



HAL
open science

Impact de la cause de l'accouchement prématuré sur le pronostic de l'enfant

Pierre Delorme

► **To cite this version:**

Pierre Delorme. Impact de la cause de l'accouchement prématuré sur le pronostic de l'enfant. Pédiatrie. Université Paris Cité, 2020. Français. NNT : 2020UNIP5198 . tel-04210635

HAL Id: tel-04210635

<https://theses.hal.science/tel-04210635v1>

Submitted on 19 Sep 2023

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.

Université de Paris

ED 393 Pierre Louis de santé publique

INSERM U 1153

Équipe de recherche en épidémiologie obstétricale périnatale et pédiatrique

Impact de la cause de l'accouchement prématuré sur le pronostic de l'enfant

Par Pierre Delorme

Thèse de doctorat d'épidémiologie

Co-dirigée par François Goffinet et Gilles Kayem

Présentée et soutenue publiquement le 27 novembre 2020

Devant un jury composé de :

Mme. Marie Victoire Senat	PUPH	Rapporteuse
Mme. Florence Bretelle	PUPH	Rapporteuse
Mme. Josiane Warszawsi	MCU-PH HDR	Examinatrice
Mr. Patrick Truffert	PUPH	Examinateur
Mr. François Goffinet	PUPH	Co-Directeur de thèse
Mr. Gilles Kayem	PUPH	Co-Directeur de thèse

RESUME

L'âge gestationnel de naissance est le principal facteur utilisé pour évaluer le pronostic des enfants nés prématurément. Actuellement, alors qu'il existe plusieurs causes d'accouchement prématuré de mécanismes physiopathologiques différents, cette cause n'est pas utilisée pour l'évaluation pronostique. Pourtant, les mécanismes physiopathologiques impliqués pourraient impacter directement le pronostic de l'enfant. L'objectif principal de cette thèse était d'établir une classification des causes d'accouchement prématuré homogène d'un point de vue physiopathologique, afin d'analyser le lien entre la cause et le devenir des nouveaux nés. Un deuxième objectif était de permettre l'analyse d'autres facteurs pronostiques spécifiques au sein des groupes homogènes ainsi constitués. Ce travail a été réalisé à partir des données de la cohorte EPIPAGE 2 ayant inclus plus de 8000 naissances prématurées en 2011.

La première partie consistait à créer une classification fondée sur la physiopathologie. Nous avons défini la cause comme la pathologie qui a entraîné, directement ou par l'intermédiaire d'une complication, une naissance prématurée. La classification comportait 6 classes, le travail prématuré à membranes intactes (43.8%), la rupture prématurée des membranes (23.9%), les pathologies vasculaires gravidiques sans RCIU associé (12.6%), avec RCIU associé (10.7%), les RCIU sans pathologie maternelle (6%) et les HRP au cours d'une grossesse sans pathologie diagnostiquée (3%).

La seconde partie portait sur l'étude de l'association entre la cause de l'accouchement prématuré et la mortalité des nouveaux nés. Une régression logistique multi-niveaux à effets fixes, avec la mère au premier niveau et le centre au deuxième niveau a permis de mieux prendre en compte la structure des données. En comparaison au groupe des naissances causées par un travail prématuré à membranes intactes, le risque de mortalité hospitalière était 2 à 3 fois plus élevé en cas de naissances causées par un RCIU, qu'il soit associé à une pathologie vasculaire maternelle ou non. Les autres causes, en particulier la RPMAT et les pathologies vasculaires gravidiques sans RCIU, avaient un risque de mortalité comparables à celui du travail prématuré à membranes intactes.

La troisième partie a analysé le rôle pronostique des anomalies sévères du Doppler ombilical sur le devenir neurologique à deux ans des enfants dans les 3 groupes de causes en lien avec une pathologie vasculaire gravidique. Chez les enfants nés à cause d'une pathologie vasculaire gravidique, l'observation d'anomalies sévères du Doppler ombilical était associée à une augmentation de la prévalence des paralysies cérébrales modérées à sévères ou des déficits sensoriels à l'âge de deux ans.

Cette classification a permis la réalisation de sept publications portant sur le pronostic de l'enfant en fonction du contexte de la naissance. L'acquisition récente des données du suivi à 5 ans EPIPAGE 2 va permettre de poursuivre ce travail avec l'impact de la cause ou de facteurs spécifiques au sein de groupes homogènes de patients sur le devenir cognitif des enfants.

Mots clés : prématurité, grossesse, mortalité, travail prématuré, retard de croissance, paralysie cérébrale

ABSTRACT

Gestational age at birth is the main factor used to assess the prognosis of children born prematurely. Currently, while there are several causes of preterm labor with different pathophysiological mechanisms, this cause is not used for prognostic evaluation. However, the pathophysiological mechanisms involved could directly impact the prognosis of the child. The main objective of this thesis was to establish a classification of the causes of premature delivery that is homogeneous from a pathophysiological point of view, in order to analyze the association between the cause and the outcomes of newborns. A second objective was to allow the analysis of other specific prognostic factors within the homogeneous groups thus formed. This work was carried out using data from the EPIPAGE 2 cohort which included more than 8,000 premature births in 2011.

The first part was to create a classification based on pathophysiology. We have defined cause as the pathology that resulted, directly or through a complication, in premature birth. The classification included 6 classes, premature labor with intact membranes (43.8%), premature rupture of membranes (PROM) (23.9%), pregnancy related vascular disorders without associated Intra Uterine Growth Restriction (IUGR) (12.6%), with associated IUGR (10.7%), IUGR without maternal pathology (6%) and placental abruption during pregnancy without diagnosed pathology (3%).

The second part focused on studying the association between the cause of preterm delivery and newborn mortality. A multi-level logistic regression with fixed effects, with the mother at the first level and the center at the second level was used to take better account of the data structure. Compared to the group of births caused by preterm labor with intact membranes, the risk of hospital mortality was 2-3 times higher for births caused by IUGR, whether or not it was associated with maternal vascular disease. The other causes, in particular PROM and pregnancy related vascular disorders without IUGR, had a risk of mortality comparable to that of preterm labor with intact membranes.

The third part analyzed the prognostic role of severe umbilical Doppler abnormalities on the neurological outcome at two years of children in the 3 groups of causes linked to a pregnancy related vascular disorder. In children born due to vascular disease in pregnancy, the observation of severe umbilical Doppler abnormalities was associated with an increased prevalence of moderate to severe cerebral palsy or sensory deficits at two years of age.

This classification has enabled the production of seven publications on the prognosis of the child depending on the context of the birth. The recent acquisition of data from the 5-year follow-up EPIPAGE 2 will make it possible to continue this work with the impact of the cause or specific factors within homogeneous groups of patients on the cognitive outcomes of children.

Key words: prematurity, pregnancy, mortality, preterm labor, growth retardation, cerebral palsy

Remerciements

Je remercie les professeurs François Goffinet, Gilles Kayem et Pierre-Yves Ancel pour leur confiance et le temps qu'ils m'ont consacré.

Toute mon amitié et mes remerciements sincères à Aude Girault et Diane Korb, (MD, PhD).

Je remercie également tous les membres de ÉPOPé, chez qui j'ai trouvé un soutien et une collaboration toujours bienveillante.

Avertissement

Les figures et tables rapportées dans ce document sont libres de droits ou ont fait l'objet d'achat de copyright sur le site [copyright clearance center](#) pour les versions papier et numérique.

Lexique

Les termes explicités ici sont détaillés dans le document. Ce lexique est un bref rappel visant à faciliter la lecture.

Entérocolite ulcéro nécrosante : Nécrose de la muqueuse de l'iléon et du colon plus ou moins profonde, touchant le plus souvent les enfants prématurés.

Hématome rétro placentaire : L'Hématome Rétro Placentaire (HRP) est une pathologie aiguë grave de la grossesse. Il s'agit d'un saignement entre le placenta et l'utérus induisant un décollement partiel important du placenta. Ses conséquences sont une diminution des apports en oxygène au fœtus pouvant aboutir au décès foetal dans un délai rapide (quelques minutes à quelques heures selon le volume) en l'absence de prise en charge obstétricale.

Hémorragie intra ventriculaire : Les hémorragies intra ventriculaire (HIV) sont des saignements situés au niveau de la matrice germinale cérébrale, qui entraînent une rupture de l'épendyme. Cette rupture de l'épendyme, entraîne l'écoulement du saignement vers les ventricules cérébraux. Elles peuvent être modérées (grade 1 et 2) ou sévères (grades 3 et 4).

Pré-éclampsie : pathologie vasculaire gravidique sévère de la grossesse due à une insuffisance placentaire, pouvant s'accompagner d'un retard de croissance intra utérin. C'est une cause d'accouchement prématuré.

Retard de croissance intra utérin : pathologie vasculaire gravidique sévère de la grossesse due à une insuffisance placentaire, qui correspond à une croissance insuffisante du fœtus. Ce diagnostic est porté par l'estimation échographique d'un poids foetal anormal, d'un arrêt de la croissance foetale, ou d'anomalie des flux vasculaires foetaux. C'est une cause d'accouchement prématuré.

