APHP Paris, France, **8** Department of Neonatal Medicine, CHU Nantes, Nantes, France, **9** Department of Neonatal Medicine and Intensive care, CHU Rouen, Rouen, France, **10** Division of Neonatology and Pediatric Intensive Care, CHU Geneva, Geneva, Switzerland

* mchevallier3@chu-grenoble.fr

OPEN ACCESS

Citation: Chevallier M, Ancel P-Y, Torchin H, Marchand-Martin L, Lorthe E, Truffert P, et al. (2019) Early extubation is not associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants born before 29 weeks of gestation. Results of an EPIPAGE-2 cohort study. *PLoS ONE* 14(4): e0214232. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214232>

Editor: Emma Sacks, Johns Hopkins School of Public Health, UNITED STATES

Received: October 5, 2018

Accepted: March 9, 2019

Published: April 4, 2019

Copyright: © 2019 Chevallier et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: The French Data Protection Authority strictly forbids making data from clinical studies freely available because they can potentially lead to re-identifying subjects. However, the data underlying this study can be obtained from the scientific committee of the EPIPAGE2 study. Interested researchers may contact the committee (accessdonnees.epipage@insarm.fr) or Dr Pierre Yves Ancel (pierre.yves.ancel@insarm.fr) to request the data.

Abstract

Objective

To determine whether there is an association between severe intraventricular hemorrhage and early extubation in preterm infants born before 29 weeks of gestational age and intubated at birth.

Methods

This study included 1587 preterm infants from a nationwide French population cohort (EPIPAGE-2). Secondary data on intubated preterm infants were analyzed. After gestational age and propensity score matching (1:1) we built two comparable groups: an early extubation group and a delayed extubation group. Each neonate in one group was paired with a neonate in the other group having the same propensity score and gestational age. Early extubation was defined as extubation within 48 hours of life. Severe intraventricular hemorrhages were defined as grade III or IV hemorrhages according to the Papile classification.

Results

After matching, there were 398 neonates in each group. Using a generalized estimating equation model, we found that intraventricular hemorrhage was not associated with early extubation (adjusted OR 0.9, 95%CI 0.6–1.4). This result was supported by sensitivity analyses.

Early extubation is not associated with severe intraventricular hemorrhage in preterm infants born before 29 weeks of gestation

Results of an EPIPAGE-2 cohort Study

Marie Chevallier^{1,2¶}, Pierre-Yves Ancel^{3,4*}, Héloïse Torchin^{3&}, Laetitia Marchand-Martin^{3^}, Elsa Lorthe^{3,5e&}, Patrick Truffert^{6&}, Pierre Henri Jarreau^{4,7&}, Jean Christophe Roze^{8&}, Véronique Pierrat^{3,6&}, Stéphane Marret^{9&}, Olivier Baud^{10&}, Valérie Benhammou^{c^^}, Anne Ego^{1&}, Thierry Debillon^{1,2**}

Affiliation:

¹ UMR 5525 ThEMAS, CNRS, TIMC-IMAG, Grenoble Alpes University, Grenoble, France

² Neonatal Intensive Care Unit, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

³ Obstetrical, Perinatal, and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), INSERM UMR 1153, Center for Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité; Paris Descartes University, Paris, France

⁴ Risk in Pregnancy DHU, Cochin Hotel-Dieu Hospital, APHP, Paris, France

⁵ EPIUnit – Institute of Public Health, University of Porto, Porto, Portugal

⁶ Neonatal Intensive Care Unit, Jeanne de Flandre Hospital, CHRU Lille, Lille, France

⁷ Neonatal Intensive Care Unit Port-Royal, Hôpital Cochin, APHP Paris, France;

⁸ Department of Neonatal Medicine, CHU Nantes, Nantes, France

⁹ Department of Neonatal Medicine and Intensive care, CHU Rouen, Rouen, France

¹⁰ Division of Neonatology and Pediatric Intensive Care, CHU Geneva, Geneva, Switzerland.

Corresponding author

Email: mchevallier3@chu-grenoble.fr (MC)

[This author conceptualized this study, performed the analyses and drafted the initial manuscript](#)

*This author designed the EPIPAGE-2 cohort study, coordinated and supervised data collection, supervised the analyses, and reviewed and revised the manuscript.

&These authors designed the data collection instruments and critically reviewed the manuscript.

^This author supervised the database as a statistician of the EPIPAGE-2 study and critically reviewed the manuscript.

^^This author coordinated data collection and critically reviewed the manuscript;

**This author conceptualized this study, reviewed and revised the manuscript.

All authors approved the final manuscript as submitted and agree to be accountable for all aspects of the work.

Abbreviations: CI: confidence interval; cUS: cranial ultrasound; EE: early extubation; GA: gestational age; GEE: generalized estimating equation; InSurE: intubation surfactant extubation; IVH: intraventricular hemorrhage; DE: delayed extubation; MV: mechanical ventilation; NICU: neonatal intensive care unit; NO: nitric oxide; OR: odds ratio; PDA: patent ductus arteriosus; RCT: randomized controlled trial; SD: standardized difference.

Abstract

Objective: To determine whether there is an association between severe intraventricular hemorrhage and early extubation in preterm infants born before 29 weeks of gestational age and intubated at birth.

Methods: This study included 1587 preterm infants from a nationwide French population cohort (EPIPAGE-2). Secondary data on intubated preterm infants were analyzed. After gestational age and propensity score matching (1:1) we built two comparable groups: an early extubation group and a delayed extubation group. Each neonate in one group was paired with a neonate in the other group having the same propensity score and gestational age. Early extubation was defined as extubation within 48 hours of life. Severe intraventricular hemorrhages were defined as grade III or IV hemorrhages according to the Papile classification.

Results: After matching, there were 398 neonates in each group. Using a generalized estimating equation model, we found that intraventricular hemorrhage was not associated with early extubation (adjusted OR 0.9, 95%CI 0.6-1.4). This result was supported by sensitivity analyses.

Conclusion: The practice of early extubation was not associated with an increased proportion of intraventricular hemorrhages. To complete these results, the long-term neurologic outcomes of these infants need to be assessed.

Introduction

In very preterm infants (<32 weeks gestation), short and long-term pulmonary and neurological outcomes are major concerns. Severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) is diagnosed in 13-32% of these infants.[1,2] However, mechanical ventilation (MV) presents major risks as it can lead to chronic inflammation.[3–5] Consequently, offering adapted gentle ventilation in order to preserve immature lungs is a daily challenge for neonatologists.[6] In 2016, the European guidelines strongly recommended minimizing the duration of MV in preterm infants. Additionally, the current trend in neonatal intensive care units (NICU) is to extubate these infants using several different strategies. For example, the InSurE procedure (Intubation-Surfactant-Extubation)[7] generally comprises extubation within 1 hour after intubating the neonate in order to administer surfactant. However, the effects of rapid extubation on brain injury have been little studied.[8] In some cases, physicians wait several hours before extubating the neonate, because extubation during the so-called transitional period (before 48-72 hours of life) [9,10] exposes very preterm infants to higher risks of respiratory and haemodynamic instability, which could be prejudicial for immature brains. We asked whether extubating these neonates during this period could have neurological consequences, especially in the event of severe intraventricular hemorrhage (IVH) (grade III or IV).[11] Most IVHs occur in the first week of life[12] and in the literature are associated with low superior vena cava flow[13], symptomatic low blood pressure[14], abnormal regional cerebral oxygenation during apnea [15,16], low pH and hypercapnia.[17] Early extubation (EE) could be associated with some of the risk factors for severe IVH, especially apnea, bradycardia or hypercarbia. For this reason, we considered it important to explore whether EE within 48h of birth is associated with an increased risk of IVH. Severe IVH occurs in 5-12% of very preterm infants [1] and about one-third of these will subsequently develop cerebral palsy.[18–20] Due to the

widespread implementation of reduced duration MV, despite the lack of studies on its effect on IVH, the assumption that early extubation (EE) within 48h of birth is not associated with increased risk of IVH needs to be explored. The timing of extubation is dependent on multiple factors making it difficult to select a homogeneous population for a randomized control trial (RCT). Thus, large observational studies, complementary to RCTs, are needed to evaluate the impact of EE on IVH.

Based on EPIPAGE-2, a large prospective French population based cohort that included very and extremely preterm infants born in France in 2011, our objective was to evaluate the association between IVH and EE in neonates born before 29 weeks gestational age (GA) who were intubated at birth.

Patients and methods

Study population

The prospective population-based cohort EPIPAGE-2 included all births occurring between 22 and 316 weeks' gestation in 25 French regions, in 2011. Inclusion and data collection occurred only after families had received information and orally agreed to participate in the study. The EPIPAGE-2 study was approved by the National Data Protection Authority and ethics committees (Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, Comité de protection des personnes Ile-de-France); details about the design and methods are described elsewhere [21]. The EPIPAGE-2 cohort study collected detailed maternal and neonatal data including cardiovascular, neurological, respiratory, and nutritional parameters, and follow-up of survivors. For the present database study, we analyzed secondarily respiratory and neurological data of neonates born alive between 24 and 286 weeks' gestation, who were intubated in the

delivery room and then admitted to the NICU. Newborns with severe congenital malformations (n=29) were not included. Death within 48 hours of birth (n=36) or nitric oxide (NO) administration within 72 hours of birth (n=88) were strong markers of a severe respiratory status precluding EE; therefore, these neonates were not included. In addition, neonates with missing data on cranial ultrasound (cUS) (n=2) or extubation timing (n=17) were not retained. Data concerning perinatal care were collected prospectively during the NICU stay via detailed standardized questionnaires. All data were fully anonymized before the analysis.

Exposure of interest: Extubation within 48 hours of life

Information on initial respiratory management included intubation in the delivery room, date of first and definitive extubation, age at first, second and third doses of surfactant and duration of MV. Neonates were classed into two groups, according to whether or not they had EE. Those extubated at ≤ 48 hours of life were classed in the “Early Extubation” (EE) group; and neonates extubated at >48 h were classed in the “Delayed Extubation” (DE) group. All extubation attempts were considered whether or not infants were re-intubated.

Outcome: Intraventricular Hemorrhage

To identify cerebral lesions, the standard practice in France is to perform 1 or 2 cUS examinations during the first week after birth (generally in the first 48h) and then weekly for the following 2 weeks. Data on abnormalities detected by cUS were collected using detailed standardized questionnaires. The Papile classification was used to rank IVH, and the Levene index was used to diagnose ventricular dilatation. [22,23] Before analysis, a panel of neonatologists (M.C., V.P.,

S.M., and T.D.) reviewed all diagnosed grade III and IV IVH cases, along with other available data, and confirmed the consistency of the cUS data for each.

Other data analyzed

Gestational age was the best estimate based on a combination of last menstrual period and ultrasound assessment. We used customized growth reference curves to identify severely small-for-gestational-age (SGA) newborns (birthweight <3rd percentile).[24] Other data collected included: mode of delivery (vaginal or C-section), context of birth (preeclampsia, preterm labor, preterm premature rupture of membranes, abruptio placenta, etc.), antenatal steroid and magnesium sulfate administration, level of neonatal care available in the hospital[25], sex, Apgar score, NO administration, chest compression in delivery room, patent ductus arteriosus (PDA) treated by ibuprofen during the first 48 hours of life, and vasoactive agents within the first 72 hours of life.

Statistical analysis

For analyses of the study cohort, we used weighted percentages and adjustment for GA to take into account the differences in the recruitment times for infants born at 24 to 266 weeks and those born at 27 to 286 weeks 'gestation. Medians were compared using the Wilcoxon test and means compared using a Student's t-test.

Propensity score

As the circumstances of birth and the severity of the infant's condition could influence the possibility of EE and neurological outcomes, we used a propensity score method to account for

observed confounding factors. The propensity score was defined as the infants' probability of being extubated within the first 48 hours of life, based on individual covariates. Variables used in a propensity score should be more closely related to the outcome (IVH) than to the exposure (EE) [26]. The variables used in our study, were chosen because according to the literature they are associated with IVH, clinically relevant and/or associated with the outcome in the univariate analysis. The propensity score was estimated using a logistic regression model with EE as the dependent variable using the following baseline characteristics: GA, sex, antenatal magnesium sulfate and corticosteroid treatment, mode of delivery, birth in a context of abruptio placenta, maternity unit level of care, Apgar score <7 at 5 min of life, chest compression in delivery room, and number of surfactant doses. The proportion of neonates with missing data ranged from 0 to 10%. Missing data were treated as a separate category in the propensity score when these reached 2% of infants in the studied group. We used a 1:1 matching algorithm (without replacement) to match exposed (EE) and unexposed (DE) newborns on propensity score and GA with a caliper of width measuring the standard deviation of the score's logit (0.2).[26] The balance of the match was analyzed using standardized differences. Groups were considered balanced if the standardized difference for each variable was less than 10% between the two groups.[26] After matching, a logistic regression model (Model 0) was applied using a generalized estimating equation (GEE) to account for paired data (matched cohort) and the average treatment effect assessed. ORs were calculated with a 95% confidence interval (95%CI).

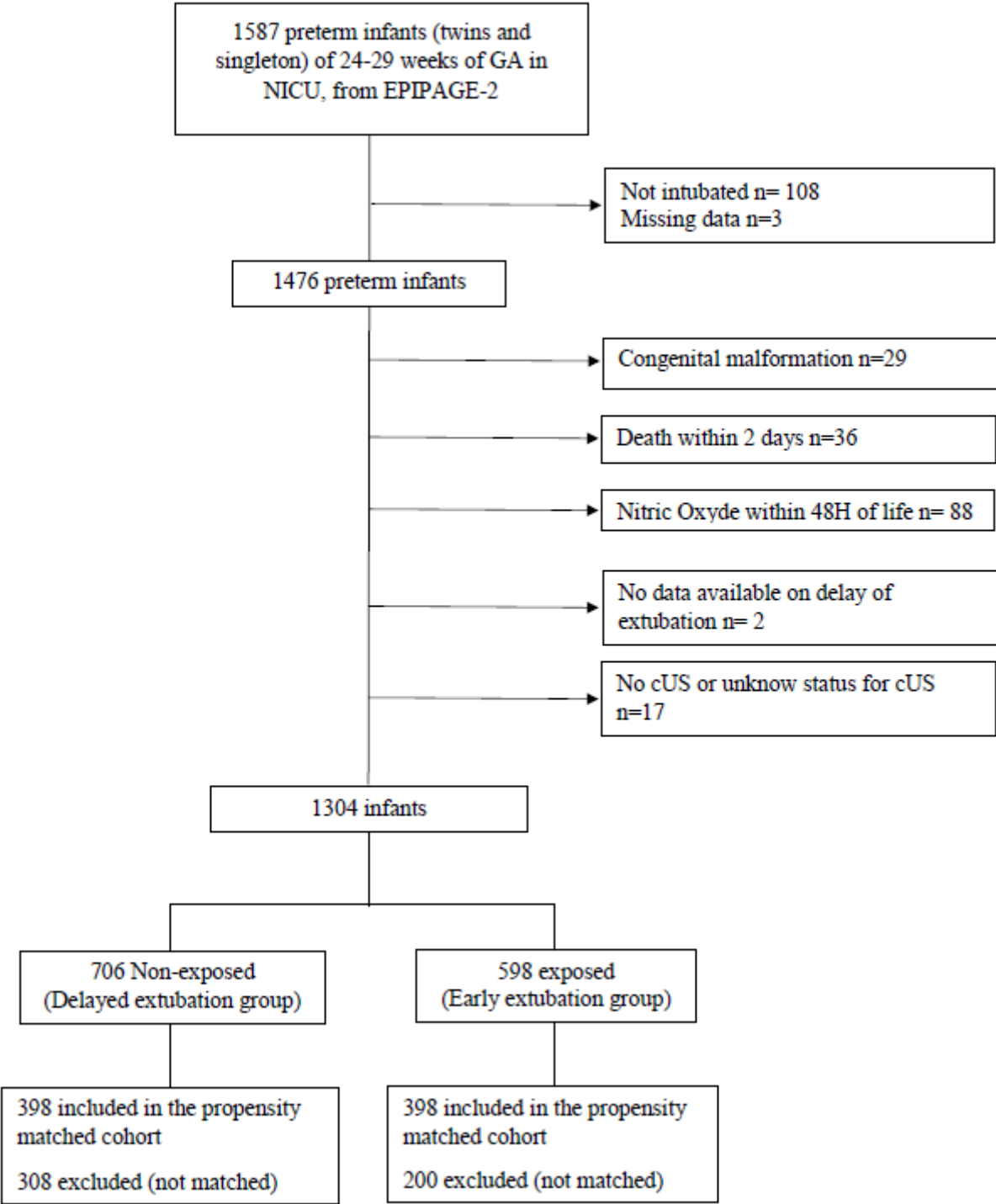
Two sensitivity analyses were performed. The first (Model 1) was based on the propensity score-matched cohort using GEE logistic regression models. Model 1 variables, "need for vasoactive treatment within 72 hours" and "ibuprofen treatment for PDA during first 48 hours of life", were considered as additional markers of severity and were added to the propensity score. The second

sensitivity analysis (Model 2) was conducted on the study cohort, with a GEE logistic regression model to consider the hierarchical structure of infants clustered in neonatal care units because extubation practices could differ between centers. This model was adjusted on the same factors as those included in the propensity score for the main analysis. STATA SE 13 was used to perform all analyses.[27]

Results

During the study period, from March 28 to December 31, of the 1587 preterm infants (twins and singletons) born in France between 24-28+6 weeks GA and included in the EPIPAGE-2 cohort, 1476 were intubated and eligible for the present study (Fig.1). The intubation rate varied between 86% at 28 weeks GA and 98% at 24 and 25 weeks GA (Supplemental Table S1). Among neonates born under 29 weeks GA intubated at birth, 97% received surfactant including 2/3 in the delivery room (Table S1).

Fig 1. Study flow chart



After applying the exclusion criteria, the final study cohort was 1304 preterm infants, 706 in the DE group and 598 in the EE group. In the DE group, 16.4% of neonates had severe IVH vs 7.3% in the EE group. In the study cohort, the median [interquartile range] time to a first extubation attempt was 2 days [1-6]. We compared our population sample (n=1304) to neonates excluded due to death within 48 hours or NO administration, or with missing data (n=143) (Table S2). Excluded preterm infants were younger, had a lower 5 min Apgar score and were extubated later.

Characteristics of the study population

Table 1 shows the baseline characteristics of the study- and propensity score - matched cohorts according to EE or DE.

Table 1. Baseline variables according LE and EE within study cohort/ Propensity score-matched cohort

	STUDY COHORT						PROPENSITY SCORE MATCHED COHORT					
	Delayed extubation n=706		Early extubation n=598		p-value	SD ² (%)	Delayed extubation n=398		Early Extubation n=398		p-value	SD ² (%)
	n	%*	n	%			n	%	n	%		
Gestational age												
24	76	9.5	10	1.4	<0.05	38.3	10	2.5	10	2.5	1	0
25	156	19.5	70	9.7	0.1	28.0	70	17.6	70	17.6	1	0
26	186	23.2	144	19.9	0.6	5.2	113	28.4	113	28.4	1	0
27	145	24.1	170	31.4	0.4	18.4	99	24.9	99	24.9	1	0
28	143	23.8	204	37.6	0.1	31.5	106	26.6	106	26.6	1	0
Sex					0.9	1.6					0.2	8.5
Male	372	52.8	320	53.2			211	53.0	194	48.7		
Female	334	47.2	278	46.8			187	47.0	204	51.3		
Mode of delivery					0.5	7.3					0.1	10.0
Vaginal	287	39.8	253	40.9			165	41.5	133	34.2		
C- section	401	59.1	343	58.8			231	58.0	261	65.3		
Missing data	8	1.1	2	0.3			2	0.5	2	0.5		
Antenatal steroids administration					0.1	3.5					0.3	2.2
Yes	390	55.6	376	62.7			246	61.8	224	56.3		
No	286	40.1	205	34.5			140	35.2	158	39.7		
Missing data	30	4.2	17	2.8			12	3.0	16	4.0		
Magnesium sulfate					<0.05	6.3					0.5	0.3
Yes	46	6.6	61	10.3			29	7.3	21	5.3		
No	648	91.9	524	87.7			361	90.7	370	93.0		
Missing data	12	1.6	13	2.0			8	2.0	7	1.8		
Category of birth unit					0.2	13.0					0.8	0.2
Level I	28	4.2	21	3.5			18	4.5	17	4.3		
Level II	87	12.2	43	7.1			35	8.8	41	10.3		
Level III	591	83.6	534	89.4			345	86.7	340	85.4		
Abruptio placenta					0.7	4.2					0.9	1.7
Yes	39	5.8	34	5.8			21	5.5	22	5.3		
No	655	92.6	557	93.0			370	93.0	370	93.0		
Missing data	12	1.6	7	1.2			5	1.5	7	1.7		
Chest compression					0.1	14.9					1.0	1.1
Yes	64	9.0	30	4.7			27	6.8	28	7.0		
No	606	85.9	552	92.7			354	88.9	354	89.0		
Missing data	36	5.1	16	2.6			17	4.3	16	4.0		
Apgar at 5min <7					0.1	9.9					0.7	1.0
Yes	195	27.4	122	20.2			93	23.4	103	25.9		
No	443	63.2	430	72.4			270	67.8	260	65.3		
Missing data	68	9.4	46	7.4			35	8.8	35	8.8		

	STUDY COHORT				PROPENSITY SCORE - MATCHED COHORT				p-value	SD ^b (%)		
	Delayed extubation n=706		Early extubation n=598		Delayed extubation n=398		Early Extubation n=398					
	n	% ^a	n	%			n	%	n	%		
Number of surfactant doses					<0.05	50.8					0.1	1.6
0	13	2.0	26	4.6			12	3.0	10	2.5		
1	366	51.9	487	81.5			300	75.4	303	76.1		
2	248	35.2	65	10.7			65	16.3	65	16.3		
≥3	72	10.0	17	2.8			17	4.3	17	4.3		
Missing data	7	0.9	3	0.4			4	1	3	0.8		
Other variables not included in the propensity score												
Birth weight z-score					0.4	4.8					0.7	2.7
< 3 rd percentile n, %	120	18.0	91	16.1			68	17.1	64	16.1		
>3 rd percentile n, %	586	82.0	507	83.9			330	82.9	334	83.9		
PDA treated by ibuprofen within 48H					0.1	16.2					0.13	10.3
Yes, n, %	110	15.7	54	9.0			52	12.8	36	8.8		
No, n, %	581	82.3	539	90.3			343	86.2	361	90.7		
Missing data, n, %	15	2.0	5	0.7			4	1.0	2	0.5		
Vasoactive agents within 72h					<0.05	16.6					<0.05	7.5
Yes, n, %	126	17.6	40	6.7			58	14.6	33	8.3		
No, n, %	570	81.0	553	92.4			337	84.7	362	90.9		
Missing data, n, %	10	1.4	5	0.8			3	0.7	3	0.8		

^a Percentages concerning study cohort are weighted according to gestational age ^b Standardized difference

Study cohort

There was a significantly higher proportion of preterm infants born at 24 and 25 weeks GA in the DE group (9% and 19%, respectively) than in the EE group (1% and 10%, respectively). The frequency of complete antenatal steroid administration, infant's sex, mode of delivery, and abruptio placenta were not significantly different between the two groups. The number of outborn infants and those who needed chest compression at birth was higher in the DE group (90% and 5%) vs (84 and 3%) in the EE group. A higher proportion of neonates received two doses of surfactant in the DE group vs the EE group (35% vs 11%, standardized difference=50%). After univariate analysis, EE was found to be associated with a lower risk of IVH (OR 0.4, 95%CI 0.3-0.6) (Table 2).

Table 2. Severe IVH and early extubation

Analysis method	No of IVH/ No of patients		OR [95% CI]
	DE n/N (% ^a)	EE n/N (% ^a)	
Univariate analysis (study cohort)	126/706 (16.4)	48/598 (7.4)	0.4 [0.3-0.6]
Propensity score and GA matched cohort			
Model 0	44/398 (11.0)	40/398 (10.0)	0.9 [0.6-1.4]
Model 1 ^b	45/392 (11.5)	38/392 (9.7)	0.8 [0.5-1.2]
Study cohort			
Model 2 ^c	-	-	0.7 [0.5-1.1]

^a *Weighted percentage concerning study cohort*

^b *data about ibuprofen administration for patent ductus arteriosus during 48H of life and vasoactive treatment were added to the propensity score*

^c *Logistic regression adjusted on the propensity score, fitted using generalized estimating equations to take account of non-independence of variables in the same hospital center.*

Matched cohort

After 1:1 matching on the propensity score and GA, we obtained two groups of 398 infants. The propensity score ranged from 0.02 to 0.83. The characteristics of both groups were well balanced in the matched cohort (standardized differences $\leq 10\%$ between DE and EE groups), except for the mode of delivery for which the standardized difference was 10%, and could be considered as acceptable. The proportion of C-sections was higher in the DE group. Variables not included in the propensity score were PDA treatment within 48 hours and vasoactive agents within 72 hours; the standardized differences were $\leq 10\%$.

Early Extubation and risk of Intraventricular Hemorrhage

In the main analysis with a propensity score-matched cohort, using a GEE model after adjustment for GA (model 0), EE was not associated with an increase in the rate of IVH (ORa 0.9, 95%CI 0.65-1.4). The proportion of neonates with severe IVH was the same in both groups (10% and 11%). The results were concordant in all sensitivity analyses (Table 2).

Discussion

In our study cohort, newborns with DE were frailer than EE newborns. In univariate analysis EE was associated with a decreased risk of IVH. By rendering the two groups comparable through the use of a propensity score and GA matching, EE was found not to be associated with an increase in severe IVH in neonates born before 29 weeks GA. These results were consistent with the other models used in our study.

EPIPAGE-2 is a large prospective cohort, with an inclusion rate of almost 93% of preterm infants born before 29 weeks GA in France. To our knowledge, the present study is the first large prospective cohort study focusing on early extubation with IVH as primary outcome instead of severe bronchopulmonary dysplasia.[28,29] Various authors have shown that data from EPIPAGE-2 reflected French neonatal practices in 2011. The EPIPAGE-2 cohort has enabled studies on questions that had been debated in the literature and for which RCTs are difficult to design and conduct. [14] In this situation, it is difficult to suggest recommendations as to neonatal characteristics and the timing of extubation, particularly in view of the rare incidence of IVH. Our challenge was to build two groups (DE and EE), equivalent to the randomized groups of a RCT, with relatively large sample sizes.

To avoid potential selection bias where the frailest neonates were those most likely to be extubated late or to suffer IVH, a propensity score method was used. Although the propensity score method tries to reproduce RCT conditions, it does not take into account hidden or unknown factors [26]. In our primary analysis, we might have induced a selection bias by retaining only newborns who survived and did not have NO treatment in their first 72 hours of life, excluding those at higher risk

of IVH because they were frailer. We performed another analysis (data not shown) that demonstrated that when newborns who had died or required NO <48h were included, the results did not change. While extubation practices could differ between centers, Model 2 took this into account, and the results were unchanged.

In the literature there is no consensus as to the definition of EE of preterm infants, and we acknowledge that our use of 48 hours of life as a cutoff is debatable. In a recent international survey of extubation practices, the first attempt to extubate was performed before 3 days of life in 76% of centers. [30] Berger *et al.* found that 38.5% of their cohort of neonates born <28 weeks GA had a first extubation at 1-3 days. [29] A strong reason for choosing the cutoff of 48 hours of life was that during the first two days the neonate is considered to be in a neurological transitional period with a high risk of cerebral blood flow changes. The ductus arteriosus is often not completely closed, and high pulmonary resistance can persist, weakening the newborn.[9] Finally, a 24 h delay in extubating was not studied with a sensitivity analysis because the percentage of neonates was too small (20%).

The proportion of neonates with severe IVH in the propensity score - matched cohort (approximately 10%) was similar to that described in the literature.[1] All cases of severe IVH were reviewed by an expert panel but we lacked information on the exact timing of the IVH, so we were unable to quantify the number of IVH cases diagnosed before early extubation. Severe IVH generally appears in the first 96 h of life. [31] There could be a problem concerning neonates with severe IVH whose neonatal physician prolonged intubation in the context of life-sustaining treatment, consequently slightly overestimating the number of IVH in the DE group.

In our study, the intubation rate was >90% in preterm infants born at 24-28 weeks GA; this was higher than in previous studies of surfactant prophylaxis: 83% in the SUPPORT study [32] (24-27 weeks GA) and 46% in the COIN study [33] (25-28 weeks GA) in the “no prophylactic surfactant groups”. In our study, 60% of newborns received surfactants in the delivery room. These differences might reflect a higher rate of surfactant prophylaxis in neonates ≤ 28 weeks GA, which could be the result of a period in France when updated European guidelines (2010) were followed that did not recommend surfactant prophylaxis in neonates born at less than 27 weeks GA.[34] We might also ask if the management of respiratory distress has remained the same between 2011 and 2019. We suspect that early extubation is probably more frequent in 2019 than in 2011. In addition, we found a low rate of complete antenatal corticosteroid administration (59%), whereas currently, we know that this rate can be higher.[1] All these points could be limitations to generalizing our results to current practices.

In the EE group, the success rate of first extubation (defined by absence of reintubation until discharge) was almost 50% in our study. In the literature, this proportion varies between 50 and 70% depending on the GA and time defining extubation failure.[35,36] It is also questionable whether waiting to extubate is as safe as trying to extubate, especially in very immature preterms who are at a high risk for reintubation. In a retrospective study, Chawla *et al.* showed a higher proportion of severe IVH in infants with failed extubation.[35] In our study, the rate of severe IVH was not statistically significant ($p=0.3$) between infants in the EE group who were reintubated (15.4%) and infants in the DE group who were reintubated (12.2%). Our results should be interpreted with caution as firstly we looked at extubation and IVH (following the first extubation attempt). We did not study the risk factors for IVH but focused on determining if EE was safe at 48 hours regardless of the success or failure of extubation. Secondly, the exact timing of

reintubation, or the diagnosis of IVH and the cause of reintubation were not available in the EPIPAGE 2 database. This restricted the analysis because we could not know precisely which occurred first (extubation failure or IVH).

To date, no clear data regarding IVH and duration of MV have been published; the literature consists of retrospective studies and univariate data on this topic. One retrospective single center study that included 95 newborns showed a decreased rate of IVH in extremely low birthweight infants extubated within 48 hours of life. [37] Another study found an unadjusted risk of IVH in neonates with late or delayed extubation (at >3 days of life), but the authors were unable to determine whether the difference was a cause or a consequence [22]. Studies about InSurE or minimally invasive surfactant therapy (which could be considered as a very early extubation without MV) did not demonstrate a higher risk of IVH even after multiple InSurE attempts [28,29]. Finally, except for the pulmonary and cerebral benefits, extubating infants as soon as possible could be considered a part of developmental care and have a positive impact by reducing their length of stay in the NICU.

Conclusion

In an era when gentle ventilation techniques are recommended, early extubation might be considered as aggressive and the practice questionable in very preterm infants, particularly during the neurological “transitional period”. Through the EPIPAGE-2 cohort, this study showed that in infants born between 24-29 weeks of GA, extubation within 48 hours of life is not associated with a higher frequency of IVH. This result encourages the practice of early extubation. Further prospective studies are needed to focus on the long-term neurological follow up of infants who were extubated early.

Acknowledgments

The manuscript has been very substantially edited by a native English clinical research writer Dr Alison Foote, (Grenoble Alpes University Hospital, France).

We thank the collaborators of the EPIPAGE-2 Study Group: Alsace: D. Astruc, P. Kuhn, B. Langer, J. Matis (Strasbourg), C. Ramousset; Aquitaine: X. Hernandorena (Bayonne), P. Chabanier, L. Joly-Pedespan (Bordeaux), M. J. Costedoat; Auvergne: B. Lecomte, D. Lemery, F. Vendittelli (Clermont-Ferrand); Basse-Normandie: G. Beucher, M. Dreyfus, B. Guillois (Caen); Bourgogne: A. Burguet, J. B. Gouyon, P. Sagot (Dijon), N. Colas; Bretagne: J. Sizun (Brest), A. Beuchee, P. Pladys, F. Rouget (Rennes), R. P. Dupuy (St-Brieuc), F. Charlot, S. Roudaut; Centre: A. Favreau, E. Saliba (Tours); Champagne-Ardenne: N. Bednarek, P. Morville (Reims), M. Palot; Franche-Comte: G. Thiriez (Besancon), C. Balamou; Haute-Normandie: L. Marpeau, S. Marret (Rouen); Ile de France: G. Kayem (Colombes), X. Durrmeyer (Creteil), M. Granier (Evry), M. Ayoubi, A. Baud, B. Carbonne, L. Foix L'Helias, F. Goffinet, P. H. Jarreau, D. Mitanchez (Paris), P. Boileau (Poissy), C. Duffaut, E. Lorthe; Languedoc-Roussillon: P. Boulot, G. Cambonie, H. Daude (Montpellier), A. Badessi, N. Tsaoussis; Limousin: A. Bedu, F. Mons (Limoges), C. Bahans; Lorraine: J. Fresson, J. M. Hascoet, A. Miton, O. Morel, R. Vieux (Nancy); Midi-Pyrenees: C. Alberge, C. Arnaud, C. Vayssiere (Toulouse), M. Baron; Nord-Pas-de-Calais: M. L. Charkaluk, V. Pierrat, D. Subtil, P. Truffert (Lille), C. Delaeter; PACA et Corse: C. D'Ercole, C. Gire, U. Simeoni (Marseille), A. Bongain (Nice), M. Deschamps, C. Grangier; Pays de Loire: J. C. Roze, N. Winer (Nantes), V. Rouger, C. Dupont; Picardie: J. Gondry (Amiens), B. Baby; Rhone-Alpes: M. Debeir (Chambery), O. Claris, J. C. Picaud, S. Rubio-Gurung (Lyon), A. Ego, T. Debillon (Grenoble), H. Patural (Saint-Etienne), A. Rannaud; Guadeloupe: A. Poulichet, J. M.