Rupture prématurée des membranes : La rupture prématurée des membranes (RPM) est définie par la rupture de la poche des eaux avant le début du travail. La RPM peut être à terme (après 37SA), ou avant terme (avant 37SA) on parle alors de RPMAT.

Rythme cardiaque fœtal : le rythme cardiaque fœtal (RCF) désigne l'enregistrement en continu de la fréquence cardiaque fœtale, réalisé au cours du travail, ou à intervalles réguliers pour surveiller les fœtus considérés comme à risque. Le tracé obtenu de la fréquence cardiaque fœtale au cours du temps fait l'objet d'une interprétation médicale. Les anomalies sévères du RCF sont corrélées à l'hypoxie fœtale. Les anomalies du RCF peuvent justifier une césarienne.

Travail prématuré : Le travail prématuré est défini, comme à terme, par l'association de contractions utérines associées à des modifications du col de l'utérus, c'est-à-dire le processus par lequel le col va s'ouvrir pour permettre la descente fœtale et l'accouchement. Le travail est dit spontané quand il n'a pas été déclenché, c'est-à-dire provoqué par des soignants. Le « diagnostic » porté avant que la patiente soit considérée en travail, c'est-à-dire lorsque les modifications du col dues aux contractions ne définissent pas encore le travail, est appelé « Menace d'accouchement prématuré » (MAP). Le travail prématuré peut faire suite à une MAP ou à une RPMAT.

Liste des principales abréviations

AP : accouchement prématuré

Hellp syndrome: Hemolysis, elevated liver enzymes, Low platelets syndrome

MAP : Menace d'accouchement prématuré

SA : semaines d'aménorrhée

RCF : Rythme cardiaque foetal

RCIU : Retard de croissance intra utérin

RPM : Rupture prématurée des membranes

RPMAT : Rupture prématurée des membranes avant terme

SOMMAIRE

RESUME.....	3
ABSTRACT.....	4
REMERCIEMENTS	5
AVERTISSEMENT.....	6
LEXIQUE.....	7
LISTE DES PRINCIPALES ABREVIATIONS	9
SOMMAIRE.....	10
INTRODUCTION	13
I DEFINITIONS ET PREVALENCE DE LA PREMATURE	16
II PRONOSTIC DES NOUVEAUX NES PREMATURES	17
II A. SURVIE DES PREMATURES	17
DONNEES FRANÇAISES.....	17
COMPARAISONS INTERNATIONALES	18
II B. MORBIDITE NEONATALE ET DEVENIR A MOYEN ET LONG TERME	19
COMPLICATIONS A COURT TERME LIEES A LA GRANDE PREMATURE : MORBIDITE NEONATALE	20
DEVENIR A MOYEN ET LONG TERME	20
II C. FACTEURS ANTENATALS DU PRONOSTIC DES PREMATURES	22
III CAUSES DES NAISSANCES PREMATUREES.....	25
III A. TRAVAIL PREMATURE CONSECUTIF A UNE MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE OU A UNE RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES AVANT TERME.....	25
LE TRAVAIL PREMATURE CONSECUTIF A UNE MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE	25
LA RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES AVANT TERME	26
PHYSIOPATHOLOGIE.....	27
III B. PATHOLOGIES VASCULAIRES GRAVIDIQUES.....	29

PRE-ECLAMPSIE	29
LE RETARD DE CROISSANCE INTRA UTERIN	30
PHYSIOPATHOLOGIE.....	31
III C. AUTRES CAUSES RESPONSABLES DE NAISSANCES PREMATUREES	33
L'HEMATOME RETRO PLACENTAIRE.....	33
LES CAUSES RARES DE PREMATURITE.....	33
LES PATHOLOGIES MATERNELLES NON OBSTETRIQUES	34
<u>IV TYPOLOGIE DES ACCOUCHEMENTS PREMATURES</u>	<u>35</u>
IV A. CLASSIFICATION DISTINGUANT LA PREMATURITE SPONTANEE ET MEDICALEMENT PROVOQUEE	35
IV B. CLASSIFICATION DE LA GLOBAL ALLIANCE TO PREVENT PREMATURETY AND STILLBIRTH (GAPPS) : UNE CLASSIFICATION BASEE SUR LE PHENOTYPE	37
IV C. CLASSIFICATION DISTINGUANT LES CAUSES VASCULAIRES DES CAUSES INFLAMMATOIRES.....	40
IV D. CLASSIFICATION PAR CAUSES FONDEE SUR LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES	41
<u>V OBJECTIF DE LA THESE</u>	<u>44</u>
<u>VI SOURCE DE DONNEES : COHORTE EPIPAGE2</u>	<u>46</u>
VI A. OBJECTIFS DE L'ETUDE EPIPAGE 2.....	47
VI B. POPULATION	47
VI C. PONDERATION POUR LA PRISE EN COMPTE DE L'ECHANTILLONNAGE DE LA COHORTE EPIPAGE2.....	48
VI D. SUIVI DE L'ETUDE EPIPAGE 2	49
<u>VII CREATION D'UNE CLASSIFICATION DES CAUSES D'ACCOUCHEMENT PREMATURE.</u>	<u>53</u>
VII A. OBJECTIF ET DEFINITION	53
DEFINITION DE LA CAUSE.....	53
VII B. MATERIEL ET METHODE	54
CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION	54
METHODE UTILISEE POUR CLASSER LES CAS	56
VII C. RESULTATS.....	59
VII D. DISCUSSION	61
<u>VIII LA CAUSE DE L'ACCOUCHEMENT PREMATURE COMME FACTEUR DE RISQUE DE MORTALITE HOSPITALIERE.....</u>	<u>67</u>

VIII A. INTRODUCTION.....	67
VIII B. MATERIEL ET METHODE	68
VIII C. RESULTATS.....	69
VIII D. DISCUSSION.....	70
<u>IX ASSOCIATION ENTRE LES ANOMALIES DU DOPPLER OMBILICAL ET LE DEVENIR NEUROLOGIQUE A DEUX ANS DES ENFANTS NES EN RAISON D'UNE PATHOLOGIE VASCULAIRE GRAVIDIQUE OU D'UN RCIU</u>	<u>72</u>
IX A. INTRODUCTION	72
IX B. MATERIEL ET METHODE.....	75
IX C. RESULTATS	77
IX D. DISCUSSION.....	78
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	<u>87</u>
<u>ANNEXES</u>	<u>98</u>

Introduction

L'accouchement prématuré (AP) est la principale cause de mortalité néonatale et un facteur de risque majeur de déficit neuro-développemental à long terme. Il est considéré également comme étant la principale cause de décès chez les enfants de moins de cinq ans dans le monde (Goldenberg et al. 2008; Serenius et al. 2016; Johnson et al. 2015; Vogel et al. 2018). En France 8.3 % des naissances sont prématurées, soit 60 000 nouveau-nés par an (Blondel, Pierrat, and Foix-L'Helias 2018).

Le principal facteur pronostique associé à la mortalité des prématurés est l'âge gestationnel de naissance. Ainsi la mortalité est de 50 % pour les naissances entre 22 et 26 semaines d'aménorrhée (SA), de seulement 10% entre 28 et 32 SA (Patel 2016; Costeloe et al. 2012), et de moins de 1% après 34 SA (Shapiro-Mendoza and Lackritz 2012; Natarajan and Shankaran 2016). Certains facteurs anténataux ont également été associés au pronostic, comme l'administration anténatale de corticoïdes, la naissance dans un centre disposant de soins pédiatriques adaptés ou le sexe fœtal féminin (Fang et al. 2019; Roberts et al. 2017; Garfinkle et al. 2019). Ces facteurs sont de plus en plus utilisés pour estimer le pronostic des enfants grands prématurés.

Néanmoins, une question non résolue est l'impact sur le pronostic de l'enfant de la cause qui a provoqué l'accouchement prématuré. En effet, le pronostic de l'enfant est habituellement évalué en considérant la prématurité comme une pathologie homogène. Ce n'est pas le cas et plusieurs causes très différentes sur le plan physiopathologique peuvent conduire à un accouchement prématuré et pourraient avoir un impact sur le pronostic de l'enfant. L'accouchement prématuré peut ainsi avoir lieu dans un contexte d'inflammation, d'infection, d'insuffisance placentaire chronique, d'hypoxie aiguë ou de pathologie maternelle sans atteinte utérine ou fœtale.

Une hypothèse serait que ces mécanismes physiopathologiques, et donc les causes de prématurité auxquelles ils sont liés, pourraient avoir un impact sur la morbidité et la mortalité néonatale et sur le pronostic à plus long terme des enfants survivants. L'analyse des causes d'accouchement prématuré permettrait :

- De mieux évaluer le pronostic des enfants à naître pour adapter les prises en charges des grossesses à risque.
- De tester une possible interaction entre les facteurs pronostiques connus (âge gestationnel, corticoïdes, sexe...) et la cause de l'accouchement prématuré. En effet l'impact de ces facteurs pronostiques pourrait être différent en fonction des causes de l'accouchement prématuré et des processus physiopathologiques qui leur sont liés.
- D'évaluer l'impact de certaines pratiques obstétricales qui n'ont pas la même justification en fonction des causes. Par exemple l'intérêt de la réalisation d'une césarienne peut être évalué pour son rôle pronostique dans certaines causes alors qu'elle est imposée et indiscutable dans certaines situations (placenta prævia).
- D'analyser le rôle pronostique de certains facteurs de surveillance qui n'ont d'intérêt démontré que pour certaines causes d'accouchement prématuré, comme c'est le cas pour la réalisation d'un Doppler ombilical pour la surveillance du bien être fœtal en cas de retard de croissance intra utérin (RCIU).

Le premier travail de thèse a consisté à réaliser à partir de données anténatales une classification des causes d'accouchement prématuré basée sur les processus physiopathologiques qui ont conduit à la prématurité. A partir de cette classification, nous avons analysé l'association entre la cause d'accouchement prématuré et la mortalité des nouveaux nés. Nous avons ensuite cherché à évaluer le pronostic neurologique des enfants à

l'âge de deux ans en fonction du résultat d'un examen de surveillance utilisé spécifiquement dans un groupe homogène issu de la classification.

I Définitions et prévalence de la prématurité

La prématurité est définie par une naissance avant un âge gestationnel de 37 semaines d'aménorrhée (SA). Elle s'oppose à la naissance dite « à terme » (à partir de 37 SA). La grande prématurité est définie par un accouchement avant 32 SA et comprend moins de 2 % des naissances mais concentre la majorité de la morbi-mortalité néonatale (Goldenberg et al. 2008; Blondel, Pierrat, and Foix-L'Helias 2018).

Malgré les efforts de prévention réalisés en particulier pour le suivi de la grossesse, le taux de prématurité continue à augmenter dans la plupart des pays depuis les années 80. Cette augmentation est probablement multifactorielle et n'est pas complètement expliquée. L'augmentation de la part des femmes enceintes présentant des facteurs de risques d'accouchement prématuré l'explique en partie (grossesse après 35 ans, augmentation du nombre de grossesses multiples et/ou obtenues par FIV) (Zeitlin et al. 2013; Verburg et al. 2018; Lui et al. 2019; Santhakumaran et al. 2018; Kim et al. 2018; Løgavlen, Mikkelsen, and Zachariassen 2019). Enfin, Les progrès en néonatalogie, ont possiblement eu pour conséquence une augmentation du nombre des naissances prématurées tardives provoquées par l'équipe obstétricale dans certaines situations à risque pour tenter de réduire le risque de mort in utero (Verburg et al. 2018).

En 2015, les taux de prématurité en Europe variaient de 5,4 à 12,0% selon les pays (Zeitlin et al. 2013). Par ailleurs, le taux de naissances prématurées avait augmenté significativement dans 10 des 31 pays inclus dans le projet Euro Peristat sur la période 2010-2015. Cette variation était essentiellement due à l'augmentation du nombre de grossesses multiples. La moitié des pays n'enregistraient pas d'augmentation du taux de naissances prématurées pour les grossesses monofoetales (Zeitlin et al. 2013). En France, le taux de naissances prématurées était de 5,6% en 1981 et de 8,3% en 2016 selon les enquêtes nationales périnatales (Blondel, Pierrat, and Foix-L'Helias 2018). Parmi les pays ayant un enregistrement des données de

périnatalité, les pays d'Afrique sub-Saharienne, du Moyen Orient et d'Asie du sud ont les taux les plus élevés de prématurité (9 à 13 %) ; Les États-Unis ont également un fort taux de naissances prématurées qui a connu la même évolution que le reste du monde, passant de 9,5% en 1981 à 12,7% en 2005 (Blencowe et al. 2012).

II Pronostic des nouveaux nés prématurés

II a. Survie des prématurés

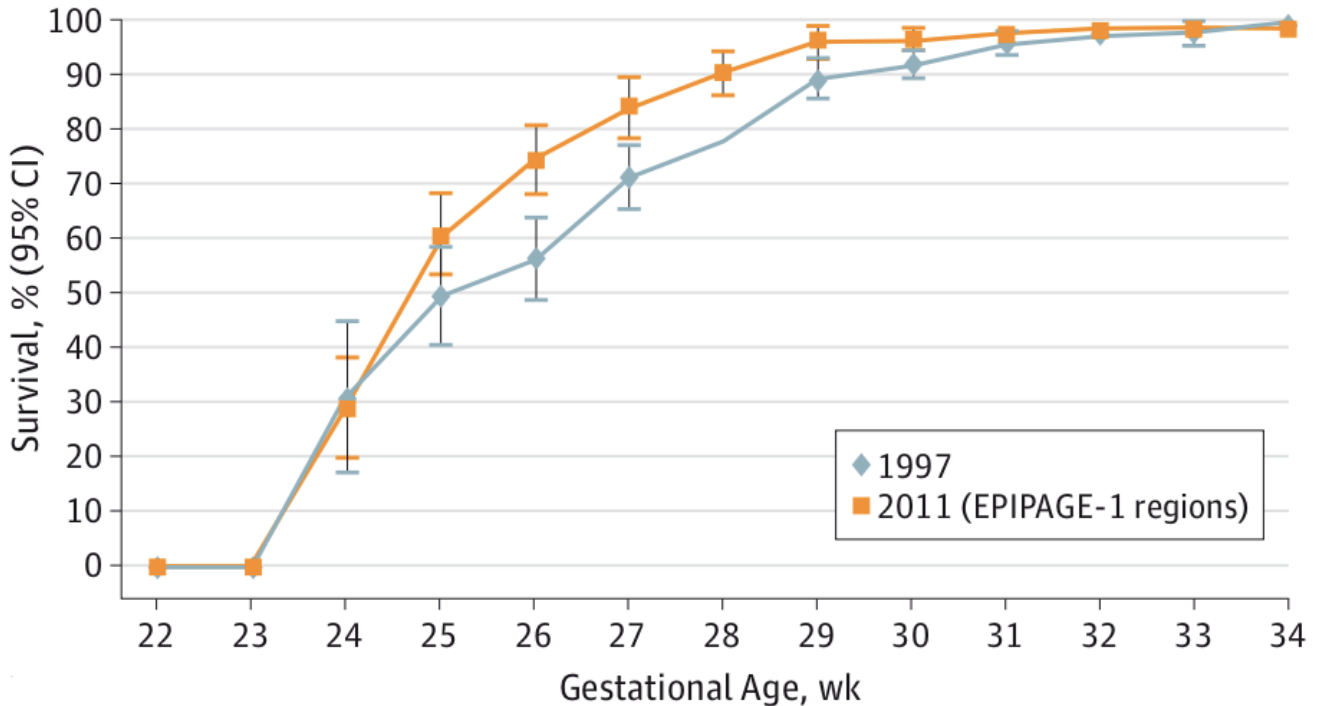
Données Françaises

Le principal facteur pronostique de morbi-mortalité néonatale est l'âge gestationnel de naissance. Les données françaises de survie des prématurés les plus récentes proviennent de l'étude Epipage 2, qui est une cohorte prospective nationale en population qui a inclus plus de 8000 naissances prématurées (dont 5500 naissances vivantes) en 2011 selon une méthodologie détaillée dans le chapitre VII de cette thèse. Les données en population disponibles en France avant cette cohorte dataient de 1997.

En 2011, 0,7% des nourrissons nés à 22-23 SA sont sortis vivants de réanimation (survie hospitalière), 31,2% de ceux nés à 24 SA, 59,1% de ceux nés à 25 SA et 75,3% de ceux nés à 26 SA. Les taux de survie étaient de 93,6% entre 27 et 31 SA et 98,9% entre 32 et 34 SA. Par rapport à 1997, la proportion d'enfants survivants sans morbidité sévère en 2011 a augmenté de 14,4% (P <0,001) entre 25 et 29 semaines et 6% (P <0,001) entre 30 et 31 semaines, mais n'a pas changé pour ceux nés à moins de 25 semaines (figure 1) (Ancel et al. 2015).