Rosenthal (Point a Pitre); Guyane: Favre (Cayenne); Martinique: V. Lochelongue; La Reunion: P. Y. Robillard (Saint-Pierre), S. Samperiz, D. Ramful (Saint-Denis); Inserm UMR 1153: P. Y. Ancel, V. Benhammou, B. Blondel, M. Bonet, A. Brinis, M. L. Charkaluk, M. Durox, L. Foix L'Helias, F. Goffinet, M. Kaminski, G. Kayem, B. Khoshnood, C. Lebeaux, L. Marchand-Martin, V. Pierrat, M. J. Saurel-Cubizolles, D. Tran, L. Vasante-Annamale, J. Zeitlin.

References

1. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr*. 2016; 177/144-152;
2. The EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr*. 2010;99: 978–992.
3. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia by Postnatal Age in Extremely Premature Infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183: 1715–1722.
4. Balany J, Bhandari V. Understanding the Impact of Infection, Inflammation, and Their Persistence in the Pathogenesis of Bronchopulmonary Dysplasia. *Front Med*. 2015;2.
5. Jensen EA, DeMauro SB, Kornhauser M, Aghai ZH, Greenspan JS, Dysart KC. Effects of Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr*. 2015;1;169(11):1011–7.
6. Ambalavanan N, Carlo WA. Ventilatory Strategies in the Prevention and Management of Bronchopulmonary Dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30: 192–199.
7. Verder H, Robertson B, Greisen G, Ebbesen F, Albertsen P, Lundstrøm K, et al. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. Danish-Swedish Multicenter Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331: 1051–1055.
8. van den Berg E, Lemmers PMA, Toet MC, Klaessens JHG, van Bel F. Effect of the “InSurE” procedure on cerebral oxygenation and electrical brain activity of the preterm infant. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2010;95: F53–F58.
9. Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Systemic and Cerebral Hemodynamics During the Transitional Period After Premature Birth. *Clin Perinatol*. 2009;36: 723–736.
10. Vesoulis ZA, Mathur AM. Cerebral Autoregulation, Brain Injury, and the Transitioning Premature Infant. *Front Pediatr*. 2017;5.
11. Noori S, Seri I. Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20: 232–237.

12. Bassan H, Feldman HA, Limperopoulos C, Benson CB, Ringer SA, Veracruz E, et al. Periventricular Hemorrhagic Infarction: Risk Factors and Neonatal Outcome. *Pediatr Neurol.* 2006;35: 85–92.
13. Miletin J, Dempsey EM. Low superior vena cava flow on day 1 and adverse outcome in the very low birthweight infant. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2008;93: F368–F371.
14. Durrmeyer X, Marchand-Martin L, Porcher R, Gascoin G, Roze J-C, Storme L, et al. Abstention or intervention for isolated hypotension in the first 3 days of life in extremely preterm infants: association with short-term outcomes in the EPIPAGE 2 cohort study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2017; 0:F1-F7.
15. Alderliesten T, Lemmers PMA, Smarius JJM, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral Oxygenation, Extraction, and Autoregulation in Very Preterm Infants Who Develop Peri-Intraventricular Hemorrhage. *J Pediatr.* 2013;162: 698–704.e2.
16. Verhagen EA, Horst HJ ter, Keating P, Martijn A, Braeckel KNJAV, Bos AF. Cerebral Oxygenation in Preterm Infants With Germinal Matrix–Intraventricular Hemorrhages. *Stroke.* 2010;41: 2901–2907.
17. Thome UH, Ambalavanan N. Permissive hypercapnia to decrease lung injury in ventilated preterm neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14: 21–27.
18. Calisici E, Eras Z, Oncel MY, Oguz SS, Gokce İK, Dilmen U. Neurodevelopmental outcomes of premature infants with severe intraventricular hemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015;28: 2115–2120.
19. Tsai A, Lasky R, John S, Evans P, Kennedy K. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2014;34: 399–404.
20. Bolisetty S, Dhawan A, Abdel-Latif M, Bajuk B, Stack J, Lui K, et al. Intraventricular hemorrhage and neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants. *Pediatrics.* 2014;133:55-62.
21. Ancel P-Y, Goffinet F, others. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr.* 2014;14: 97.
22. 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: 529–534.

23. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child*. 1981;56: 900–904.
24. Gardosi J, Chang A, Kalyan B, Sahota D, Symonds EM. Customised antenatal growth charts. *The Lancet*. 1992;339: 283–287.
25. Newborn C on F and. Levels of Neonatal Care. *Pediatrics*. 2004;114: 1341–1347.
26. Garrido MM, Kelley AS, Paris J, Roza K, Meier DE, Morrison RS, et al. Methods for constructing and assessing propensity scores. *Health Serv Res*. 2014;49: 1701–1720.
27. Stata Corp. *Stata Statistical Software : Release 13*. College Station, TX: StataCorp LP; 2013.
28. Jensen EA, DeMauro SB, Kornhauser M, Aghai ZH, Greenspan JS, Dysart KC. Effects of Multiple Ventilation Courses and Duration of Mechanical Ventilation on Respiratory Outcomes in Extremely Low-Birth-Weight Infants. *JAMA Pediatr*. 2015;169: 1011–1017.
29. Berger J, Mehta P, Bucholz E, Dziura J, Bhandari V. Impact of Early Extubation and Reintubation on the Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia in Neonates. *Am J Perinatol*. 2014;31: 1063–1072.
30. Al-Mandari H, Shalish W, Dempsey E, Keszler M, Davis PG, Sant’Anna G. International survey on periextubation practices in extremely preterm infants. *Arch Dis Child-Fetal Neonatal Ed*. 2015;100: F428–F431.
31. de Vries LS, Roelants-van Rijn AM, Rademaker KJ, van Haastert IC, Beek FJ, Groenendaal F. Unilateral parenchymal haemorrhagic infarction in the preterm infant. *Eur J Paediatr Neurol*. 2001;5: 139–149.
32. Network SSG of the EKSNNR et al. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010;362: 1970.
33. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet J-M, Carlin JB. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med*. 2008;358: 700–708.
34. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2010 Update. *Neonatology*. 2010;97: 402–417.

35. Chawla S, Natarajan G, Shankaran S, Carper B, Brion LP, Keszler M, et al. Markers of Successful Extubation in Extremely Preterm Infants, and Morbidity After Failed Extubation. *J Pediatr.* 2017; 189:113-119
36. Manley BJ, Doyle LW, Owen LS, Davis PG. Extubating Extremely Preterm Infants: Predictors of Success and Outcomes following Failure. *J Pediatr.* 2016;173: 45–49.
37. Al Faleh K. Success rate and neonatal morbidities associated with early extubation in extremely low birth weight infants. *Annals of Saudi Medicine.* 31st ed. Dec 2011: 577–580.

S1 Table. Percentage of infants born under 29 weeks of gestational age in the EPIPAGE 2 cohort who were intubated and who received surfactant.

	Intubated (N*=1587)		Infants who intubated and received surfactant (N [†] =1463)	Infants who intubated and received surfactant in delivery room (N [‡] =1413)
	n	% [§]	% [§]	% [§]
24	108	98.2	98.1	69.0
25	267	98.2	98.9	73.0
26	373	97.4	98.9	67.1
27	346	92.5	96.5	64.3
28	382	85.8	94.5	45.5
Total	1476	93.2	96.9	61.1

**n=3 missing data about intubation, [†]n=13 missing data [‡]n=63 missing datas, [§] weighted percentage according gestational age*

S2 Table. Comparison of study cohort and excluded infants (NO, death, missing data)

	Overall cohort n=1304	Excluded infants [*] n=151	p
Gestational age (weeks) median [†] [95% CI]	27 [24-28]	26 [24-28]	<0.01
Birthweight (grams) median	900 [595-1280]	893 [560-1232]	0.24
Age at extubation (days)	1 [0-34]	5. [0-35]	<0.01
Antenatal Corticosteroids (%)	61	58	0.78
C-section (%)	59	59	0.98
Chest compression in delivery room (%)	7	11	0.16
Apgar score at 5min ≤ 7 (%)	25	39	0.03
Severe IVH (%)	12	29	0.15
Death before discharge (%)	17	57	0.01

^{*}Infants who died within 48h of life, with NO treatment within 72h of life and missing data on delay of extubation and status of IVH [†] median and percentage are weighted on GA

D. Discussion

Cette étude est, à notre connaissance, la première étude de cohorte qui étudie la relation entre les l'extubation précoce et les HIV sévères. En rendant les 2 groupes comparables grâce au score de propension, il n'a pas été montré d'association significative entre les 2. Notre taux d'HIV sévères est comparable aux données de la littérature. Par contre, le taux d'assistance respiratoire intra trachéale est relativement élevé ce que nous expliquons par le retard, en France, de l'application du consensus européen de 2010 qui proscrit l'administration de surfactant en prophylaxie.

La question de recherche de ce travail est réellement quotidienne dans un service de réanimation néonatale. Si l'on sait que -d'un point de vue pulmonaire- la limitation de la ventilation mécanique (VM) chez les extrêmes prématurés est fortement recommandée, on ne sait pas exactement quelles conséquences sur le devenir neurologique celle-ci peut voir [180]. Un des moyens pour limiter la VM est d'extuber rapidement les enfants comme le suggèrent les dernières recommandation européennes [181]. Une extubation dans les 48h de vie d'un enfant prématuré peut avoir des conséquences délétères sur son cerveau immature : cette stratégie peut déstabiliser l'enfant en favorisant des variations de capnie, induire des variations de débit au niveau de la veine cave supérieure, des apnées, bradycardies, une ré-intubation et ainsi favoriser les changements de débit sanguin cérébral chez un cerveau dont les vaisseaux ont une autorégulation parfois précaire.

Il n'y a pas de définition consensuelle dans la littérature pour une extubation précoce. Le timing varie aléatoirement dans la littérature de 1 heure post-intubation à 3 jours de vie [182,183]. Pour notre étude nous avons délibérément choisi 48h car premièrement, ce cut-off nous paraissait cliniquement acceptable et, deuxièmement, une étude internationale avait révélé que la plupart des centres tentaient un essai d'extubation dans les trois jours de vie. Une autre analyse de sensibilité était prévue en prenant 24h comme cut-off mais les groupes devenaient déséquilibrés avec seulement 20% d'enfants extubés précocement et après ajustement sur le score de

propension, un trop grand nombre d'enfants étaient exclus de l'analyse, diminuant fortement la puissance de notre étude.

Le point le plus critique de notre étude est l'absence de connaissance du timing de l'extubation précoce. En effet le délai d'apparition des HIV sévères n'est pas renseigné dans Epipage 2 donc un enfant peut avoir contracté une HIV avant l'extubation. Cette situation peut poser problème car en France, le praticien pratique généralement une ETF avant toute extubation. Le résultat de celle-ci peut influencer la prise en charge future et amener à retarder l'extubation. Ceci peut donc induire une surestimation d'HIV dans le groupe « extubation retardée ». Dans une étude idéale ces enfants auraient dû être exclus initialement.

Enfin, malgré la volonté de créer des groupes comparables, la cohorte matchée sur le score de propension ne correspond pas à une cohorte d'enfants randomisés « extubation précoce » versus « extubation retardée ». En effet, nous avons réussi à ajuster sur les facteurs connus d'HIV mais ceux inconnus ne sont pas pris en compte dans ce type de méthode [184]. De ce fait nous avons pu induire un biais de confusion, ou diminuer la précision de notre estimation.

II. Etude 3: Determinants of neurosensory impairment in infants born extremely preterm: comparison across three international cohorts

A. Question de recherche

En s'affranchissant de problèmes de définition des déficits neurosensoriels, quels facteurs peuvent expliquer une différence de devenir neurologique des prématurés de moins de 29 SA ? Est-ce que la prise en charge différente des HIV sévères notamment de grade 4 a un impact sur ces différences ?

B. Méthodes utilisées : le benchmarking

Concernant une perspective plus large, le benchmarking semble une piste intéressante en ce qui concerne l'étude de l'incidence des HIV sévères et le devenir des grands prématurés. Le terme de benchmarking est apparu dans la santé dans les années 1990 initialement aux USA [185]. En anglais benchmark signifie la borne, référence ou point de repère. Ellis en 2006 définit le benchmarking en santé comme un processus comparatif d'évaluation et d'identification de différentes causes sous-jacentes afin d'aboutir à un haut niveau de performance [186]. Il est souvent utilisé dans un but ultime d'améliorer la qualité des soins. Cette méthode a fait ses preuves dans de nombreux secteurs de la santé et à travers divers pays. Il est souvent utilisé dans le secteur médico-économique [187].

Actuellement, plusieurs réseaux (network) de cohortes de nouveau-nés prématurés existent dans différents pays (NICHD, CNN, ANZNN). Elles permettent d'établir chaque année une cartographie globale de l'état de santé des enfants dans le pays et elle permet aussi aux unités participantes de pouvoir comparer les incidences de morbidités néonatales. (CNN report, ANZNN report). Certains pays ont ainsi comparé ainsi les taux de morbi-mortalité des grands prématurés à travers différentes unités en essayant d'apporter des explications aux variations. La taille de l'unité d'admission est un des facteurs qui entre en jeu lors de ces analyses [188,189]. Une étude de l'équipe du Canadian Neonatal Network (CNN) a montré que la différence

d'incidence des HIV de grades 3 et 4 à travers les centres était due pour 30% à la différence de caractéristiques des patients et 30 % due aux caractéristiques des unités de soins intensifs. Par exemple, les unités qui avaient un plus gros volume de patients et un ratio néonatalogue/internes-assistants plus élevé avaient une incidence HIV plus basse [190].

Dans une perspective plus large, plusieurs projets comparant la prise en charge et le devenir des extrêmes prématurés à travers différents pays dans le monde ont vu le jour durant les quinze dernières années (Mosaic, EuroHope, EuroHope). Ainsi le projet INeo, bâti en 2014 est un projet collaboratif qui vise à comparer internationalement les pratiques de soins en néonatalogie et les devenirs des grands prématurés [191]. Dans un premier article, les auteurs ont mis en évidence que l'Angleterre et l'Espagne avait des ratios standardisé (nombre de cas observé/attendus) de morbi-mortalité plus élevés que le Japon et la Suède par exemple. En revanche le taux de rétinopathie sévère (stade III) était plus élevé au Japon alors que ceux-ci avaient le plus faible de taux de corticothérapie anténatale des 8 pays (50% pour les moins de 32 SA). Dans une étude récente, Wang *et al* mettaient en évidence que les taux de mortalité en France (Epipage 2) pour les 22-26 SA étaient supérieurs au Canada dans la province de l'Ontario. Les auteurs spéculaient ainsi que les variations de pratiques postnatales et éthiques pouvaient être à l'origine de cette différence mais ne l'étudiaient à proprement parler [192].

Nous savons donc que certaines pratiques post-natales sont différentes selon les pays. A travers ce troisième projet nous étudierons les éventuelles différences sur le devenir neurosensoriel des enfants prématurés <28SA en cherchant à les expliquer par les différences de pratique.