FIGURE 1 : Comparaison des taux de survie 1997-2001 à partir des études Epipage et Epipage 2

(Ancel et al. 2015)

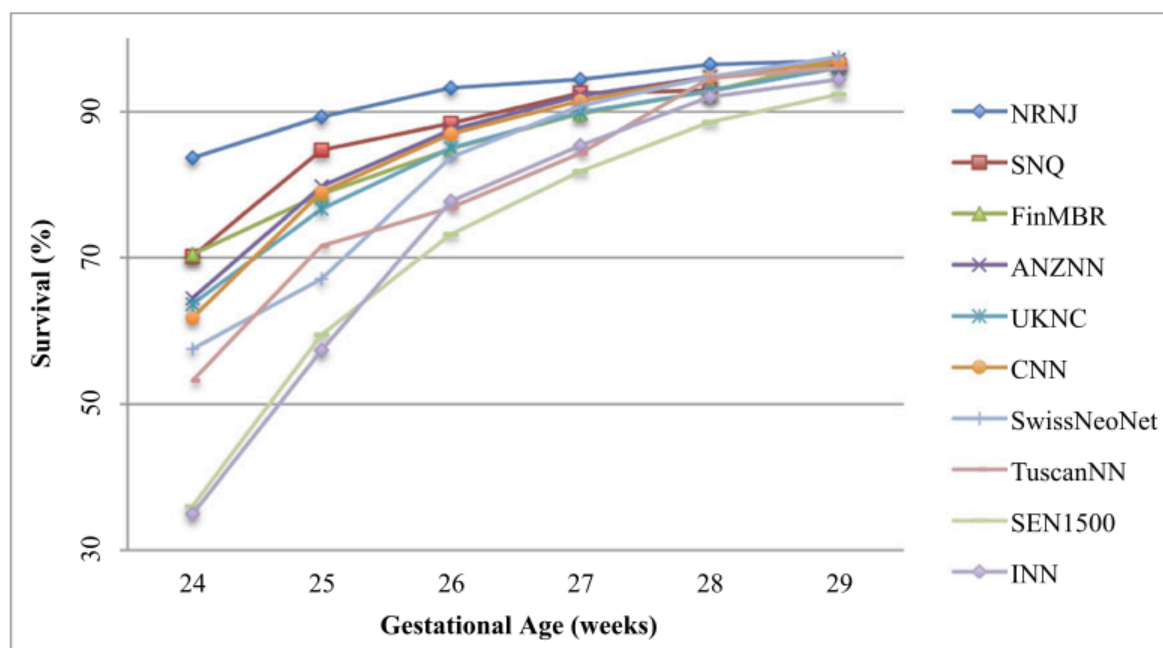


Comparaisons internationales

Les taux de survie des grands prématurés peuvent être très variables selon les pays. Ainsi, dans une cohorte d'extrêmes prématurés au Royaume Uni en 2006, la survie hospitalière des nouveau-nés était de 77% à 26 SA et 66% à 25 SA (Costeloe et al. 2012) alors qu'elle était de 82% à 25 SA et 85% à 26 SA dans une étude comparable réalisée en Suède en 2007 (EXPRESS Group 2009).

Comme illustré par la figure 2, les plus grandes disparités de survie entre pays s'observent pour les âges gestationnels de naissance les plus précoces, en particulier avant 28 SA. Cette figure est issue d'une comparaison internationale (2007-2013) de survie de grands prématurés et montre par exemple un taux de survie à 24 SA, d'environ 35% en Espagne et en Israël alors qu'il est à 88% au Japon (Helenius et al. 2017).

Figure 2 : Survie en fonction de l'âge gestationnel de naissance des enfants nés entre 24 et 29 SA, pesant moins de 1500 g, entre 2007 and 2013 et admis en réanimation néonatale (Helenius et al. 2017).



(ANZNN) Australie et Nouvelle Zélande, (CNN) Canada, (FinMBR) Finlande, (INN) Israel, (NRNJ) Japon, (SEN1500) Espagne, (SNQ) Suède, (SwissNeoNet) Suisse, (TuscanNN) Toscane, (UKNC) Royaume Uni.

II b. Morbidité néonatale et devenir à moyen et long terme

Si les progrès en termes de survie ont été importants ces dernières années, un enjeu majeur pour l'ensemble des acteurs (obstétricien, pédiatres, familles) est de mieux connaître le devenir des survivants. Les complications à court terme sont regroupées sous le terme de morbidité néonatale. Cette morbidité correspond à l'ensemble des pathologies graves pouvant survenir lors de l'hospitalisation en réanimation néonatale. Elles concernent essentiellement le système neurologique, respiratoire et digestif. A côté de la morbidité néonatale, le devenir

neuro-développemental à plus long terme ainsi que la qualité de vie est au premier plan de la problématique du pronostic de ces enfants.

Complications à court terme liées à la grande prématurité : Morbidité néonatale

Au cours de la période d'hospitalisation néonatale, les nouveaux nés prématurés sont exposés à plusieurs types de complications du fait de l'immaturation de leurs organes.

Cette morbidité peut toucher différents systèmes d'organes, chaque atteinte pouvant être plus ou moins sévère. La morbidité neurologique regroupe les hémorragies intraventriculaires et les lésions parenchymateuses de la substance blanche du cerveau. La morbidité respiratoire concerne essentiellement la maladie des membranes hyalines à la phase aiguë et la dysplasie bronchopulmonaire définie par la nécessité d'une oxygénothérapie prolongée après 36 SA d'âge corrigé. L'entéocolite ulcéro-nécrosante est la principale complication digestive. Il existe également une morbidité ophtalmologique, avec le risque de rétinopathie du prématuré. Les prématurés sont également plus susceptibles que les nouveaux nés à terme de présenter des infections et de nécessiter des transfusions.

Comme la mortalité, ces grandes complications sont également très liées à l'âge gestationnel de naissance. Dans Epipage 2, les enfants sortis d'hospitalisation sans morbidité néonatale sévère (définie par le diagnostic de l'une au moins des complications neurologiques digestives ou respiratoires précitées) représentaient parmi les enfants survivants, 41,2% à 24 SA, 54,5% à 25 SA, 65,3% à 26 SA, 87,6% de 27 à 31 SA et 97,9% de 32 à 34 SA (Torchin et al. 2015).

Devenir à moyen et long terme

Les enfants nés prématurément peuvent présenter un certain nombre de pathologies ou de déficits à moyen et à long terme. Ils ont un risque augmenté de maladie respiratoire chronique comme l'asthme, et ont une plus grande susceptibilité aux infections respiratoires

(Gkentzi and Dimitriou 2014; Vohr 2013; Teune et al. 2012; Teune et al. 2011). Des complications métaboliques ou des maladies chroniques à l'âge adulte ont également été rapportées, mais c'est le développement neurologique qui est la principale préoccupation (Younge et al. 2017; Stoll et al. 2015; Storme et al. 2016). Les déficits neuro-développementaux comprennent le handicap moteur (paralysie cérébrale), les déficits sensoriels (cécité, surdité), ainsi que les déficits cognitifs et les troubles d'apprentissage. La paralysie cérébrale définit l'ensemble des troubles permanents (et donc non progressifs) secondaire à des lésions cérébrales acquises pendant la période périnatale. La paralysie cérébrale comprend des troubles de la posture et des mouvements volontaires et s'accompagne fréquemment de difficultés cognitives ou sensorielles. La sévérité du handicap moteur est variable. La paralysie cérébrale s'étend de troubles modérés de l'équilibre et de la rapidité d'exécution, ne nécessitant pas de support de marche sauf pour les trajets longs, à des atteintes motrices sévères empêchant toute autonomie. Les déficits cognitifs (troubles du langage oral, de l'attention, de la coordination) et les troubles de l'apprentissage (lecture, expression écrite calcul) sont évalués en fonction de l'âge corrigé par divers échelles et scores.

Là encore, le pronostic neuro-développemental est très fortement associé à l'âge gestationnel de naissance. Dans la cohorte de prématurés EPIPAGE de 1997, les déficits neuro-développementaux modérés à sévères concernaient 22 % des enfants nés à 24/28SA, 13 % des enfants nés à 29/30 SA et 12% des enfants nés à 31/32 SA (Torchin et al. 2015). Moins de 1 % des enfants nés à terme présentent ce type de déficit, même si la majorité des personnes atteintes de paralysie cérébrale sont en fait nés à terme du fait du grand nombre

de naissances à terme en comparaison au nombre faible de naissances prématurées (Shepherd et al. 2017).

II c. Facteurs anténatals du pronostic des prématurés

Pour évaluer le pronostic des prématurés, plusieurs types d'informations de la période périnatale peuvent être utilisés. Les néonatalogistes peuvent s'appuyer sur plusieurs éléments postnataux comme l'état clinique de l'enfant et les résultats d'examens complémentaires (imagerie cérébrale, électro-encéphalogramme). L'âge gestationnel de naissance et le poids de naissance sont également utilisés en période post natale immédiate. Pour évaluer un pronostic pendant la période anténatale, les équipes utilisent l'estimation échographique de poids fœtal et l'âge gestationnel. Cependant d'autres facteurs anténataux sont impliqués dans le pronostic de l'enfant prématuré. Il peut s'agir de traitements administrés à la mère à visée fœtale, de facteurs liés au lieu de naissance ou au fœtus lui-même (Fang et al. 2019; Roberts et al. 2017; Garfinkle et al. 2019).

Traitements anténataux administrés à la mère

De nombreux essais randomisés ont montré que l'administration maternelle anténatale de corticoïdes est associée chez les enfants nés prématurément à une réduction du risque de décès néonatal, du risque d'hémorragie intraventriculaire (HIV) et d'entérocolite nécrosante (Roberts et al. 2017). Les effets bénéfiques à long terme chez les enfants exposés aux corticoïdes ne sont cependant pas clairs car peu d'essais ont prévu un suivi des enfants inclus. Dans les rares essais ayant mesuré l'état de santé des enfants à plus long terme, on ne retrouvait pas de réduction significative du risque de maladie pulmonaire chronique ou de retard du développement neurologique à long terme (Roberts et al. 2017). Plus récemment, il a été montré que l'administration à la mère de sulfate de magnésium dans les heures qui précèdent la naissance jusqu'à l'accouchement avait un rôle neuroprotecteur et diminuait le

risque de paralysie cérébrale à l'âge de deux ans bien que sans effet significatif sur la survie (Crowther et al. 2017; Conde-Agudelo and Romero 2009).

Organisation des soins

La naissance dans un centre disposant de soins pédiatriques adaptés est également associée à une réduction de la mortalité néonatale ainsi que de la morbidité néonatale (entérococolite ulcéro nécrosante, hémorragie intra ventriculaire) (Fang et al. 2019; Boland et al. 2015; Lapcharoensap et al. 2015; Lorch et al. 2012; Gupta et al. 2019).

Pour les naissances à de faibles âges gestationnels, entre 23 et 25 SA, l'équipe médicale et les patients peuvent décider ou non une prise en charge active de l'enfant. Celle-ci correspond à l'utilisation des corticoïdes et de sulfate de magnésium chez la mère et à l'organisation du transfert de la mère dans un centre adapté avant l'accouchement en vue de préparer la prise en charge réanimatoire du nouveau-né par les pédiatres. L'ensemble de cette prise en charge active est également un élément de bon pronostic pour les grands prématurés aux limites de la viabilité. Ainsi le taux de survie en population générale à 24 SA est de 31 %, mais peut atteindre 80 % chez les enfants pour qui un choix prénatal de réanimation à la naissance est fait (Moriette et al. 2010b).

Facteurs liés au fœtus

Le sexe fœtal masculin est associé à une mortalité et à une morbidité néonatale plus élevée. Ces résultats ont été observés dans des études de cohortes anciennes et confirmés dans un contexte de prises en charge obstétricales et pédiatriques récentes (Garfinkle et al. 2019).

Le petit poids de naissance à un âge gestationnel donné a été montré comme étant associé à plus de mortalité (Piper et al. 1996; Teberg, Walther, and Pena 1988; Tyson et al. 1995; Guellec et al. 2015; Da Fre et al. 2015), ainsi qu'à un plus mauvais pronostic neurologique

(Linsell et al. 2015; Levine et al. 2015). Cependant les groupes de comparaison utilisés dans ces études réunissaient toutes les autres naissances que celles avec des enfants de petit poids, et étaient ainsi constitués d'enfants avec des pronostics hétérogènes. Ce n'est pas la suspicion de RCIU comme cause de naissance qui était évaluée mais bien le petit poids de naissance indépendamment de la cause. Or, il existe plusieurs causes de petit poids de naissance. Celui-ci peut être dû à une insuffisance placentaire (RCIU), à une anomalie génétique, au tabac ou être constitutionnel (on parle d'enfant petit pour l'âge gestationnel ou PPAG). Or la cause du petit poids est liée au pronostic : parmi les enfants avec un petit poids de naissance, ceux de mères tabagiques ont un meilleur pronostic que ceux nés de mères pré éclamptiques (Basso and Wilcox 2009; Hernandez-Diaz, Schisterman, and Hernan 2006). Cette observation va dans le sens de l'hypothèse que la pathologie responsable du petit poids de naissance pourrait aussi avoir un impact sur le pronostic.

La réalisation d'une césarienne avant 26 SA expose la mère à un risque accru de morbidité sévère (Blanc et al. 2019). La décision de prise en charge active dans les âges gestationnels précoces extrêmes nécessite d'être éclairée par la connaissance des pronostics immédiat et à long terme. Cette prise en charge doit être décidée après concertation pluridisciplinaire et information des parents. Il est donc important de disposer de tous les éléments pronostiques disponibles afin de limiter au maximum les risques de morbidité maternelle sévère en cas de pronostic néonatal très défavorable.

III Causes des naissances prématurées

La cause de l'accouchement prématuré comme facteur pronostique a été très peu étudiée et n'est actuellement pas prise en compte. Il existe pourtant un rationnel physiopathologique qui relie la cause de naissance prématurée à la morbidité pédiatrique.

La naissance prématurée peut être spontanée, c'est-à-dire être due à la mise en travail obstétrical de la patiente, ou provoquée. Elle est provoquée lorsque le travail a été déclenché ou qu'une césarienne a été réalisée en raison d'une pathologie maternelle ou foétale, qui devient alors la cause d'accouchement prématurée. Sans intervention, cette pathologie aurait pu être responsable d'un accouchement spontané, d'un décès maternel ou d'une mort in utero, mais son histoire naturelle est interrompue par l'accouchement provoqué.

La grande majorité des pathologies responsables d'une naissance prématurée sont des pathologies obstétricales, c'est-à-dire des pathologies spécifiques de la grossesse. Les pathologies de la grossesse les plus fréquentes responsables de prématurité sont le travail prématuré consécutif à une MAP, la rupture prématurée des membranes avant terme (RPMAT) avec ou sans travail prématuré, le RCIU et la pré-éclampsie. D'autres pathologies maternelles non obstétricales peuvent être associées un accouchement prématuré spontané ou provoqué mais elles sont beaucoup plus rares.

III a. Travail prématuré consécutif à une menace d'accouchement prématuré ou à une rupture prématurée des membranes avant terme

Le travail prématuré consécutif à une menace d'accouchement prématuré

Le travail prématuré est défini, comme à terme, par l'association de contractions utérines associées à des modifications du col de l'utérus, c'est-à-dire le processus par lequel le col va

s'ouvrir pour permettre la descente fœtale et l'accouchement. Le travail est dit spontané quand il n'a pas été déclenché, c'est-à-dire provoqué par des soignants. Le « diagnostic » porté avant que la patiente soit considérée en travail, c'est-à-dire lorsque les modifications du col dues aux contractions ne définissent pas encore le travail et que les membranes ne sont pas rompues, est appelé « Menace d'accouchement prématuré » (MAP). Le travail prématuré consécutif à une MAP est la principale cause d'accouchement prématuré.

La rupture prématurée des membranes avant terme

La RPM est définie par la rupture de la poche des eaux avant le début du travail. La RPM peut être à terme (après 37SA) ou avant terme (avant 37SA) (RPMAT). Sa définition n'est pas consensuelle car le début du travail est parfois difficile à dater avec précision, et le travail peut entraîner une rupture de la poche des eaux, qui n'est alors pas prématurée mais est dite « précoce » pour faire référence à une rupture de la poche des eaux en début de travail. Un délai de 12 ou 24h est habituellement proposé entre la rupture des membranes et l'accouchement pour parler de rupture prématurée des membranes. La RPMAT expose au risque de mise en travail spontanée. Elle expose également le fœtus à un risque infectieux potentiellement sévère. Avant 34 SA, il est consensuel d'avoir une attitude expectative malgré le risque infectieux pour retarder l'âge gestationnel de naissance et réduire le risque lié à la prématurité. Entre 34 et 37 SA, les essais randomisés récemment publiés plaident également en faveur d'une attitude expectative malgré l'augmentation théorique du risque infectieux (van der Ham, van der Heyden, et al. 2012; van der Ham, Vijgen, et al. 2012; Morris et al. 2016). Au-delà de 37 SA, les recommandations sont de déclencher le travail dans les 12 à 48 heures. L'ouverture de la poche des eaux expose, dans 1 à 3% des cas, également au risque d'hématome rétro placentaire (HRP), en particulier avant 34 SA (Ananth et al. 2004; Markhus et al. 2011).

Physiopathologie

Le principal mécanisme physiopathologique à l'origine du travail prématuré consécutif à une MAP ou à une RPMAT est inflammatoire. La chorioamniotite est une inflammation du chorion et de l'amnios, les membranes qui entourent le fœtus. La RPMAT est plus fréquemment associée à une chorioamniotite ou à un sepsis (Park et al. 2015; Lorthe et al. 2018; Jacobsson and Hagberg 2004; Shatrov et al. 2010; Furman et al. 2000), mais le travail prématuré consécutif à une MAP peut également survenir dans un contexte de chorioamniotite. Les hypothèses pour expliquer la mise en travail spontanée consécutif à une MAP mettent en cause une inflammation des tissus utérins avec infiltrat lymphocytaire (Sivarajasingam, Imami, and Johnson 2016). La réaction inflammatoire impliquant des cyclo oxygénases (responsables du stress oxydatif) entraînerait une diminution fonctionnelle de la progestérone par inhibition de ses récepteurs et de son activité de transcription. Au-delà d'un certain seuil, cette baisse d'activité de la progestérone augmenterait l'expression des récepteurs à l'ocytocine, et induirait des modifications de la matrice extra cellulaire cervicale sous l'effet des cyclo oxygénases (Talati, Hackney, and Mesiano 2017). La réponse à l'ocytocine naturelle entraînée par cette susceptibilité accrue des tissus peut alors induire une boucle de retro contrôle positif, en favorisant la production de cyclo oxygénases jusqu'à l'entrée en travail (Blanks and Thornton 2003).