**C. Projet de recherche n°3 (projet initial envoyé aux 3 cohortes pour
acceptation)**

**DETERMINANTS OF NEUROSENSORY IMPAIRMENT IN INFANTS BORN
EXTREMELY PRETERM: COMPARISON OF THE CANADIAN NEONATAL
NETWORK, EPIPAGE 2 AND AUSTRALIAN AND NEW ZEALAND NEONATAL
NETWORK**

Principal investigator:

- Marie Chevallier MD, Clinical fellow in neonatology, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montreal, Canada; PhD (cand), Université Grenoble-Alpes, mchevallier3@gmail.com

Collaborators:

Canada (CNN/CNFUN)

- Thuy Mai Luu MD MSc, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Canada, thuy.mai.luu@umontreal.ca
- Keith Barrington MD, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Canada, keith.barrington@umontreal.ca
- Prakesh Shah MD MSc, prakeshkumar.Shah@sinaihealthsystem.ca
- Anne Synnes MD, asynnes@cw.bc.ca

France (EPIPAGE)

- Pierre-Yves Ancel MD PhD, pierre-yves.ancel@inserm.fr
- Thierry Debillon, MD PhD, tdebillon@chu-grenoble.fr
- Anne Ego MD PhD, aego@chu-grenoble.fr

Australia and New Zealand (ANZNN)

- Kei Lui MD, kei.Lui@health.nsw.gov.au
- Brian Darlow MD, brian.darlow@otago.ac.nz

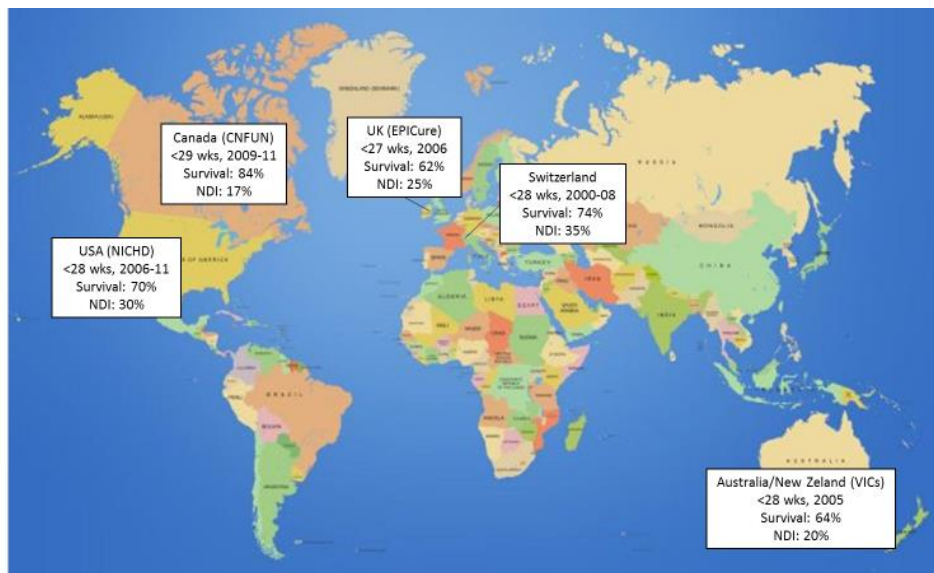
BACKGROUND

Understanding variations in practices and outcomes across neonatal intensive care units (NICU) can help identify the best processes of care to improve the health of children born preterm.¹ Regional observational cohort studies and/or nation-wide implementation of systematic and standardized data collection have been done to obtain an overview of what is currently being done and what outcomes are in a defined geographic area allowing comparisons between centers and between countries.^{2-6 7,8} As an example, the International Network for Evaluating Outcome (INEO) compared morbidities and mortality in very preterm (<32 weeks' gestation age (GA)) across nine different countries and found considerable differences in rates of death or severe short-term neonatal complications (severe bronchopulmonary dysplasia (BPD), brain injury or retinopathy of prematurity (ROP)) ranging anywhere from 26 to 42%.⁹ Explanations are likely multifactorial and can include differences in baseline populations, prenatal health care, rates of pregnancy complications, proactive management around delivery, interventions in the NICU, to name a few. On a methodological standpoint, the choice of the denominator will largely determine the output i.e. rates will change whether all births, live births or newborns receiving active care are included. Outcome definitions can also differ making comparisons challenging.^{7,10,11} Moreover, philosophy of care can influence whether or not a given infant will access active treatment leading potentially to selection bias. However, to our knowledge, there has not been any comparisons across countries regarding rates of long-term neurosensory impairment in infants born extremely preterm. This proposal aims to compare rates of neurosensory impairment (deafness, blindness, cerebral palsy) in preterm infants <29 weeks gestational age at 18-36 months corrected age (CA) across four countries including Canada, France, New Zealand and Australia, and to examine antenatal and neonatal factors that may explain differences.

Neurodevelopmental impairment following preterm birth

Nowadays, with improved survival of the most premature babies, the focus has shifted to reducing preterm birth-related long-term morbidities including neurodevelopmental impairment. Due to the challenges of long-term follow-up the most important one being attrition, large geographical cohort studies of preterm infants have classically assessed neurodevelopment at 18-36 months CA, at which time persisting and significant neurodevelopmental disabilities are likely to be diagnosed. In most studies, neurodevelopmental outcomes usually encompass four aspects: 1) presence or not of cerebral palsy internationally defined as a disorder of movement and posture causing activity limitation resulting from a non-progressive injury to the developing brain¹², 2) hearing, 3) visual function, and 4) development assessed with a standardized norm-referenced instrument. Medical definition of neurodevelopmental impairment (NDI) may vary from one country to the other, but classically include presence of cerebral palsy, requirement for hearing amplification, blindness, and developmental delay (-1 or -2 standard deviation below the mean). Figure 1 depicts a brief overview of rates of NDI at 18-24 months CA in a sample of geographical cohorts of extremely preterm infants.¹³⁻¹⁷

Figure 1. *Survival of preterm infants admitted in a NICU and neurodevelopmental impairment at 18-24 months CA among infants seen at follow-up*



Comparisons between cohorts are difficult for many reasons: 1) denominator is influenced by survival bias and attrition rate, 2) initial characteristics (inclusion criteria for gestational age and birthweight), 3) developmental instrument used, 4) age at assessment, 5) outcome definition. In current study, we will attempt to address some of these issues to better understand factors underlying variation in outcomes. However, given the challenges of comparing development using different instruments at different corrected ages, we will limit our analysis to neurosensory impairment (i.e. presence or not of cerebral palsy, hearing, visual function). In addition, developmental assessment in early infancy, especially with the Bayley scales of infant and toddler development which are currently used in Canada and Australia/New Zealand, is known to have poor predictive values for future cognitive and language disabilities.¹⁸

Preliminary data from CNN, EPIPAGE 2, and ANZNN

Using data from the Australian and New Zealand Neonatal Network (ANZNN), the Canadian Neonatal Network (CNN), and EPIPAGE 2 in France for the year of 2011, variations are observed in survival at different gestational ages (Table 1). For example, whereas survival for infants born at 24 weeks and admitted in the NICU is similar between CNN and EPIPAGE 2 at around 50%, numbers significantly differ when examining survival of all live births occurring at 24 weeks (CNN: 51% versus EPIPAGE 2: 31%), suggesting possible variations in delivery room resuscitation practices. In addition, survival among infants born at 25 weeks and admitted in the NICU is similar in the ANZNN and the CNN at 78-79%, whereas it goes down to 64% in the EPIPAGE 2 cohort. We suspect that rates of survival without any severe short-term neonatal complications also differ between the two cohorts. In EPIPAGE 2, we know that survival without severe morbidity (absence of severe BPD, brain injury, ROP or necrotizing enterocolitis) is 41% at 24 weeks, 54% at 25, 65% at 26, 72% at 27, and 83% at 28 weeks. We postulate that survival without severe morbidity might be different in CNN and ANZNN. These may all contribute to explain possible differences in future rates of neurosensory impairment.

We will explore survival among all livebirths and survival among all NICU admissions for preterm infants <29 weeks to get a sense of any survival bias.

Severe brain injury: an important determinant of neurosensory impairment

One of the neonatal complications that carries a significant prognostic burden on long-term neurosensory outcomes, more particularly cerebral palsy (CP), is severe brain lesions classically defined as grade III or IV intraventricular hemorrhage (IVH) (according to Papile's classification)¹⁹ and cystic periventricular leukomalacia²⁰ (cPVL) detected on early cranial ultrasound.²¹ In preterm infants with grade 3-4 IVH or cPVL, 33% had a diagnosis of CP at 18-22 months corrected age.²² However, the same study suggested that major abnormalities (moderate or severe ventricular enlargement, cPVL, porencephalic cyst, or shunt) on late cranial ultrasound performed at 35 to 42 weeks of postmenstrual age, as opposed to 'classical' severe lesions on early (4-14 days) cranial ultrasounds, were more predictive of long-term neurosensory outcomes, but fortunately also less prevalent (5.8% versus 9.7%, respectively). Indeed, 54% of infants with major abnormalities on late cranial ultrasound developed CP. The approach related to care of preterm infants with severe brain lesions on early ultrasound depends on several factors including parental wishes, which can be significantly influenced by attitudes and beliefs of caregivers, which in turn can be modulated by the "ethical culture" of a NICU and legal considerations.¹¹ One challenge in comparing rates of long-term neurosensory outcomes is to examine whether all infants at the 'same chance' of survival and whether there might be any 'competing risks'. Beyond survival, we will also examine rates of survival without severe brain injury given that these may significantly influence observed outcomes at 18-36 months CA.

Other major perinatal factors known to influence rates of neurosensory impairment include antenatal steroids, sex, IUGR, multiples, bronchopulmonary dysplasia, sepsis, necrotizing enterocolitis, postnatal steroids, and retinopathy of prematurity^{14,23-25}, all of which are collected as part of the three networks.

Differences in preterm birth outcomes between countries can be related to different populations, methodological considerations, but also heterogeneity in medical culture and practices. We postulate that rates of neurosensory impairment among extremely preterm infants will differ across countries. Using common denominators (i.e. NICU admission), we will determine if perinatal factors associated with neurosensory impairment are comparable. We will also examine whether ‘chance of survival’ was the same across countries. This project will be a challenging, but enlightening endeavor by combining individual data from three large databases from three different continents. By doing so, we will be able to explore factors at an individual-patient level (such as antenatal and postnatal factors) that may explain differences observed at a population level.

Table 1. Survival by gestational ages in CNN, EPIPAGE 2 and ANZNN

(*all live births may not have been uniformly declared in CNN and in ANZNN as we only have data in infants included in the network i.e. we may be missing information on infants who died in the delivery room)

	ANZNN ^a			CNN ^b					EpiPage2 ^c				
	Number included in ANZNN, n	Survivors to discharge (n)	Survival (included in ANZNN) %	Number of live births	Number admitted to NICU, n	Survivors to discharge (n)	Survival (live births)	Survival (admitted to NICU) %	Number of live births	Number admitted to NICU	Survivors to discharge (n)	Survival (live births)	Survival (admitted to NICU) %
less 23 weeks				38	15	4	10%	27%	58	2	0	0%	0%
23 weeks	55	29	53%	105	86	36	34%	42%	89	7	1	1%	14%
24 weeks	194	123	63%	178	166	90	51%	54%	186	113	58	31%	51%
25 weeks	230	181	79%	246	242	189	77%	78%	308	283	182	59%	64%
26 weeks	298	250	84%	320	318	282	88%	89%	413	395	311	75%	79%
27 weeks	326	302	93%	333	332	303	91%	91%	400	391	329	82%	84%
28 weeks	459	430	94%	392	391	363	93%	93%	457	451	411	90%	91%
All ≤28 weeks	1562	1315	84%	1614	1550	1267	79%	82%	1911	1642	1292	xx ^d	xx ^d

^a from ANZNN, Annual report 2011, ^b from CNN, Annual report 2011, ^c from Ancel et al, *Jama pediatrics* 2015, ^d percentage are not available because there are weighted datas

RESEARCH OBJECTIVES:

In this study, we aim to:

- 1) Compare rates of neurosensory deficits (cerebral palsy, hearing impairment, visual impairment) in infants born preterm <29 weeks gestational ages at 18-36 months corrected age between Canada, France, and Australia/New Zealand.
- 2) Examine factors that could contribute to differences if any observed.

HYPOTHESIS: We hypothesize that neurosensory impairment may be different among three countries. We postulate that if attrition rate is comparable across countries, given that we suspect that rates of survival without major morbidities might be higher in the EIPAGE cohort, lower rates of neurosensory impairment may be observed.

PROPOSED RESEARCH:

Study design – Retrospective analysis of data collected through three observational cohort studies: EIPAGE-2, CNN/Canadian Neonatal Follow-Up Network (CNFUN) and Australian and New Zealand Neonatal Network (ANZNN).

Databases – CNN, which was founded in 1995, is a perinatal and neonatal database which continuously collect demographics, obstetrical and neonatal data on all or specific groups of infants admitted in one of the 28 NICU across Canada. The Canadian Neonatal Follow up Network (CNFUN) is a voluntary database of 26 centers which was developed in collaboration with the CNN to examine preterm outcomes in infants born ≤ 28 weeks' GA since 2009. CNN captures about 95% of all extremely preterm infants born in Canada. Rates of follow-up at 18-24 months CA is around 85%.

EPIPAGE 2 is a prospective national population-based study that follows preterm children up to the age of 12 years. Eligible participants were infants born prematurely between 22 and 28+6 weeks in 2011 (98% of all extremely preterm infants born during this period in France are included) and admitted to NICUs across the 25 regions of France. Follow-up at 24 months CA is also around 85%.

The ANZNN was founded in 1994 and records on a continuous basis neonatal data on all newborns admitted in level II and level III units across Australia and New Zealand. All infants born <28 weeks are registered in that database. In addition, follow-up data at 2-3 years is being collected for extremely preterm (<28 weeks) or extremely low birth weight (<1000 g) infants (follow-up rate is around 80%).

Population – Eligibility: All extremely preterm infants (between 22 and 28+6 weeks of gestational age (GA)) born alive in 2011 and included in EPIPAGE-2, CNN and ANZNN databases. Exclusion criteria: severe congenital abnormalities. To examine primary and secondary outcomes, we will use as a common denominator across countries infants admitted to the NICU.

Primary outcome – Rates of neurosensory impairment defined as:

	CNFUN 18-24 months CA	EPIPAGE 24 months CA	ANZNN 24-36 months CA
Cerebral palsy	Neurological examination by trained physician. Definition by Rosenbaum <i>et al.</i> ¹² with determination of functional level using the Gross Motor Function Classification System. ²⁶		
Hearing aids or cochlear implants	Collected through medical interview	Collected through medical interview	Collected through medical interview
Blindness	As determined by ophthalmological report or presence of a small, scarred eye, sustained sensory nystagmus or lack of response to a 1 cm object on a white background from a distance of 30 cm	Collected through medical interview	Collected through medical interview

Secondary outcomes –

(1) Survival to NICU discharge without severe brain lesions on any cranial ultrasound performed during neonatal hospitalization (grade III or IV IVH and cPVL).

We will define severe brain lesions as followed:

	CNN	EPIPAGE	ANZNN
Grade III IVH	According to Papile classification	According to Papile classification	According to Papile classification
Grade IV IVH	According to Papile classification/ porencephalic cyst	According to Papile classification/ porencephalic cyst	According to Papile classification// porencephalic cyst
cPVL	periventricular leukomalacia (with cyst development, not necessarily multiple)	Multiples cyst in the white matter	Multiples cyst in the white matter

(2) Survival of all live newborns, newborns provided active care, and newborns admitted to the NICU. As this was not captured systematically in all countries, this outcome will principally be exploratory in nature to put the results into perspective and assess for survival bias.

Other variables of interest

A/ Among patients admitted in the NICU, survivors to NICU discharge, and infants seen at follow-up: a) maternal characteristics (antenatal steroids, MgSo₄, hypertensive disorders of pregnancy, chorioamnionitis, abruptio placentae, antepartum haemorrhage, spontaneous preterm labour, mode of delivery), b) initials newborn's characteristics (GA, BW, sex, multiples, APGAR scores), c) treatment received in the delivery room/NICU (delayed cord clamping, resuscitation details in the delivery room, surfactant, PDA treatment, postnatal steroids), d) main postnatal morbidities other than brain lesions defined as followed:

- Severe necrotizing enterocolitis defined as Bell stage 2 and above or requiring surgical intervention,
- Severe retinopathy of prematurity defined as stage 3 and above in at least one eye or requiring intervention,
- Late-onset culture-proven sepsis defined as positive CSF or blood culture at >48 (ANZNN) or after 2 days (CNN) and 72h (EPIPAGE) of life
- Bronchopulmonary dysplasia defined as oxygen use at 36 weeks' postmenstrual age (ANZNN and EPIPAGE) or at the time of transfer to level 2 hospital (CNN);

B/ Socioeconomic variables: although this is important information to collect, education level across countries is difficult to compare and this data is not included in ANZNN.

Feasibility – Table 1 previously shown display eligible infants for all cohorts. Table 2 shows an estimate of severe brain lesions in EPIPAGE 2, CNN, and ANZNN based on their Annual Reports.

Table 2. Severe brain lesions on cranial ultrasound in relation to gestational age

	EIPAGE 2 (%)		CNN (%)		ANZNN (%)	
	Grade 3-4 IVH	cPVL	Grade 3-4 IVH	cPVL	Grade 3-4 IVH	cPVL ^e
24	22	2	22 ^d	7 ^a	21.1	6
25	14	2	14	7	12.7	2
26	10	3			5.7	4
27	8	3	7	3	3.5	4
28	4	3			2.2	3

STATISTICAL METHODOLOGIES: Descriptive statistics will be reported in terms of means and proportions to describe the three cohorts. Comparative statistics will be performed with ANOVA (continuous variables) and chi-square for trend (categorical variables). To compare rates of neurosensory impairment across countries and to explore factors that may explain differences in population and practices, we will use logistic regression analyses. Statistical analyses will be carried out using STATA SE 13.