Le stress oxydatif et l'inflammation sont aussi les mécanismes qui peuvent conduire à la RPMAT. En effet, des données récentes fournissent des preuves moléculaires du vieillissement des membranes fœtales en réponse au stress oxydatif (physiologiquement à terme et pathologiquement avant terme) qui serait responsable de la destruction cellulaire (par apoptose). Cette destruction cellulaire par apoptose produit une inflammation stérile, est elle-même responsable de l'activation des voies oxydatives, entraînant une boucle de réactions pouvant entraîner la rupture prématurée des membranes. De plus, la destruction cellulaire

pourrait être responsables de zones de fragilisation ou de micro-ruptures des membranes qui pourraient favoriser l'ascension de germes de la filière génitale et ainsi accroître l'inflammation (Menon and Richardson 2017). Même si l'inflammation est le mécanisme commun au travail prématuré consécutif à une MAP et à la RPMAT, la rupture de la poche des eaux occasionne, en comparaison au travail à membranes intactes, des risques surajoutés d'hypoxie aiguë en favorisant la survenue de décollements placentaires ou d'hématome retro placentaires (HRP) (Ananth et al. 2004; Markhus et al. 2011), ou en permettant la compression mécanique du cordon par le fœtus (procidence du cordon) (Ekin et al. 2014). La RPMAT est également associée à plus de chorioamniotite et de sepsis néonataux que le travail consécutif à une MAP (Park et al. 2015; Lorthe et al. 2018; Jacobsson and Hagberg 2004; Shatrov et al. 2010; Furman et al. 2000).

La mise en jeu des mécanismes inflammatoires au niveau utérin pourrait avoir des conséquences fœtales, car les voies de signalisation de l'inflammation sont les mêmes au niveau du poumon et du cerveau fœtal. L'inflammation associée au travail prématuré consécutif à une MAP et à la RPMAT pourraient entraîner un sur risque de paralysie cérébrale. Des hypothèses physiopathologiques suggèrent en effet que les lésions de la substance blanche seraient favorisées par l'augmentation de la concentration des médiateurs biochimiques de l'inflammation (IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α) dans le liquide amniotique, le sang, le liquide céphalo-rachidien et le tissu cérébral, dès la vie intra-utérine (Baud O 2007). L'inflammation a pour conséquence une altération des tissus de soutien des neurones constituant la substance blanche, et pourrait ainsi être responsables des lésions observées. Ces hypothèses ont été confirmées par de nombreux modèles animaux (Galinsky et al. 2018; Dean et al. 2015).

III b. Pathologies vasculaires gravidiques

On désigne par pathologies vasculaires gravidiques toutes les pathologies spécifiques à la grossesse en lien avec une insuffisance placentaire chronique. Elles comprennent l'hypertension gravidique, la pré-éclampsie, le HELLP syndrome (Hémolysis Elevated liver Enzyme & Low Platelets) l'éclampsie et certains retards de croissance intra utérin.

Le seul traitement étiologique des pathologies vasculaires est la délivrance du placenta, c'est à dire l'accouchement. Tous les autres traitements disponibles n'ont pour but que de réduire les symptômes maternels pour retarder la naissance afin de limiter les conséquences pédiatriques de la prématurité. La naissance prématurée peut être provoquée lors de la survenue d'une complication sévère (maternelle ou fœtale) de la pathologie vasculaire ne permettant pas de poursuivre la grossesse, ou lorsque les risques liés à la prématurité au terme atteint ne justifient plus d'exposer la mère et le fœtus au risque de survenue d'une complication. L'âge gestationnel d'accouchement en l'absence de complication ne fait pas l'objet d'un consensus, et peut varier de 32 SA dans les formes les plus sévères à 36/37 SA dans les formes modérées de pré-éclampsie (Chauhan et al. 2009; 'Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107>' ; Mounier-Vehier et al. 2016).

Pré-éclampsie

La pré-éclampsie est une pathologie vasculaire spécifique de la grossesse (micro-angiopathie). Sa définition est consensuelle et associe une hypertension artérielle maternelle à une protéinurie supérieure à 0,3g par 24h (Mounier-Vehier et al. 2016; 'ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy' 2019; 'Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet].

<https://www.nice.org.uk/guidance/cg107>). Par définition, elle survient après la 20^{ème} semaine d'aménorrhée. L'association d'une hypertension avec une protéinurie diagnostiquée avant la 20^{ème} semaine d'aménorrhée est considérée comme une maladie pré existante à la grossesse. La pré-éclampsie peut se compliquer pour la mère d'une insuffisance hépatique, d'une insuffisance rénale ou de crises convulsives (alors appelée éclampsie). Ces complications peuvent aboutir au décès maternel en l'absence de prise en charge.

Le retard de croissance intra utérin

Le RCIU est généralement suspecté devant une estimation pondérale échographique inférieure au 10^e percentile de courbes de croissance de référence (Vayssiere et al. 2015). Plusieurs critères vont être utilisés pour porter le diagnostic d'anomalie de la croissance fœtale qui est attribuée à insuffisance placentaire chronique, versant fœtal des pathologies vasculaires gravidiques. Les critères utilisés sont la sévérité du faible poids estimé (par exemple inférieur au 3^{ème} ou au 1^{er} percentile), les anomalies de la vitesse de croissance (nécessité de disposer d'au moins deux estimations de poids fœtal à 10 jours d'intervalle), les anomalies des flux vasculaires placentaires et fœtaux et en cas de symptomatologie clinique maternelle évocatrice d'une pathologie vasculaire gravidique. Le RCIU peut être présent sans symptomatologie maternelle de pathologie vasculaire gravidique. L'existence d'un risque de mort fœtale in utero impose la surveillance échographique régulière de la croissance, des Doppler fœtaux et de la clinique maternelle. En cas de suspicion de RCIU, il est donc mis en place une surveillance materno-fœtale, avec l'objectif de réaliser une naissance prématurée si les risques liés à la prématurité étaient jugés acceptables au regard du risque de mortalité in utero. La décision de naissance prématurée est parfois décidée devant l'apparition d'anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF) faisant craindre une mort

foétale imminente ou lors d'un diagnostic d'arrêt de croissance sur des examens échographiques répétés.

Le diagnostic différentiel du RCIU est le foetus Petit pour l'Age Gestationnel ou PAG (équivalent français de *Small for Gestational Age* ou SGA), qui est défini par un poids (estimation pondérale *in utero* ou poids de naissance) inférieur au 10e percentile isolé mais avec une croissance conservée et sans pathologie associée et sans anomalies des flux vasculaires placentaires et fœtaux. La confirmation de PAG ne pourra être confirmée qu'à la naissance.

L'âge gestationnel de naissance en cas de pré-éclampsie ou de RCIU est le plus souvent décidé par l'équipe médicale. La naissance prématurée est décidée lorsque le risque de complication maternelle ou de mort fœtale *in utero* est jugé supérieur au bénéfice de la prolongation de la grossesse en termes de morbi-mortalité périnatale. Le terme de naissance est donc, contrairement aux cas des patientes qui entrent en travail spontanément, soumis à la subjectivité des soignants. Certains essais randomisés ont ainsi choisi comme critère d'inclusion des grossesses compliquées par une pré-éclampsie ou un RCIU pour lesquelles le bénéfice de la décision de naissance était « incertain », l'intervention randomisée étant la naissance immédiate versus la prolongation de la grossesse. Cette incertitude est due au caractère subjectif du risque en cas de poursuite de la grossesse dans certaines situations (GRIT study Group, 2003).

Physiopathologie

L'insuffisance placentaire est la conséquence d'un défaut d'invasion trophoblastique des tissus utérins maternels (myomètre et artère spiralées de l'utérus) qui survient normalement au premier trimestre. Cette invasion trophoblastique conditionne par la suite la qualité des échanges entre la mère et le fœtus via le placenta.

Sur le plan maternel, cette dysfonction placentaire est responsable de pathologies vasculaires gravidiques. Ces pathologies couvrent un large spectre d'expression clinique, avec par ordre croissant de gravité, l'hypertension gravidique, la pré éclampsie, le HELLP syndrome et l'éclampsie. Sur le plan fœtal, la dysfonction placentaire est responsable d'un retard de croissance qui résulte d'un défaut d'apport en oxygène et en nutriments.

Les manifestations cliniques maternelles sont dues à la libération dans la circulation maternelle de produits de dégradation d'origine trophoblastique (notamment des facteurs angiogéniques, VEGF et PlGF). Ces facteurs angiogéniques sont responsables d'une altération des vaisseaux sanguins de petit calibre (micro-angiopathie) retrouvée chez les femmes, avec en particulier les symptômes d'hypertension artérielle et d'insuffisance rénale et hépatique (Lecarpentier et al. 2016).

Sur le plan fœtal, les carences d'apports et notamment en oxygène sont responsables du défaut de croissance. Ces carences, et en particulier une des conséquences l'hypoxie cérébrale, pourraient expliquer le retard neuro-développemental chez le nouveau-né après un RCIU. De plus, la souffrance cellulaire due à ces carences aboutirait à la libération de médiateurs inflammatoires au niveau du tissu de soutien neuronal. L'inflammation est considérée comme un mécanisme clé dans plusieurs troubles neurodégénératifs et des études préliminaires suggèrent qu'elle pourrait également contribuer au développement cérébral anormal chez le nouveau-né RCIU (Wixey et al. 2019). Enfin, les médiateurs biochimiques (facteur angiogéniques, endogline, facteurs de croissance) liés à l'insuffisance placentaire et libérés dans le sang maternel contribueraient à la restriction de la croissance fœtale par action directe sur la croissance des tissus fœtaux (Bose et al. 2009). Il est également possible que des altérations épigénétiques induites par ces médiateurs contribuent à la survenue de pathologies pédiatriques, en particulier respiratoire (Kalikkot Thekkeveedu, Guaman, and Shivanna 2017).