ETHICAL CONSIDERATIONS: CHU Sainte-Justine Research Ethic Boards where principal investigator (MC) and supervising investigators (TML, AJ, KB) are located have authorized use of data as per CNN and CNFUN policies. This study protocol which has been agreed upon by all investigators will be submitted to Mount Sinai Hospital Research Ethic Boards where all denominated data will be located under the responsibility of MICare (directed by PS) and where data analysis will be conducted. No dataset from the CNN CNFUN, EIPAGE-2 and ANZNN databases will leave MICare Research Centre and data sharing agreements will be signed once IRB approval will be obtained.

EXPECTED OUTCOMES AND POSSIBLE IMPACTS: Survival without morbidity will be higher in France than in Canada and Australia/New Zealand, mostly due to selection bias given that proactive treatment will not be offered equally in all countries leading to higher mortality in France in the delivery room and in the NICU, especially among those at high risk of or with severe brain lesions. As a consequence, it is possible that rates of neurosensory impairment will be lower in EPIPAGE-2. Results from this study will allow examining in details antenatal and neonatal factors that may explain differences in rates of neurosensory impairment across regions, thus paving the ways for benchmarking. In addition, it may also serve as a starting point to discuss ethical issues surrounding initiation (or lack) of proactive management for high-risk newborns.

REFERENCES

1. Lee, S. K. et al. Association of a quality improvement program with neonatal outcomes in extremely preterm infants: a prospective cohort study. *Can. Med. Assoc. J.* cmaj–140399 (2014).
2. The EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatr.* 99, 978–992 (2010).
3. Moore, T. et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* 345, e7961–e7961 (2012).
4. Ancel, P.-Y. et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 193, 178–184 (2005).
5. Synnes, A. R. et al. Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage. *Med. Care* 44, 754 (2006).
6. Synnes, A. R., Chien, L.-Y., Peliowski, A., Baboolal, R. & Lee. Variations in intraventricular hemorrhage incidence rates among Canadian neonatal intensive care units. *J. Pediatr.* 138, 525–531 (2001).
7. Isayama, T. et al. Comparison of Mortality and Morbidity of Very Low Birth Weight Infants Between Canada and Japan. *PEDIATRICS* 130, e957–e965 (2012).
8. Su, B.-H. et al. Neonatal Outcomes of Extremely Preterm Infants from Taiwan: Comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr. Neonatol.* 56, 46–52 (2015).
9. Shah, P. S. et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J. Pediatr.* (2016). doi:10.1016/j.jpeds.2016.04.083

10. Hossain, S. et al. Outcome comparison of very preterm infants cared for in the neonatal intensive care units in Australia and New Zealand and in Canada: Outcome comparison of preterm infants. *J. Paediatr. Child Health* 51, 881–888 (2015).
11. Hellmann, J., Knighton, R., Lee, S. K. & Shah, P. S. Neonatal deaths: prospective exploration of the causes and process of end-of-life decisions. *Arch. Dis. Child. - Fetal Neonatal Ed.* 101, F102–F107 (2016).
12. Rosenbaum, P. et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy April 2006. *Dev. Med. Child Neurol. Suppl.* 109, 8–14 (2007).
13. Chawla, S. et al. Association of Neurodevelopmental Outcomes and Neonatal Morbidities of Extremely Premature Infants With Differential Exposure to Antenatal Steroids. *JAMA Pediatr.* 170, 1164 (2016).
14. Synnes, A. et al. Determinants of developmental outcomes in a very preterm Canadian cohort. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 102, F235–F234 (2017).
15. Moore, T. et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *The BMJ* 345, (2012).
16. Doyle, L. W., Roberts, G., Anderson, P. J. & Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J. Pediatr.* 156, 49–53.e1 (2010).
17. Schlapbach, L. J. et al. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. *BMC Pediatr.* 12, 198 (2012).
18. Spencer-Smith, M. M., Spittle, A. J., Lee, K. J., Doyle, L. W. & Anderson, P. J. Bayley-III Cognitive and Language Scales in Preterm Children. *Pediatrics* 135, e1258-1265 (2015).
19. Papile, L. A., 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.* 92, 529–534 (1978).
20. De Vries, L. S., Eken, P. & Dubowitz, L. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav. Brain Res.* 49, 1–6 (1992).
21. de Vries, L. S., van Haastert, I.-L. C., Rademaker, K. J., Koopman, C. & Groenendaal, F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J. Pediatr.* 144, 815–820 (2004).
22. Hintz, S. R. et al. Neuroimaging and neurodevelopmental outcome in extremely preterm infants. *Pediatrics* 135, e32–e42 (2015).
23. Schlapbach, L. J. et al. Impact of sepsis on neurodevelopmental outcome in a Swiss National Cohort of extremely premature infants. *Pediatrics* 128, e348-357 (2011).
24. Schmidt, B. et al. Prediction of Late Death or Disability at Age 5 Years Using a Count of 3 Neonatal Morbidities in Very Low Birth Weight Infants. *J. Pediatr.* 167, 982–986.e2 (2015).
25. Tyson, J. E., Parikh, N. A., Langer, J., Green, C. & Higgins, R. D. Intensive Care for Extreme Prematurity — Moving beyond Gestational Age. *N. Engl. J. Med.* 358, 1672–1681 (2008).
26. Palisano, R. et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* 39, 214–223 (1997).

D. Discussion

Ce projet de comparaison de 3 cohortes internationales a été construit après avoir passé 6 mois en inter-CHU en néonatalogie à l'hôpital universitaire de Laval de Québec pendant mon internat. Cette étape a pu initier une réflexion sur la prise en charge des HIV 4. Celle-ci était un peu différente entre le Québec et la France, la décision de LATA chez ces enfants semblait moins fréquente et cette impression a pu être renforcée lors de mes deux années de fellowship au CHU de Sainte Justine à Montréal. Les différences de prise en charge entre les pays pour les HIV 4 sont connues mais restent assez peu étudiées. Un des reflets de ces différences est le taux de décès des enfants avec cette pathologie (entre 30 et 60%) [146,160,163] ou une distribution différente des causes de décès entre les différents pays [193]. A travers ce projet, un des objectifs secondaires est d'étudier l'impact de la prise en charge des HIV 4 sur le devenir neurosensoriel à 2 ans.

La difficulté d'une telle étude passe d'abord par les approbations éthiques, qui à travers les différentes cohortes ont mis plus de 3 ans à être acceptées. C'est pourquoi aucun résultat ne peut être présenté dans le manuscrit à cette date même si quelques résultats préliminaires ont déjà été portés à notre connaissance.

Le travail d'harmonisation et de sélection des variables est aussi très complexe. En effet : chaque base de données possède sa propre définition et toutes les variables d'intérêt ne sont pas présentes dans les trois cohortes. Ainsi une sélection de ces variables a dû être faite. Cela pourra induire un biais de confusion et ainsi diminuer la précision de notre modèle final. Entres autres, la chorioamniotite a dû être retirée de l'analyse, la définition de celle-ci n'étant pas assez robuste dans le CNN. De même le score de Bayley largement utilisé dans les pays anglo-saxons, notamment pour évaluer le devenir cognitif des enfants n'est pas utilisé dans Epipage 2 [194]. Le

tableau 7 présente les différentes définitions selon les études du déficit neurosensoriel sévère. L'absence de consensus légitime notre définition qui correspond à des items renseignés et fiables dans les 3 cohortes. La définition comprenait : paralysie cérébrale avec GMFCS >2 (pas de marche indépendante) et/ou surdité nécessitant un appareillage et ou cécité bilatérale diagnostiqués entre 18-36 mois d'AC. Cette définition correspond plutôt à un grade sévère si on regarde la littérature. L'absence d'harmonisation entre les 3 cohortes ne nous permet pas d'aller étudier plus précisément le devenir à 2 ans de manière plus détaillée (léger et modéré).

Cependant à notre connaissance, c'est pour le moment la seule étude qui à partir de données individuelles comparera le devenir neuro-développemental de 3 pays et tentera d'interpréter les différences. Si des différences en termes de devenir existent, l'étude permettra : a/ une objectivation des variations de pratiques entre les pays pouvant initier un questionnement chez les cliniciens b/de renforcer l'existence de projets de recherche collaboratifs entre différents pays.

Le fait d'étudier des données individuelles nous permet aussi d'améliorer la comparabilité des groupes en étudiant la même population de base et les mêmes dénominateurs. Dans leur review, Torchin *et al* ont comparé les devenir des différentes cohortes à travers plusieurs études et mettent bien en évidence qu'outre le problème de la définition, se pose, la question de la population de base étudiée et les dénominateurs sélectionnés pour exprimer les pourcentages [195]. A travers les 9 études analysées pour la création des tableaux 7 et 8, nous avons pu remarquer que les dénominateurs dans les études n'étaient pas les mêmes. Certaines études en effet partent d'enfants nés vivants alors que d'autre utilisent les enfants admis en unité de soins intensifs. La plupart des études excluent les malformations sévères à la naissance mais aucune ne précise la définition exacte. Enfin de manière évidente on s'aperçoit que l'AG influence grandement les statistiques

globales, il paraît difficile donc de regrouper les AG lorsqu'on les étudie. Cela est assez représentatif quand on examine par exemple les études de Ishii et Younge qui ont étudié le devenir des 25 SA et moins (22-23 SA compris) et qui ont les taux de survie les plus faibles et les taux de déficit neurosensoriel sévères les plus élevés [2,3].

Tableau 6. Comparaison des différentes définitions de déficit neurosensoriels selon les études et pays [2,3,196–202].

Publication	Pierrat BMJ 2017		Doyle Jpeds 2009		Moore BMJ 2012	Synnes BMJ 2017	Younge NEJM 2008	Schlapbach BMC ped 2012	Serenius JAMA 2013	Ishii Pediatrics 2013	De Waal et al 2012
Pays	France		Australie		Angleterre	Canada	USA	Suisse	Suède	Japon	Pays Bas
Année d'inclusion	2011		1997 2005		2006	2009-2011	2008-2011	2000-2008	2004-2007	2003-2005	2007
AG	<27 SA 27-31 SA		<28 SA <28 SA		<27 SA	<29 SA	<25 SA	<28 SA	<27 SA	22-25	<27 SA
Age corrigé à l'évaluation	24 mois	24 mois	24 mois	24 mois	34 mois (médiane)	21 mois	24 mois	24 mois	30 mois	36 months	24 months
DEFINITION NDI											
Sévère											
<i>Paralysie cérébrale</i>	GMFCS ^a > 2		GMFCS=4-5		GMFCS≥3	GMFCS≥3 or Bayley motor composite	GMFCS≥2	GMFCS ≥3	Incapable de marcher même avec aide	GMFCS≥ 4	GMFCS≥2
<i>Retard développemental basé sur Bayley II ou III</i>	x		CLCS ^b <-3ds		DQ ^c <-3ds	Cognitive score or langage score<70	MDI ^d <70 Cognitive score <85	BSID-II score<-3ds	Cognitive, langage and/or motor score<-3ds	DQ<50	MDI/PDI <70
<i>Fonction auditive</i>	Surdité bilatérale		x		Pas d'audition même avec aide	Implant cochléaire ou appareillage	2 oreilles appareillées	Pas d'audition utile même avec appareil	Surdité bilatérale	x	Pas d'audition utile même avec appareil ou >40dB de perte
<i>Fonction visuelle</i>	Cécité bilatérale		Acuité visuelle<20-200		Cécité	Cécité bilatérale	Acuité visuelle<20-200	Cécité ou perception visuelle	Incapable de fixer ou suivre une lumière	x	Perception visuelle uniquement de la lumière ou vue corrigée <6/18
Modérée											
<i>Paralysie cérébrale</i>	GMFCS=2		GMFCS=2-3		GMFCS=2	x	x	GMFCS=2	Marche avec aide	x	x
<i>Retard développemental</i>	x		3ds≤CLCS<-2ds		3ds≤DQ<-2ds	x	x	3ds≤BSID-II score<-2ds	3ds≤Cognitive, langage and/or motor score<-2ds	x	x
<i>Fonction auditive</i>	Surdité unilatérale		Appareillage		Fonction améliorée par appareillage	x	x	Perte d'audition, aide unilatérale		x	x
<i>Fonction visuelle</i>	Cécité unilatérale		x		Vision fonctionnelle defectueuse	x	x	Vision réduite	Enfants inscrits dans un centre de mal-voyants	x	x

^aGMFCS: gross motor fonctionnal classification, ^bCLCS: cognitive and langage composite score (Bayley), ^cDQ: developpemental quotient, ^dMDI: mental developpement index, ^ePDI: psychomotor developpemental index, ^fBSID-II score: Bayley Scale of infant development II

Tableau 7. Comparaison des différents devenir neuro-développemental et sensoriel des enfants prématurés à travers différents pays [2,3,196–202].

Publication	Pierrat BMJ 2017		Doyle Jpeds 2009		Moore BMJ 2012	Synnes BMJ 2017	Young NEJM 2008	Schlapbach BMC ped 2012	Serenius JAMA 2013	Ishii Pediatrics 2013	De Waal et al 2012
Pays	France		Australie		Angleterre	Canada	USA	Suisse	Suède	Japon	Pays Bas
Année d'inclusion	2011		1997	2005	2006	2009-2011	2008-2011	2000-2008	2004-2007	2003-2005	2007
AG	<27 SA	27-31 SA	<28 SA	<28 SA	<27 SA	<29 SA	<25 SA	<28 SA	<27 SA	22-25	<27 SA
Age corrigé à l'évaluation	24 mois	24 mois	24 mois	24 mois	34 mois (médiane)	21 mois	24 mois	24 mois	30 mois	36 months	24 months
Survie à 2 ans n (%) sur les nés vivants/admis en NICU	259/437 47,5%	1261/1342 94%	151/223 70%	172/288 64%	1031/2034 50%	84%	487/1348 36%	844/1266 67%	497/707 69%	782/1057 74%	x
Perdus de vus ^a	17%*		2/217 1%	9/270 3,3%	455/2034 22%	132/3700 20%	184/4458 ^c 4%	160/1266 13%	35/707 5%	220/1057 21%	8/276 3%
NDI modérée n(%) sur les enfants suivis	15/420 3,1%	33/2104 1,7%	14/149 9,4%	20/163 12,3%	77/576* 13%	x	x	166/844 19%	74/456 16,2%	x	11,80%
NDI sévère n (%) sur les enfants suivis	12/420 ^b 2,9%	35/2104 1,6%	22/19 14,8%	6/163 3,7%	68/576 12%	384/2327 16,5%	211/487 46%	78/844 9%	50/459 11%	111/491 22,6%	

^a enfants dont on n'a pas le devenir à 2 ans sur les enfants admis en NICU/nés vivants, ^b données calculées à l'aide d'imputation multiple sur les données manquantes, ^c données sur la cohorte entière de 2000-2001

SYNTHESE DES RESULTATS ET RETOMBEES POSSIBLES DE LA THESE

I. L'HIV sévère, vers des mesures préventives drastiques ?

Les HIV restent encore et toujours un sujet d'actualité. On a vu précédemment le nombre d'articles encore publiés à ce sujet chaque année. En effet au sein des équipes de néonatalogie qui prennent en charge des enfants extrêmes prématurés, elle reste un problème en termes de pronostic et de prévention. En effet, malgré les progrès environnants en néonatalogie des 20 dernières années, leur incidence reste stable. C'est une pathologie difficile à appréhender pour les cliniciens car elle intervient très précocement dans la vie de l'enfant, ce qui laisse une fenêtre de prévention très étroite, avec de surcroît un éventail thérapeutique plus que limité. De manière générale, en épidémiologie la compréhension des facteurs de risque d'une pathologie nous aide à mieux analyser les mécanismes qui la précèdent. Il semblerait qu'il y ait une origine anténatale possible à ces HIV et c'est ce qui a fait l'objet de notre étude n°1. Ceci nous permet d'appuyer deux hypothèses sur le mécanisme physiopathologique des HIV : le contexte aigu inflammatoire qui fragilise les vaisseaux sanguins cérébraux et le tableau brutal de l'HRP qui engendre probablement des variations de flux sanguin systémique et cérébral. En étudiant l'effet de l'extubation précoce sur les HIV sévères, nous nous sommes demandés si cette pratique assez novatrice depuis une quinzaine d'année, bénéfique sur le plan pulmonaire, ne pouvait pas avoir un impact négatif sur la survenue d'HIV sévères. Malgré l'instabilité respiratoire et les fluctuations hémodynamiques dont cette dernière peut être responsable, cette pratique ne semble pas être associée à l'apparition d'HIV sévères même chez les enfants qui ont nécessité une ré intubation par la suite. Ceci permet de recommander plus aisément la généralisation de cette pratique.

Grace à ces deux travaux et compte tenu de la stabilité de l'incidence de cette pathologie ces dernières années on peut se demander si, pour les enfants naissant dans les contextes per natalis à risque d'HIV, les mesures standard de neuroprotection sont effectivement bien appliquées dans les unités [203]. Il est essentiel que le monitoring de ces enfants à haut risque soit encore plus drastique : prescription de la corticothérapie autant que possible, et en post natal, éviter les variations de capnie, surveillance de l'oxygénation cérébrale en continu par des outils adaptés, et pendant les procédures, surveillance rapprochée de l'hyper/hyponatrémie/hyperglycémie.

II. L'HIV 4, une prise en charge peut être un peu trop radicale ?

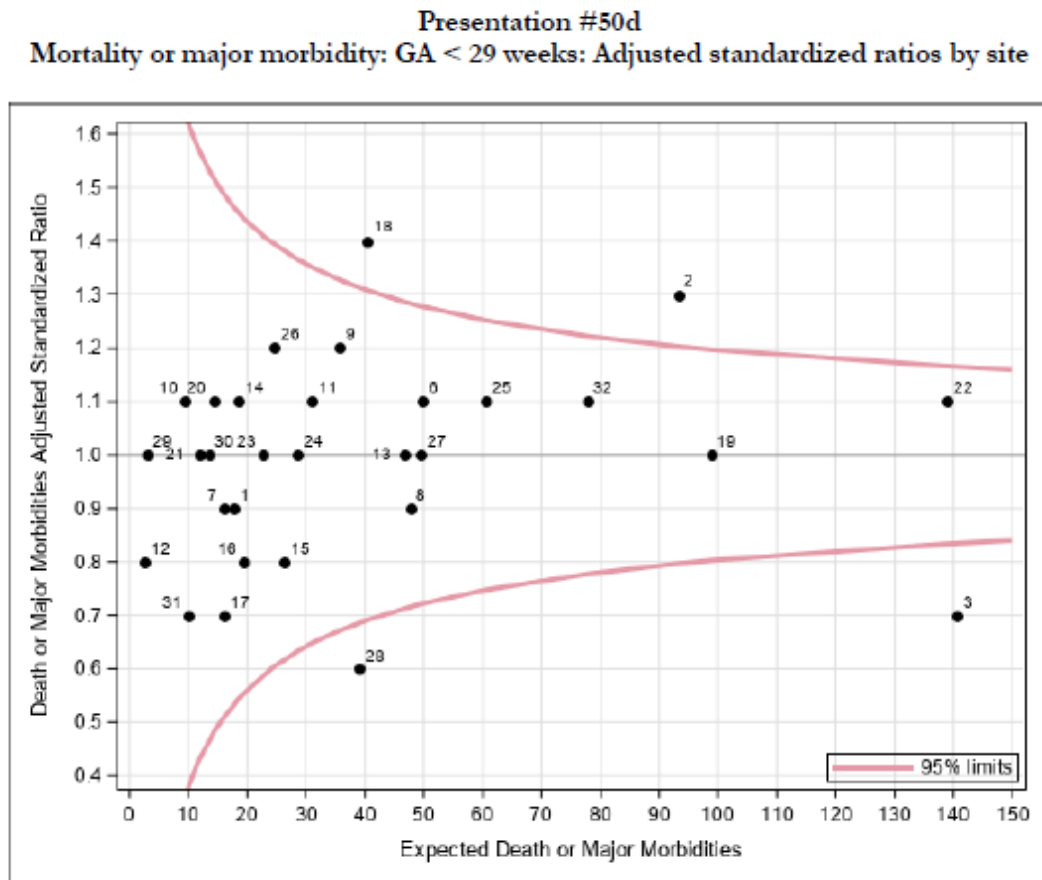
Les résultats du 3^{ème} travail permettront de commenter nos pratiques de LATA en cas d'HIV sévères en France. Si les autres cohortes, en particulier canadienne, montrent plus d'anomalies du neuro-développement sévère à moyen terme (18-36 mois), la pratique est justifiable. Cependant s'il y a autant d'anomalies du neuro-développement, c'est peut-être le moment d'initier un changement de pratique en France.

III. Le benchmarking

Le benchmarking s'est vraiment démocratisé dans certains pays dans les unités de néonatalogie. En effet à l'heure où l'on favorise le voyage de l'esprit scientifique, il semble que l'évaluation des pratiques en néonatalogie soit aussi objectivement étudiée au sein de différents pays et unités. L'idéal serait d'avoir une harmonisation des définitions et un même mode de recueil prospectif pour les données individuelles. En effet, par exemple au Canada, grâce à un soutien financier et humain conséquent, le CNN présente chaque année des données fiables anonymes à chaque centre participant (32 centres) (**Figure 5**). Cela permet aux centres de se comparer aux autres et ainsi de mettre en place des pratiques d'amélioration pour les pathologies où le centre serait moins performant que la moyenne [204,205]. En France pour le moment, aucun financement n'est dédié à un tel type de projet. La constitution d'une base de données nationale, sous l'égide de la Société Française de Néonatalogie, est toujours un sujet d'actualité. Cependant le manque de financement et de moyen humains sont deux gros freins à la mise en route et à la pérennisation de telles bases à travers les centres. Actuellement, plusieurs centres français intègrent leurs données dans le réseau EuroNeonet [206]. En Belgique, il existe actuellement une plateforme sécurisée européenne payantes et basée sur le volontariat qui peut enregistrer et comparer les données avec des pays/ unités qui ont été volontaires pour participer à celles-ci. Chaque centre étant responsable de la fiabilité de ses données.[207].

Pour les pathologies qui restent relativement fréquentes et dont on a du mal à identifier des moyens de prévention efficaces (tels que les HIV sévères), le benchmarking national et international semblerait être une mesure efficace et novatrice en terme de compréhension et d'amélioration des pratiques.

Figure 5. Données concernant la mortalité et morbidité des enfants de moins de 29 SA selon les différents centres participants au CNN. *Figure extraite du CNN 2018 annual report [208]*



Explanation for Presentation 50d

X-axis: Expected number of neonates with outcome (value from Column 4 of previous presentation)

Y-axis: Adjusted standardized ratio (value from Column 5 of previous presentation)

Dark points with numerical notation: Site and its location matching x and y axis values

Red funnel shaped lines: 95% confidence limits based on entire network information.

Sites outside of red lines represent higher or lower (depending upon position in graph) adjusted standardized ratio. However, for determining whether site is statistically different from others, one should also assess 95% CI and check whether both upper and lower boundaries are also outside of the funnel area or not.

Figure 7. Données concernant la mortalité et morbidité des enfants de moins de 29 SA selon les différents centres participants au CNN. *Figure extraite du CNN 2018 annual report.*

PERSPECTIVES

Ce travail m'a permis d'acquérir certaines compétences : la gestion d'une base de données de l'ampleur d'Epipage 2 avec les avantages et les enjeux qu'elle comporte, la gestion d'outils statistiques autres que univariés tels que la régression logistique et le score de propension, et enfin une initiation à la coordination d'une recherche internationale. J'ai pu acquérir cela grâce à la guidance bienveillante de nombreux acteurs de renom dans la recherche épidémiologique nationale et internationale (chercheurs, statisticiens, médecins).

La recherche de facteurs de risque neurologique à court et moyen terme de l'enfant à terme et prématuré restera le point central de ma thématique de recherche. Ma thèse de docteur en médecine ayant porté sur l'anoxo-ischémie périnatale [209], je compte mettre à profit ces compétences acquises pour interroger précisément la base de données LYTONEPAL qui concerne les nouveaux nés ayant présentés une anoxo-ischémie à la naissance [210].

Concernant le devenir, il semblerait aussi intéressant d'avoir les données à 5 ans (récentes) des enfants ayant présenté une HIV 3 ou 4 des enfants d'Epipage 2, cela fera l'objet d'un futur projet de recherche.

D'autre part, une fois le troisième projet terminé, je compte bien continuer la recherche en collaboration avec le Canada en finalisant un premier article éthique concernant les HIV 4 et continuer d'analyser encore les différences de pratiques entre les différents pays.

CONCLUSION

L'HIV sévère reste un problème quotidien des enfants grands prématurés hospitalisés dans les unités de soins intensifs malgré les progrès réalisés et une physiopathologie maintenant bien connue. Des

facteurs périnataux ont pourtant clairement été identifiés dans la littérature précédemment. D'après notre étude et d'un point de vue anténatal, la MAP avec inflammation et HRP sont associés à ces pathologies. Ces mères dans ce contexte, devraient donc faire l'objet d'une surveillance rapprochée, il en est de même pour les enfants nés prématurément. Du point de vue postnatal, et en ciblant sur les progrès des dix dernières années, l'extubation précoce malgré l'instabilité qu'elle peut entraîner n'est pas associée dans notre étude à un sur-risque d'HIV sévères. Enfin, une zone d'ombre concernant ces hémorragies semble subsister, la comparaison des incidences entre les unités et les différences de pratiques peuvent nous aider à comprendre plus précisément les mécanismes de cette pathologie afin d'améliorer sa prévention et prise en charge.

COMMUNICATIONS ORALES OU ECRITES ASSOCIEES AU DOCTORAT

- 1- Obstetrical Complications associated with Preterm Delivery and Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants

Octobre 2014, Barcelone: European Academic Paediatrics Society, **communication orale**

- 2- Is early extubation associated with increasing risk of short-term neurological outcome in very preterm infants?

Février 2018, Banff, Canada: Canadian National Perinatal Research Meeting, **communication orale**

- 3- Is early extubation associated with sever intraventricular hemorrhage in very preterm infants?

Mai 2018, PAS Toronto 2018, **communication affichée**

BIBLIOGRAPHIE

1. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, et al. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e37-46.
2. Ishii N, Kono Y, Yonemoto N, Kusuda S, Fujimura M, for the Neonatal Research Network J. Outcomes of Infants Born at 22 and 23 Weeks' Gestation. *Pediatrics*. 2013;132:62-71.
3. Younge N, Goldstein RF, Bann CM, Hintz SR, Patel RM, Smith PB, et al. Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants. *N Engl J Med*. 2017;376:617-28.
4. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, 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 Pediatrics*. 2015;169:230.
5. de Vries LS, Eken P, Dubowitz L. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behavioural brain research*. 1992;49:1-6.
6. 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. *The Journal of pediatrics*. 1978;92:529-534.
7. Larroque B, Marret S, Ancel P-Y, Arnaud C, Marpeau L, Supernant K, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr*. 2003;143:477-83.
8. Hamrick SEG, Miller SP, Leonard C, Glidden DV, Goldstein R, Ramaswamy V, et al. Trends in severe brain injury and neurodevelopmental outcome in premature newborn infants: The role of cystic periventricular leukomalacia. *The Journal of Pediatrics*. 2004;145:593-9.
9. Kusters CDJ, Chen ML, Follett PL, Dammann O. « "Intraventricular" » Hemorrhage and Cystic Periventricular Leukomalacia in Preterm Infants: How Are They Related? *Journal of Child Neurology*. 2009;24:1158-70.
10. Sugiura T, Goto T, Ueda H, Ito K, Kakita H, Nagasaki R, et al. Periventricular Leukomalacia is Decreasing in Japan. *Pediatric Neurology*. 2012;47:35-9.
11. Guzzetta F, Shackelford GD, Volpe S, Perlman JM, Volpe JJ. Periventricular Intraparenchymal Echodensities in the Premature Newborn: Critical Determinant of Neurologic Outcome. *Pediatrics*. 1986;78:995-1006.
12. Takashima S, Mito T, Ando Y. Pathogenesis of periventricular white matter hemorrhages in preterm infants. *Brain Dev*. 1986;8:25-30.
13. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant—from pathogenesis to prevention. *Brain and development*. 1997;19:519-534.

14. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*. 5th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
15. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, Saul JP, Bassan H, Limperopoulos C, et al. Fluctuating Pressure-Passivity Is Common in the Cerebral Circulation of Sick Premature Infants. *Pediatric Research*. 2007;61:467-73.
16. Ibrahim J, Mir I, Chalak L. Brain imaging in preterm infants <32 weeks gestation: a clinical review and algorithm for the use of cranial ultrasound and qualitative brain MRI. *Pediatric Research*. 2018;84:799-806.
17. Plaisier A, Raets MMA, Ecury-Goossen GM, Govaert P, Feijen-Roon M, Reiss IKM, et al. Serial cranial ultrasonography or early MRI for detecting preterm brain injury? *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2015;100:F293-300.
18. Maalouf EF, Duggan PJ, Counsell SJ, Rutherford MA, Cowan F, Azzopardi D, et al. Comparison of findings on cranial ultrasound and magnetic resonance imaging in preterm infants. *Pediatrics*. 2001;107:719-27.
19. Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, et al. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics*. 2004;114:663-75.
20. Shah PS, Lui K, Sjörs G, Mirea L, Reichman B, Adams M, et al. Neonatal Outcomes of Very Low Birth Weight and Very Preterm Neonates: An International Comparison. *J Pediatr*. 2016;177:144-152.e6.
21. Jackson RA, Gibson KA, Wu YW, Croughan MS. Perinatal Outcomes in Singletons Following In Vitro Fertilization: A Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2004;103:551-63.
22. Henningsen A-KA, Pinborg A, Lidegaard Ø, Vestergaard C, Forman JL, Andersen AN. Perinatal outcome of singleton siblings born after assisted reproductive technology and spontaneous conception: Danish national sibling-cohort study. *Fertility and Sterility*. 2011;95:959-63.
23. Turker G, Doger E, Arısoy AE, Günlemez A, Gökalp AS. The effect of IVF pregnancies on mortality and morbidity in tertiary unit. *Ital J Pediatr*. 2013;39:17.
24. Shariat M, Mohagheghi P, Farahani Z, Khalesi N, Nakhostin M. Comparison of Risk Factors Related to Intraventricular Hemorrhage between Preterm Infants Born After Normal and in Vitro Fertilization Conceptions. *Iran J Child Neurol*. 2019;13:71-8.
25. Linder N, Haskin O, Levit O, Klinger G, Prince T, Naor N, et al. Risk factors for intraventricular hemorrhage in very low birth weight premature infants: a retrospective case-control study. *Pediatrics*. 2003;111:e590–e595.
26. Kleinman JC, Fowler MG, Kessel SS. Comparison of infant mortality among twins and singletons: United States 1960 and 1983. *Am J Epidemiol*. 1991;133:133-43.

27. Senat M-V, Deprest J, Boulvain M, Paupe A, Winer N, Ville Y. Endoscopic Laser Surgery versus Serial Amnioreduction for Severe Twin-to-Twin Transfusion Syndrome. *New England Journal of Medicine*. 2004;351:136-44.
28. Gray PH, Cincotta R, Chan FY, Soong B. Perinatal Outcomes With Laser Surgery for Twin–Twin Transfusion Syndrome. *Twin Research and Human Genetics*. 2006;9:438-43.
29. van Klink JMM, Koopman HM, van Zwet EW, Oepkes D, Walther FJ, Lopriore E. Cerebral injury and neurodevelopmental impairment after amnioreduction versus laser surgery in twin-twin transfusion syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther*. 2013;33:81-9.
30. Mackie FL, Rigby A, Morris RK, Kilby MD. Prognosis of the co-twin following spontaneous single intrauterine fetal death in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2019;126:569-78.
31. Hillman SC, Morris RK, Kilby MD. Co-Twin Prognosis After Single Fetal Death: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obstetrics & Gynecology*. 2011;118:928-40.
32. Yoon BH, Jun JK, Romero R, Park KH, Gomez R, Choi JH, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;177:19-26.
33. Stark MJ, Hodyl NA, V KKB, Andersen CC. Intrauterine inflammation, cerebral oxygen consumption and susceptibility to early brain injury in very preterm newborns. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. BMJ Publishing Group; 2016;101:F137-42.
34. Villamor-Martinez E, Fumagalli M, Mohammed Rahim O, Passera S, Cavallaro G, Degraeuwe P, et al. Chorioamnionitis Is a Risk Factor for Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol*. 2018;9:1253.
35. Huang J, Meng J, Choonara I, Xiong T, Wang Y, Wang H, et al. Antenatal infection and intraventricular hemorrhage in preterm infants: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98:e16665.
36. Hadi HA. Fetal Cerebral Maturation in Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 1984;63:214–219.
37. Gascoïn G, Flamant C. [Long-term outcome in context of intra uterine growth restriction and/or small for gestational age newborns]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2013;42:911-20.
38. Gortner L, Wauer RR, Stock GJ, Reiter HL, Reiss I, Jorch G, et al. Neonatal outcome in small for gestational age infants: do they really better? *J Perinat Med*. 1999;27:484-9.
39. Aucott SW, Donohue PK, Northington FJ. Increased morbidity in severe early intrauterine growth restriction. *J Perinatol*. 2004;24:435-40.