III c. Autres causes responsables de naissances prématurées

L'hématome rétro placentaire

L'Hématome Rétro Placentaire (HRP) est une pathologie aiguë grave de la grossesse. Il s'agit d'un saignement entre le placenta et l'utérus induisant un décollement partiel important du placenta. Ses conséquences sont une diminution des apports en oxygène au fœtus pouvant aboutir au décès fœtal dans un délai rapide (quelques minutes à quelques heures selon le volume) en l'absence de prise en charge obstétricale. Même s'il existe un risque maternel du fait de l'hémorragie, c'est avant tout une complication fœtale majeure pour laquelle une naissance doit intervenir extrêmement rapidement, le plus souvent par césarienne ; et ce quel que soit le terme si l'enfant est considéré comme viable. La survenue de l'HRP peut être spontanée, hors de tout contexte de grossesse pathologique, mais est favorisée par l'existence d'une pathologie vasculaire gravidique, d'une RPMAT ou d'une MAP et par la prise de certains toxiques.

Les causes rares de prématurité

Certaines pathologies obstétricales rares peuvent être responsables d'accouchement prématuré par décision médicale. Certaines d'entre elles sont associées à une morbi-mortalité maternelle importante (comme c'est le cas de la stéatose hépatique aiguë gravidique). Certaines pathologies fréquentes sont généralement peu sévères et associées à un faible nombre d'accouchements prématurés (diabète gestationnel, cholestase gravidique). Chacune d'entre elles relève d'un processus physiopathologique distinct et elles ne peuvent être regroupées dans un ensemble homogène.

Les pathologies maternelles non obstétricales

Certaines pathologies maternelles non obstétricales (oncologique, traumatologique, digestive, infectieuse, psychiatrique...) le plus souvent préexistantes à la grossesse peuvent être des causes de prématurité, qui est alors provoquée, soit pour permettre un traitement qui aurait une toxicité fœtale (chimiothérapie), soit parce que la grossesse est connue pour aggraver la pathologie (comme certains cancers).

Nous avons fait le choix d'appeler « cause de la naissance prématurée » la pathologie qui a entraîné, directement ou par l'intermédiaire d'une décision médicale, une naissance prématurée. Nous avons vu que cette pathologie peut être directement responsable de l'accouchement prématuré ou avoir fait décider d'une naissance prématurée pour éviter la survenue d'une complication liée à l'histoire naturelle de la pathologie.

IV Typologie des accouchements prématurés

La prématurité répond donc à une définition temporelle mais ne constitue pas une entité nosologique homogène. De plus, l'âge gestationnel de naissance d'une partie importante des naissances prématurées est conditionné par les décisions médicales. Ainsi plusieurs manières de classer les accouchements prématurés ont été proposées, répondant à différents objectifs mais également à la nature des données disponibles pour les classer.

IV a. Classification distinguant la prématurité spontanée et médicalement provoquée

L'une des classifications qui a été la plus utilisée est celle qui différencie la prématurité spontanée de celle médicalement provoquée (Barros and Velez Mdel 2006; Ananth and Vintzileos 2006; Chen, Feresu, and Barsoom 2009; Frey and Klebanoff 2016; Goldenberg et al. 2008; Ravelli et al. 2014; Romero, Dey, and Fisher 2014). Elle permet de distinguer ainsi les naissances prématurées après la mise en travail de la patiente de celles chez qui l'accouchement a été provoqué à un moment donné par l'équipe médicale.

L'utilisation de cette classification revient à distinguer d'une part les accouchements survenant après un travail prématuré (consécutif à une MAP ou à une RPMAT) de tous les autres. Cette classification a l'avantage d'être facilement réalisable à partir de données rétrospectives sans accès aux dossiers : le seul critère classant est la mise en travail spontanée.

Si un déclenchement ou une césarienne avant travail a été réalisé, l'accouchement est classé comme provoqué. L'objectif principal de cette classification est de pouvoir comparer ou surveiller l'évolution des pratiques selon ce critère de classification simple et reproductible.

Cependant, si les causes d'accouchement prématuré sont essentiellement associées à ce contexte de naissance préférentiel (spontané ou provoqué), elles peuvent se rencontrer dans les deux groupes :

Le groupe des accouchements spontané regroupe toutes les femmes entrées en travail dans un contexte inflammatoire, avec ou sans RPMAT. Mais il est admis qu'en cas d'insuffisance placentaire et en particulier en cas de RCIU le taux d'accouchement prématuré spontané est augmenté (Partap, Sovio, and Smith 2016). L'une des hypothèses serait que l'hypoxie chronique entraîne une inflammation placentaire, qui pourrait être responsable de mise en travail spontané. Une autre hypothèse serait que l'augmentation de la production de cortisol fœtal et de corticoréline (corticotropin releasing hormone) soit associée à un déclenchement de la parturition (Power and Schulkin 2006).

Le groupe des accouchements provoqués réunit de façon préférentielle les pathologies vasculaires gravidiques mais peut inclure également des femmes prises en charge pour une menace d'accouchement prématuré ou une RPMAT qui bénéficient d'une césarienne avant travail ou d'un déclenchement. En effet la survenue de saignement, d'anomalies du rythme cardiaque fœtal, ou d'une chorioamniotite peut justifier la réalisation d'une césarienne sans attendre le travail spontané. Ainsi cette dichotomie spontané/provoqué entraîne la présence dans les deux groupes des causes fréquentes d'accouchement prématuré que sont le travail prématuré consécutif à une MAP, la RPMAT et les pathologies vasculaires gravidiques.

De plus, si le groupe de prématurité provoquée est dans une en grande majorité composé des naissances causées par une pathologie vasculaire gravidique, il comprend également de nombreuses autres pathologies qui ont amené l'équipe à déclencher ou à césariser une femme avant 37 SA (Barros and Velez Mdel 2006; McElrath, Hecht, Dammann, Bogges, Onderdonk, Markenson, Harper, Delpapa, Allred, Leviton, et al. 2008; Ananth and Vintzileos 2006). Cette classification rassemble ainsi dans la catégorie « provoqué » des causes très hétérogènes (infectieuses, vasculaires, cancer maternels...) du point de vue des mécanismes physiopathologiques. Une hypothèse est que ces mécanismes aient des conséquences différentes sur le pronostic de l'enfant.

Le regroupement de causes hétérogènes dans les deux groupes spontané/provoqué présente donc une limite méthodologique pour analyser le pronostic en lien avec la cause définie par des groupes homogènes de physiopathologie. Il ne permet pas non plus d'étudier les facteurs pronostiques spécifiques d'une cause, ni d'étudier l'éventuelle différence d'effet de certains facteurs en fonction de la cause.

Certains auteurs classent parfois à part les indications maternelles non obstétricales telles qu'une défaillance d'organe ou un cancer maternel (Villar et al. 2012). D'autres équipes considèrent les indications fœtales (RCIU, anomalie de la quantité de liquide ou des Doppler fœtaux) comme une classe à part entière (Bose et al. 2009).

IV b. Classification de la Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth (GAPPS) : une classification basée sur le phénotype

La Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth est une association à but non lucratif indépendante fondée en 2006 et basée aux USA. Elle réunit des chercheurs internationaux en périnatalité, a mis en place divers projets ciblant la prématurité. En 2012, la GAPPS a publié une série de trois papiers discutant de la classification des accouchements prématurés (Villar et al. 2012; Kramer et al. 2012; Goldenberg et al. 2012). Leur objectif était de proposer une classification prenant en compte toutes les composantes des naissances prématurées (travail, rupture de la poche des eaux, contexte vasculaire anomalie fœtale ou placentaire, saignements etc.) afin de permettre des analyses des facteurs de risques, des facteurs pronostiques, des bénéfices tirés des interventions médicales.

Une analogie avec la mort prématurée de l'adulte est proposée pour justifier la prise en compte de la grande variété des situations médicales responsables d'accouchements prématurés « *La naissance prématurée est une entité inhabituelle car elle est définie par le temps et non par un phénotype clinique distinctif. Considérons l'analogie hypothétique de la*

mort prématurée. Les décès prématurés (c'est-à-dire les décès survenant à un âge plus précoce que prévu, par exemple environ 65 ans) sont principalement dus à des cancers, à des coronaropathies, à des blessures non intentionnelles et à des suicides. Imaginez la recherche étiologique basée sur une telle entité. Les facteurs de risque diffèrent considérablement pour le cancer, les maladies coronariennes, les blessures non intentionnelles et le suicide. Une étude (...) des mécanismes physiologiques / biochimiques conduisant au décès prématuré serait sans signification et ininterprétable sans référence à l'étiologie. ».