40. Simchen MJ, Beiner ME, Strauss-Liviathan N, Dulitzky M, Kuint J, Mashiach S, et al. Neonatal outcome in growth-restricted versus appropriately grown preterm infants. *Am J Perinatol*. 2000;17:187-92.
41. Boghossian NS, Geraci M, Edwards EM, Horbar JD. Morbidity and Mortality in Small for Gestational Age Infants at 22 to 29 Weeks' Gestation. *Pediatrics*. 2018;141.
42. Ancel P-Y, Marret S, Larroque B, Arnaud C, Zupan-Simunek V, Voyer M, et al. Are maternal hypertension and small-for-gestational age risk factors for severe intraventricular hemorrhage and cystic periventricular leukomalacia? Results of the EPIPAGE cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2005;193:178-84.
43. McIntire DD, Bloom SL, Casey BM, Leveno KJ. Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants. *N Engl J Med*. 1999;340:1234-8.
44. Rong Z, Liu H, Xia S, Chang L. Risk and protective factors of intraventricular hemorrhage in preterm babies in Wuhan, China. *Child's Nervous System*. 2012;28:2077-84.
45. Heuchan AM, Evans N, Smart DH, Simpson JM. Perinatal risk factors for major intraventricular haemorrhage in the Australian and New Zealand Neonatal Network, 1995–97. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*. 2002;86:F86–F90.
46. Sarkar S, Bhagat I, Dechert R, Schumacher R, Donn S. Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants: Comparison of Risk Factors and Short-Term Neonatal Morbidities between Grade 3 and Grade 4 Intraventricular Hemorrhage. *American Journal of Perinatology*. 2009;26:419-24.
47. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Duncan CC, Makuch RW. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1995;172:795–800.
48. Wylie BJ, Davidson LL, Batra M, Reed SD. Method of delivery and neonatal outcome in very low-birthweight vertex-presenting fetuses. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008;198:640.e1-640.e7.
49. Humberg A, Härtel C, Paul P, Hanke K, Bossung V, Hartz A, et al. Delivery mode and intraventricular hemorrhage risk in very-low-birth-weight infants: Observational data of the German Neonatal Network. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017;212:144-9.
50. Riskin A, Riskin-Mashiah S, Bader D, Kugelman A, Lerner-Geva L, Boyko V, et al. Delivery mode and severe intraventricular hemorrhage in single, very low birth weight, vertex infants. *Obstetrics & Gynecology*. 2008;112:21–28.
51. Durie D, Sciscione A, Hoffman M, Mackley A, Paul D. Mode of Delivery and Outcomes in Very Low-Birth-Weight Infants in the Vertex Presentation. *American Journal of Perinatology*. 2010;28:195-200.

52. Werner EF, Savitz DA, Janevic TM, Ehsanipoor RM, Thung SF, Funai EF, et al. Mode of delivery and neonatal outcomes in preterm, small-for-gestational-age newborns. *Obstet Gynecol.* 2012;120:560-4.
53. Hansen A, Leviton A. Labor and delivery characteristics and risks of cranial ultrasonographic abnormalities among very-low-birth-weight infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1999;181:997-1006.
54. Newborn C on FA. Levels of Neonatal Care. *Pediatrics.* 2012;130:587-97.
55. Mileder LP. Outborn Birth Status Is Associated With Short- and Long-Term Morbidity in Extremely Preterm Neonates. *Pediatric Critical Care Medicine.* 2019;20:994–996.
56. Glass HC, Bonifacio SL, Chau V, Glidden D, Poskitt K, Barkovich AJ, et al. Recurrent postnatal infections are associated with progressive white matter injury in premature infants. *Pediatrics.* 2008;122:299-305.
57. Savani M, Upadhyay K, Talati AJ. Characteristics and outcomes of very low birth weight infants receiving epinephrine during delivery room resuscitation. *Resuscitation.* 2017;115:1-4.
58. The EXPRESS Group. Incidence of and risk factors for neonatal morbidity after active perinatal care: extremely preterm infants study in Sweden (EXPRESS). *Acta Paediatrica.* 2010;99:978-92.
59. Siddappa AM, Quiggle GM, Lock E, Rao RB. Predictors of severe intraventricular hemorrhage in preterm infants under 29-weeks gestation. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;1-6.
60. Stranak Z, Semberova J, Barrington K, O'Donnell C, Marlow N, Naulaers G, et al. International survey on diagnosis and management of hypotension in extremely preterm babies. *Eur J Pediatr.* 2014;173:793-8.
61. Peter DS, Gandy C, Hoffman SB. Hypotension and Adverse Outcomes in Prematurity: Comparing Definitions. *NEO.* Karger Publishers; 2017;111:228-33.
62. Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, Audibert F, Shojaei T, Thebaud B, et al. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2000;107:877–884.
63. Abdul Aziz AN, Thomas S, Murthy P, Rabi Y, Soraisham A, Stritzke A, et al. Early inotropes use is associated with higher risk of death and/or severe brain injury in extremely premature infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33:2751-8.
64. Lightburn MH, Gauss CH, Williams DK, Kaiser JR. Cerebral Blood Flow Velocities in Extremely Low Birth Weight Infants with Hypotension and Infants with Normal Blood Pressure. *The Journal of Pediatrics.* 2009;154:824-8.

65. Osborn DA, Evans NJ. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2004 [cité 7 juill 2020]; Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002055.pub2/full>
66. Goldberg RN, Chung D, Goldman SL, Bancalari E. The association of rapid volume expansion and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *The Journal of Pediatrics*. 1980;96:1060-3.
67. Kaiser JR, Gauss CH, Williams DK. The effects of hypercapnia on cerebral autoregulation in ventilated very low birth weight infants. *Pediatr Res*. 2005;58:931-5.
68. Liao SL, Lai SH, Chou YH, Kuo CY. Effect of hypocapnia in the first three days of life on the subsequent development of periventricular leukomalacia in premature infants. *Acta Paediatr Taiwan*. 2001;42:90-3.
69. Giannakopoulou C, Korakaki E, Manoura A, Bikouvarakis S, Papageorgiou M, Gourgiotis D, et al. Significance of hypocarbia in the development of periventricular leukomalacia in preterm infants. *Pediatr Int*. 2004;46:268-73.
70. Thome UH, Ambalavanan N. Permissive hypercapnia to decrease lung injury in ventilated preterm neonates. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2009;14:21-7.
71. Fabres J, Carlo WA, Phillips V, Howard G, Ambalavanan N. Both Extremes of Arterial Carbon Dioxide Pressure and the Magnitude of Fluctuations in Arterial Carbon Dioxide Pressure Are Associated With Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2007;119:299-305.
72. Murase M, Ishida A. Early hypocarbia of preterm infants: Its relationship to periventricular leukomalacia and cerebral palsy, and its perinatal risk factors. *Acta Paediatrica*. 2005;94:85-91.
73. Lee J, Hong M, Yum SK, Lee JH. Perinatal prediction model for severe intraventricular hemorrhage and the effect of early postnatal acidosis. *Childs Nerv Syst*. 2018;34:2215-22.
74. Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Decreased cerebral blood flow after administration of sodium bicarbonate in the distressed newborn infant. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1978;57:239-47.
75. Berg CS, Barnette AR, Myers BJ, Shimony MK, Barton AW, Inder TE. Sodium Bicarbonate Administration and Outcome in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2010;157:684-7.
76. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of Cell Volume in Health and Disease. *New England Journal of Medicine*. 1995;333:1260-7.
77. Barnette AR, Myers BJ, Berg CS, Inder TE. Sodium intake and intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Annals of Neurology*. 2010;67:817-23.
78. Lim W-H, Lien R, Chiang M-C, Fu R-H, Lin J-J, Chu S-M, et al. Hyponatremia and grade III/IV intraventricular hemorrhage among extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology*. Nature Publishing Group; 2011;31:193-8.

79. Dalton J, Dechert RE, Sarkar S. Assessment of Association between Rapid Fluctuations in Serum Sodium and Intraventricular Hemorrhage in Hyponatremic Preterm Infants. *Am J Perinatol*. Thieme Medical Publishers; 2015;32:795-802.
80. Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics*. 2006;118:1811-8.
81. Auerbach A, Eventov-Friedman S, Arad I, Peleg O, Bdolah-Abram T, Bar-Oz B, et al. Long Duration of Hyperglycemia in the First 96 Hours of Life Is Associated with Severe Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2013;163:388-93.
82. Alsweiler JM, Harding JE, Bloomfield FH. Tight Glycemic Control With Insulin in Hyperglycemic Preterm Babies: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*. 2012;129:639-47.
83. Bermick J, Dechert RE, Sarkar S. Does hyperglycemia in hyponatremic preterm infants increase the risk of intraventricular hemorrhage? *J Perinatol*. 2016;36:729-32.
84. Modi N. Hyponatraemia in the newborn. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 1998;78:F81-4.
85. Dykes FD, Lazzara A, Ahmann P, Blumenstein B, Schwartz J, Brann AW. Intraventricular Hemorrhage: A Prospective Evaluation of Etiopathogenesis. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 1980;66:42-9.
86. Lipscomb AP, Reynolds EOR, Blackwell RJ, Thorburn RosalindJ, Stewart AnnL, Cusick G, et al. Pneumothorax and cerebral haemorrhage in preterm infants. *The Lancet*. 1981;317:414-6.
86. Brown MK, Poeltler D, Lazarus D, Brown V, Suri U, Suri M, et al. Predictors and Outcomes of Pneumothorax in Premature Neonates. *Respiratory Care*; 2018;63.
88. Pishva N, Parsa G, Saki F, Saki MR. Intraventricular Hemorrhage in Premature Infants and Its Association with Pneumothorax. *Acta Medica Iranica*. 2012;473-6.
89. Reiterer F, Schwabegger B, Freidl T, Schmölzer G, Pichler G, Urlesberger B. Lung-protective ventilatory strategies in intubated preterm neonates with RDS. *Paediatr Respir Rev*. 2017;23:89-96.
90. He L, Zhou W, Zhao X, Liu X, Rong X, Song Y. Development and validation of a novel scoring system to predict severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Brain and Development*. 2019;41:671-7.
91. Cools F, Offringa M, Askie LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;CD000104.
92. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. The HIFI Study Group. *N Engl J Med*. 1989;320:88-93.

93. Wheeler K, Klingenberg C, McCallion N, Morley CJ, Davis PG. Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;CD003666.
94. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1715-22.
95. Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Systemic and Cerebral Hemodynamics During the Transitional Period After Premature Birth. *Clinics in Perinatology.* 2009;36:723-36.
96. Rigo V, Lefebvre C, Broux I. Surfactant instillation in spontaneously breathing preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Pediatrics.* 2016;175:1933-42.
97. Isayama T, Chai-Adisaksopha C, McDonald SD. Noninvasive Ventilation With vs Without Early Surfactant to Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2015;169:731-9.
98. Petäjä J, Hiltunen L, Fellman V. Increased Risk of Intraventricular Hemorrhage in Preterm Infants with Thrombophilia. *Pediatric Research.* Nature Publishing Group; 2001;49:643-6.
99. Melegh B, Stankovics J, Kis A, Nagy A, Storcz J, Losonczy H, et al. Increased prevalence of factor V Leiden mutation in neonatal intracranial haemorrhage. *Eur J Pediatr.* 1998;157:261.
100. Glover Williams A, Odd D, Bates S, Russell G, Heep A. Elevated International Normalized Ratio (INR) is Associated With an Increased Risk of Intraventricular Hemorrhage in Extremely Preterm Infants. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* 2019;41:355-60.
101. Adams DF, Ment LR, Vohr B. Antenatal therapies and the developing brain. *Seminars in Neonatology.* 2001;6:173-83.
102. Jobe AH, Goldenberg RL. Antenatal corticosteroids: an assessment of anticipated benefits and potential risks. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2018;219:62-74.
103. Liggins GC, Howie RN. A Controlled Trial of Antepartum Glucocorticoid Treatment for Prevention of the Respiratory Distress Syndrome in Premature Infants. *Pediatrics.* 1972;50:515-25.
104. Crowley P, Chalmers I, Keirse MJ. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97:11-25.
105. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD004454.
106. Shankaran S, Bauer CR, Bain R, Wright LL, Zachary J. Relationship between antenatal steroid administration and grades III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1995;173:305-12.

107. Wei JC, Catalano R, Profit J, Gould JB, Lee HC. Impact of antenatal steroids on intraventricular hemorrhage in very-low-birth weight infants. *J Perinatol*. 2016;36:352-6.
108. Wright LL, Verter J, Younes N, Stevenson D, Fanaroff AA, Shankaran S, et al. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants: The NICHD neonatal research network. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1995;173:269-74.
109. Wong D, Abdel-Latif ME, Kent AL, Network for the N. Antenatal steroid exposure and outcomes of very premature infants: a regional cohort study. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2014;99:F12-20.
110. Marret S, Ancel P-Y. Protection cérébrale de l'enfant né prématuré par le sulfate de magnésium. *La Revue Sage-Femme*. 2017;16:262-78.
111. Hirtz DG, Weiner SJ, Bulas D, DiPietro M, Seibert J, Rouse DJ, et al. Antenatal Magnesium and Cerebral Palsy in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2015;167:834-839.e3.
112. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D, Lévêque C, Hellot M-F, et al. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomised controlled PREMAG trial*. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114:310-8.
113. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR, Group for the ACT of MS (ACTOMgSO4) C. Effect of Magnesium Sulfate Given for Neuroprotection Before Preterm Birth: A Randomized Controlled Trial. *JAMA. American Medical Association*; 2003;290:2669-76.
114. van de Bor M, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Keirse MJ, Ruys JH. Incidence and prediction of periventricular-intraventricular hemorrhage in very preterm infants. *J Perinat Med*. 1987;15:333-9.
115. Perlman JM, Risser RC, Gee JB. Pregnancy-induced hypertension and reduced intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Pediatric neurology*. 1997;17:29-33.
116. van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;387:2117-24.
117. Cardoso GP, Houivet E, Marchand-Martin L, Kayem G, Sentilhes L, Ancel P-Y, et al. Association of Intraventricular Hemorrhage and Death With Tocolytic Exposure in Preterm Infants. *JAMA Netw Open. American Medical Association*; 2018;1:e182355-e182355.
118. Al-Wassia H, Shah PS. Efficacy and Safety of Umbilical Cord Milking at Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr. American Medical Association*; 2015;169:18-25.
119. Mercer JS, Vohr BR, McGrath MM, Padbury JF, Wallach M, Oh W. Delayed Cord Clamping in Very Preterm Infants Reduces the Incidence of Intraventricular Hemorrhage and Late-Onset Sepsis: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics. American Academy of Pediatrics*; 2006;117:1235-42.

120. Tarnow-Mordi W, Morris J, Kirby A, Robledo K, Askie L, Brown R, et al. Delayed versus Immediate Cord Clamping in Preterm Infants. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 2017;377:2445-55.
121. Fogarty M, Osborn DA, Askie L, Seidler AL, Hunter K, Lui K, et al. Delayed vs early umbilical cord clamping for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2018;218:1-18.
122. Perlman JM, Wyllie J, Kattwinkel J, Wyckoff MH, Aziz K, Guinsburg R, et al. Part 7: Neonatal Resuscitation: 2015 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations (Reprint). *Pediatrics*. 2015;136:S120-66.
123. Katheria A, Reister F, Essers J, Mendler M, Hummler H, Subramaniam A, et al. Association of Umbilical Cord Milking vs Delayed Umbilical Cord Clamping With Death or Severe Intraventricular Hemorrhage Among Preterm Infants. *JAMA*. American Medical Association; 2019;322:1877-86.
124. Balasubramanian H, Ananthan A, Jain V, Rao SC, Kabra N. Umbilical cord milking in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020;fetalneonatal-2019-318627.
125. El-Naggar W, Afifi J, Dorling J, Bodani J, Cieslak Z, Canning R, et al. A Comparison of Strategies for Managing the Umbilical Cord at Birth in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*. 2020;225:58-64.e4.
126. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. American Medical Association; 2018;319:1221-38.
127. Chemtob S, Beharry K, Barna T, Varma DR, Aranda JV. Differences in the effects in the newborn piglet of various nonsteroidal antiinflammatory drugs on cerebral blood flow but not on cerebrovascular prostaglandins. *Pediatr Res*. 1991;30:106-11.
128. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized Double-Blind Controlled Trial Comparing the Effects of Ibuprofen with Indomethacin on Cerebral Hemodynamics in Preterm Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Pediatric Research*. Nature Publishing Group; 2000;47:36-36.
129. Naulaers G, Delanghe G, Allegaert K, Debeer A, Cossey V, Vanhole C, et al. Ibuprofen and cerebral oxygenation and circulation. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. BMJ Publishing Group; 2005;90:F75-6.
130. Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Huang E, Madri JA. Indomethacin promotes germinal matrix microvessel maturation in the newborn beagle pup. *Stroke*. 1992;23:1132-7.

131. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Phillip AGS, Vohr B, Allan W, et al. Low-dose indomethacin therapy and extension of intraventricular hemorrhage: A multicenter randomized trial. *The Journal of Pediatrics*. 1994;124:951-5.
132. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD000174.
133. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344:1966-72.
134. Foglia EE, Roberts RS, Stoller JZ, Davis PG, Haslam R, Schmidt B, et al. Effect of Prophylactic Indomethacin in Extremely Low Birth Weight Infants Based on the Predicted Risk of Severe Intraventricular Hemorrhage. *NEO*. Karger Publishers; 2018;113:183-6.
135. Limperopoulos C, Gauvreau KK, O'Leary H, Moore M, Bassan H, Eichenwald EC, et al. Cerebral Hemodynamic Changes During Intensive Care of Preterm Infants. *Pediatrics*. 2008;122:e1006-13.
136. Amiel-Tison C. Update of the amiel-tison neurologic assessment for the term neonate or at 40 weeks corrected age. *Pediatric Neurology*. 2002;27:196-212.
137. O'Shea TM. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Cerebral Palsy in Near-Term/Term Infants. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51:816-28.
138. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39:214-23.
139. Schmidhauser J, Caflisch J, Rousson V, Bucher HU, Largo RH, Latal B. Impaired motor performance and movement quality in very-low-birthweight children at 6 years of age. *Dev Med Child Neurol*. 2006;48:718-22.
140. Seitz J, Jenni O, Molinari L, Caflisch J, Largo R, Latal Hajnal B. Correlations Between Motor Performance and Cognitive Functions in Children Born [Internet]. *Neuropediatrics*. 2006 [cité 4 mai 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16541362/>
141. Sheehan JW, Pritchard M, Heyne RJ, Brown LS, Jaleel MA, Engle WD, et al. Severe intraventricular hemorrhage and withdrawal of support in preterm infants. *J Perinatol*. 2017;37:441-7.
142. Orfali K. Parental role in medical decision-making: fact or fiction? A comparative study of ethical dilemmas in French and American neonatal intensive care units. *Soc Sci Med*. 2004;58:2009-22.
143. Partridge JC, Martinez AM, Nishida H, Boo N-Y, Tan KW, Yeung C-Y, et al. International comparison of care for very low birth weight infants: parents' perceptions of counseling and decision-making. *Pediatrics*. 2005;116:e263-271.
144. Carnevale FA, Bibeau G. Which Child Will Live or Die in France: Examining Physician Responsibility for Critically Ill Children. *Anthropology & Medicine*. Routledge; 2007;14:125-37.

145. Mukerji A, Shah V, Shah PS. Periventricular/Intraventricular Hemorrhage and Neurodevelopmental Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;136:1132-43.
146. Vassilyadi M, Tataryn Z, Shamji MF, Ventureyra ECG. Functional Outcomes among Premature Infants with Intraventricular Hemorrhage. *PNE*. Karger Publishers; 2009;45:247-55.
147. Radic JAE, Vincer M, McNeely PD. Outcomes of intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in a population-based cohort of very preterm infants born to residents of Nova Scotia from 1993 to 2010. *J Neurosurg Pediatr*. 2015;15:580-8.
148. Roze E, Braeckel KNJAV, Veere CN van der, Maathuis CGB, Martijn A, Bos AF. Functional Outcome at School Age of Preterm Infants With Periventricular Hemorrhagic Infarction. *Pediatrics*. 2009;123:1493-500.
149. Luu TM, Ment LR, Schneider KC, Katz KH, Allan WC, Vohr BR. Lasting Effects of Preterm Birth and Neonatal Brain Hemorrhage at 12 Years of Age. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2009;123:1037-44.
150. van de Bor M, den Ouden L. School performance in adolescents with and without periventricular-intraventricular hemorrhage in the neonatal period. *Semin Perinatol*. 2004;28:295-303.
151. Kiechl-Kohlendorfer U, Ralser E, Pupp Peglow U, Pehboeck-Walser N, Fussenegger B. Early risk predictors for impaired numerical skills in 5-year-old children born before 32 weeks of gestation. *Acta Paediatr*. 2013;102:66-71.
152. Vollmer B, Roth S, Baudin J, Stewart AL, Neville BGR, Wyatt JS. Predictors of long-term outcome in very preterm infants: gestational age versus neonatal cranial ultrasound. *Pediatrics*. 2003;112:1108-14.
153. Sherlock RL, Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental sequelae of intraventricular haemorrhage at 8 years of age in a regional cohort of ELBW/very preterm infants. *Early Human Development*. 2005;81:909-16.
154. Maitre NL, Marshall DD, Price WA, Slaughter JC, O'Shea TM, Maxfield C, et al. Neurodevelopmental Outcome of Infants With Unilateral or Bilateral Periventricular Hemorrhagic Infarction. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2009;124:e1153-60.
155. Bassan H, Limperopoulos C, Visconti K, Mayer DL, Feldman HA, Avery L, et al. Neurodevelopmental Outcome in Survivors of Periventricular Hemorrhagic Infarction. *PEDIATRICS*. 2007;120:785-92.
156. Shellhaas RA, Chang T, Tsuchida T, Scher MS, Riviello JJ, Abend NS, et al. The American Clinical Neurophysiology Society's Guideline on Continuous Electroencephalography Monitoring in Neonates. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28:611-7.

157. O'Keefe M, Kafil-Hussain N, Flitcroft I, Lanigan B. Ocular significance of intraventricular haemorrhage in premature infants. *British Journal of Ophthalmology*. BMJ Publishing Group Ltd; 2001;85:357-9.
158. O'Shea TM, Allred EN, Kuban KCK, Hirtz D, Specter B, Durfee S, et al. Intraventricular hemorrhage and developmental outcomes at 24 months of age in extremely preterm infants. *J Child Neurol*. 2012;27:22-9.
159. Rademaker K, Groeneadaal F, Jansen G, Eken P, De Vries L. Unilateral haemorrhagic parenchymal lesions in the preterm infant: shape, site and prognosis. *Acta Paediatrica*. 2008;83:602-8.
160. Cizmeci MN, de Vries LS, Ly LG, van Haastert IC, Groenendaal F, Kelly EN, et al. Periventricular Hemorrhagic Infarction in Very Preterm Infants: Characteristic Sonographic Findings and Association with Neurodevelopmental Outcome at Age 2 Years. *The Journal of Pediatrics*. 2020;217:79-85.e1.
161. Merhar SL, Tabangin ME, Meinzen-Derr J, Schibler KR. Grade and laterality of intraventricular haemorrhage to predict 18–22 month neurodevelopmental outcomes in extremely low birthweight infants. *Acta Paediatrica*. 2012;101:414-8.
162. Tsai A, Lasky R, John S, Evans P, Kennedy K. Predictors of neurodevelopmental outcomes in preterm infants with intraparenchymal hemorrhage. *J Perinatol*. 2014;34:399-404.
163. Brouwer A, Groenendaal F, van Haastert I-L, Rademaker K, Hanlo P, de Vries L. Neurodevelopmental Outcome of Preterm Infants with Severe Intraventricular Hemorrhage and Therapy for Post-Hemorrhagic Ventricular Dilatation. *The Journal of Pediatrics*. 2008;152:648-54.
164. Adams-Chapman I, Hansen NI, Stoll BJ, Higgins R. Neurodevelopmental Outcome of Extremely Low Birth Weight Infants With Posthemorrhagic Hydrocephalus Requiring Shunt Insertion. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2008;121:e1167-77.
165. Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Archives of disease in childhood*. 1981;56:900–904.
166. Valdez Sandoval P, Hernández Rosales P, Quiñones Hernández DG, Chavana Naranjo EA, García Navarro V. Intraventricular hemorrhage and posthemorrhagic hydrocephalus in preterm infants: diagnosis, classification, and treatment options. *Childs Nerv Syst*. 2019;35:917-27.
167. Whitelaw A, Jary S, Kmita G, Wroblewska J, Musialik-Swietlinska E, Mander M, et al. Randomized Trial of Drainage, Irrigation and Fibrinolytic Therapy for Premature Infants with Posthemorrhagic Ventricular Dilatation: Developmental Outcome at 2 years. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 2010;125:e852-8.
168. Beaino G, Khoshnood B, Kaminski M, Pierrat V, Marret S, Matis J, et al. Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2010;52:e119-25.

169. Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Katz KH, Schneider KC, et al. The Etiology and Outcome of Cerebral Ventriculomegaly at Term in Very Low Birth Weight Preterm Infants. *Pediatrics*. American Academy of Pediatrics; 1999;104:243-8.
170. Doyle LW, Betheras FR, Ford GW, Davis NM, Callanan C. Survival, cranial ultrasound and cerebral palsy in very low birthweight infants: 1980s versus 1990s. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2000;36:7-12.
171. Klebermass-Schrehof K, Czaba C, Olischar M, Fuiko R, Waldhoer T, Rona Z, et al. Impact of low-grade intraventricular hemorrhage on long-term neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Childs Nerv Syst*. 2012;28:2085-92.
172. El Sanharawi M, Naudet F. Comprendre la régression logistique. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2013;36:710-5.
173. Fisk NM, Fysh J, Child AG, Gatenby PA, Jeffery H, Bradfield AH. Is C-reactive protein really useful in preterm premature rupture of the membranes? *Br J Obstet Gynaecol*. 1987;94:1159-64.
174. Trochez-Martinez R, Smith P, Lamont R. Use of C-reactive protein as a predictor of chorioamnionitis in preterm prelabour rupture of membranes: a systematic review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2007;114:796-801.
175. Malaeb S, Dammann O. Fetal Inflammatory Response and Brain Injury in the Preterm Newborn. *J Child Neurol*. 2009;24:1119-26.
176. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstet Gynecol*. 2001;98:1080-8.
177. Elze MC, Gregson J, Baber U, Williamson E, Sartori S, Mehran R, et al. Comparison of Propensity Score Methods and Covariate Adjustment: Evaluation in 4 Cardiovascular Studies. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:345-57.
178. Lorthe E, Sentilhes L, Quere M, Lebeaux C, Winer N, Torchin H, et al. Planned delivery route of preterm breech singletons, and neonatal and 2-year outcomes: a population-based cohort study. *BJOG*. 2019;126:73-82.
179. Braitman LE, Rosenbaum PR. Rare outcomes, common treatments: analytic strategies using propensity scores. *Ann Intern Med*. 2002;137:693-5.
180. Walsh MC, Morris BH, Wrage LA, Vohr BR, Poole WK, Tyson JE, et al. Extremely Low Birthweight Neonates with Protracted Ventilation: Mortality and 18-Month Neurodevelopmental Outcomes. *The Journal of Pediatrics*. 2005;146:798-804.
181. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome – 2019 Update. *NEO*. 2019;115:432-50.

182. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, Greisen G, Robertson B, Bertelsen A, et al. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics*. 1999;103:E24.
183. Berger J, Mehta P, Bucholz E, Dziura J, Bhandari V. Impact of Early Extubation and Reintubation on the Incidence of Bronchopulmonary Dysplasia in Neonates. *American Journal of Perinatology*. 2014;31:1063-72.
184. Garrido MM, Kelley AS, Paris J, Roza K, Meier DE, Morrison RS, et al. Methods for constructing and assessing propensity scores. *Health Serv Res*. 2014;49:1701-20.
185. Brook RH, McGlynn EA, Cleary PD. Measuring Quality of Care. *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society; 1996;335:966-70.
186. Ellis J. All inclusive benchmarking. *Journal of Nursing Management*. 2006;14:377-83.
187. Schouten LMT, Hulscher MEJL, van Everdingen JJE, Huijsman R, Grol RPTM. Evidence for the impact of quality improvement collaboratives: systematic review. *BMJ*. 2008;336:1491-4.
188. Abdel-Latif ME, Nowak G, Bajuk B, Glass K, Harley D. Variation in hospital mortality in an Australian neonatal intensive care unit network. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103:F331-6.
189. Bartels DB, Wypij D, Wenzlaff P, Dammann O, Poets CF. Hospital Volume and Neonatal Mortality Among Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2006;117:2206-14.
190. Synnes AR, MacNab YC, Qiu Z, Ohlsson A, Gustafson P, Dean CB, et al. Neonatal intensive care unit characteristics affect the incidence of severe intraventricular hemorrhage. *Medical care*. 2006;44:754.
191. Shah PS, Lee SK, Lui K, Sjörs G, Mori R, Reichman B, et al. The International Network for Evaluating Outcomes of very low birth weight, very preterm neonates (iNeo): a protocol for collaborative comparisons of international health services for quality improvement in neonatal care. *BMC Pediatr*. 2014;14:110.
192. Wang D, Yasseen AS, Marchand-Martin L, Sprague AE, Graves E, Goffinet F, et al. A population-based comparison of preterm neonatal deaths (22-34 gestational weeks) in France and Ontario: a cohort study. *CMAJ Open*. 2019;7:E159-66.
193. Verhagen AAE, Janvier A, Leuthner SR, Andrews B, Lagatta J, Bos AF, et al. Categorizing Neonatal Deaths: A Cross-Cultural Study in the United States, Canada, and The Netherlands. *The Journal of Pediatrics*. 2010;156:33-7.
194. Spencer-Smith MM, Spittle AJ, Lee KJ, Doyle LW, Anderson PJ. Bayley-III Cognitive and Language Scales in Preterm Children. *Pediatrics*. 2015;135:e1258-1265.
195. Torchin H, Morgan AS, Ancel P-Y. International comparisons of neurodevelopmental outcomes in infants born very preterm. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2020;101109.

196. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 2017;358:j3448.
197. Doyle LW, Roberts G, Anderson PJ, Victorian Infant Collaborative Study Group. Outcomes at age 2 years of infants < 28 weeks' gestational age born in Victoria in 2005. *J Pediatr*. 2010;156:49-53.e1.
198. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ*. 2012;345:e7961-e7961.
199. Synnes A, Luu TM, Moddemann D, Church P, Lee D, Vincer M, et al. Determinants of developmental outcomes in a very preterm Canadian cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017;102:F235-F234.
200. Schlapbach LJ, Adams M, Proietti E, Aebischer M, Grunt S, Borradori-Tolsa C, et al. Outcome at two years of age in a Swiss national cohort of extremely preterm infants born between 2000 and 2008. *BMC pediatrics*. 2012;12:198.
201. Serenius F, Sjörs G, Blennow M, Fellman V, Holmström G, Maršál K, et al. EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatrica*. 2014;103:27-37.
202. Waal CG de, Weisglas-Kuperus N, Goudoever JB van, Walther FJ. Mortality, Neonatal Morbidity and Two Year Follow-Up of Extremely Preterm Infants Born in the Netherlands in 2007. *PLOS ONE*. Public Library of Science; 2012;7:e41302.
203. Chiriboga N, Cortez J, Pena-Ariet A, Makker K, Smotherman C, Gautam S, et al. Successful implementation of an intracranial hemorrhage (ICH) bundle in reducing severe ICH: a quality improvement project. *Journal of Perinatology*. Nature Publishing Group; 2019;39:143-51.
204. Walsh M, Lupton A, Kazzi SN, Engle WA, Yao Q, Rasmussen M, et al. A cluster-randomized trial of benchmarking and multimodal quality improvement to improve rates of survival free of bronchopulmonary dysplasia for infants with birth weights of less than 1250 grams. *Pediatrics*. 2007;119:876-90.
205. Lee SK, Shah PS, Singhal N, Aziz K, Synnes A, McMillan D, et al. Association of a quality improvement program with neonatal outcomes in extremely preterm infants: a prospective cohort study. *CMAJ*. *CMAJ*; 2014;186:E485-94.
206. Mularoni A, Madrid M, Azpeitia A, Valls i Soler A. The Role of Coagulase-negative Staphylococci in Early Onset Sepsis in a Large European Cohort of Very Low Birth Weight Infants. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2014;33:e121.
207. Haumont D, NguyenBa C, Modi N. eNewborn: The Information Technology Revolution and Challenges for Neonatal Networks. *NEO*. Karger Publishers; 2017;111:388-97.

208. The Canadian Neonatal Network™ [Internet]. [cité 3 juill 2020]. Disponible sur: <http://www.canadianneonatalnetwork.org/portal/>

209. Chevallier M, Ego A, Cans C, Debillon T, French Society of Neonatology. Adherence to hypothermia guidelines: a French multicenter study of fullterm neonates. PLoS ONE. 2013;8:e83742.

210. Debillon T, Bednarek N, Ego A, LyTONEPAL Writing Group. LyTONEPAL: long term outcome of neonatal hypoxic encephalopathy in the era of neuroprotective treatment with hypothermia: a French population-based cohort. BMC Pediatr. 2018;18:255.