Le groupe propose une classification fondée sur ce que les auteurs appellent le « phénotype » et non la cause. Le phénotype est alors l'ensemble des symptômes et signes cliniques relevés par les soignants, comme présenté dans la figure 3.

La classification proposée *in fine* a l'avantage de prendre en compte et de distinguer de nombreuses pathologies, y compris les plus rares. Cependant la précision de cette classification, grâce aux nombreux critères utilisés, a pour conséquences d'obtenir de très nombreux groupes et de limiter la puissance des analyses du pronostic des enfants. Une étude internationale en population a essayé d'utiliser cette classification pour classer les naissances prématurées. Les résultats laissent apparaître l'impossibilité pratique d'utilisation de cette classification à des fins d'analyse pronostique. Après avoir identifié les critères de la GAPPS pour chaque naissance, les auteurs ont dû regrouper les différentes naissances en 12 groupes « phénotypiques » du fait de la dispersion des effectifs. Cependant les naissances réunies au sein de la plupart des groupes ne sont pas homogènes d'un point de vue physiopathologique (Figure 4) (Barros et al. 2015).

De plus, cette classification a l'inconvénient de s'appuyer sur des données qui ne peuvent être acquises qu'après la naissance (histologie du placenta, prélèvements néonataux) et ainsi de ne pas pouvoir être utilisée en anténatal pour évaluer un pronostic, comme par exemple dans l'étude du pronostic de l'enfant à naître (Barros et al. 2015).

Figure 3 : classification phénotypique des accouchements prématurés de la GAPPs (Villar et al. 2012)

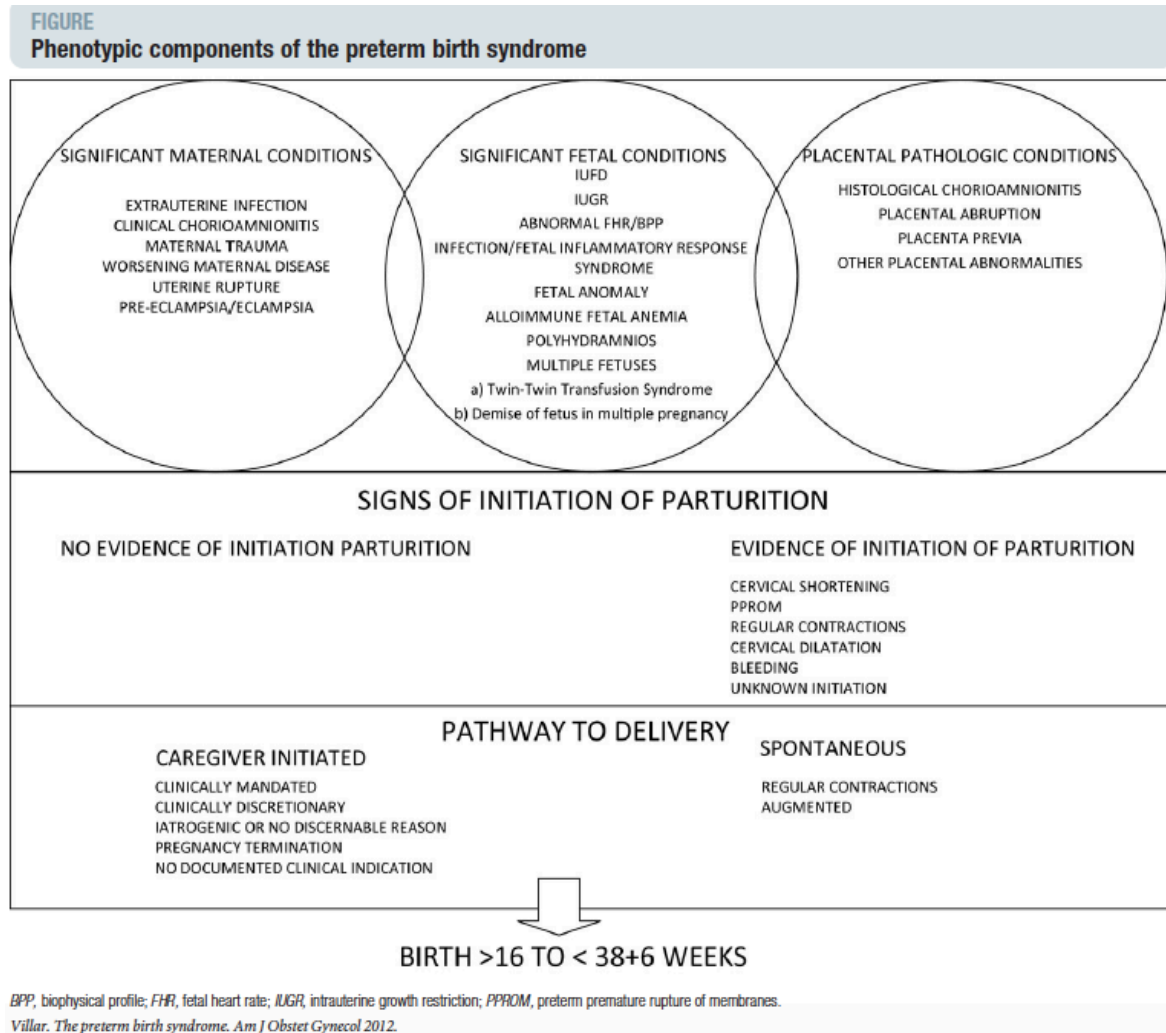


Figure 4 : Classification d'accouchements prématurés à partir du travail de la GAPPS (Barros et al. 2015)

Table 2. Distribution of the 12 Clusters of Preterm Births According to Main Individual Maternal, Fetal, or Placental Conditions

Cluster	No. (%)	Main Condition (%)	Most Frequent Associated Conditions (%)
1	1747 (30.0)	None	None
2	689 (11.8)	Pre-eclampsia (100)	Third-trimester bleeding and pre-eclampsia (72.6), extrauterine infection (28.6), and suspected IUGR (24.4)
3	607 (10.4)	Multiple births (100)	Extrauterine infection (21.9) and suspected IUGR (21.3)
4	450 (7.7)	Extrauterine infection (100)	Mid-pregnancy bleeding (20.4), chorioamnionitis (12.7), and severe maternal conditions (12.7)
5	443 (7.6)	Chorioamnionitis (100)	Multiple births (25.1), perinatal sepsis (14.7), and suspected IUGR (9.7)
6	362 (6.2)	Mid-/late-pregnancy bleeding (100)	Chorioamnionitis (21.8), perinatal sepsis (16.0), and multiple births (14.9)
7	337 (5.8)	Suspected IUGR (100)	Fetal distress (18.4), severe maternal conditions (18.4), and mid-/late-pregnancy bleeding (7.7)
8	319 (5.5)	Perinatal sepsis (68.0)	Congenital anomalies (41.4), multiple births (30.1), and fetal anemia (23.8)
9	280 (4.8)	Early bleeding (100)	Multiple births (27.9), extrauterine infection (25.0), and mid-/late-pregnancy bleeding (22.5)
10	213 (3.7)	Antepartum stillbirth (100)	Severe maternal condition (23.9), extrauterine infection (13.6), and mid-/late-pregnancy bleeding (13.1)
11	200 (3.4)	Fetal distress (100)	Severe maternal conditions (7.5), congenital anomalies (6.5), and chorioamnionitis (4.5)
12	181 (3.1)	Severe maternal conditions (100)	Multiple births (28.7), chorioamnionitis (24.3), and congenital anomalies (8.3)
All	5828 (100)		

IV c. Classification distinguant les causes vasculaires des causes inflammatoires

Une autre classification utilisée dans la littérature, oppose les causes vasculaires et inflammatoires (Beaino, Khoshnood, Kaminski, Pierrat, Marret, Matis, Ledesert, et al. 2010). Elle a comme avantage de pouvoir être réalisable avec relativement peu d'information. Par rapport à la dichotomie spontané versus provoqué, cette classification à l'avantage de ne pas séparer les prématurés nés dans un contexte de travail prématuré consécutif à une MAP ou de

RPMAT en fonction de l'entrée ou non en travail (Beaino, Khoshnood, Kaminski, Pierrat, Marret, Matis, Ledésert, et al. 2010; McElrath, Hecht, Dammann, Bogges, Onderdonk, Markenson, Harper, Delpapa, Allred, and Leviton 2008). Cette classification se rapproche de notre objectif puisqu'elle s'appuie sur la physiopathologie à l'origine des causes. Elle présente cependant des limites qui ne permettent pas de tester notre hypothèse. En effet le groupe « inflammatoire » englobe toutes les RPMAT et les femmes en travail prématuré à membranes intactes. Même si ces deux causes relèvent du même mécanisme physiopathologique (l'inflammation), le risque lié spécifiquement à la RPMAT ne peut être analysé. La RPMAT est associée à une augmentation de la fréquence des chorioamniotites, des sepsis (Park et al. 2015; Lorthe et al. 2017; Shatrov et al. 2010; Furman et al. 2000) et des hypoxies aiguës secondaires à un HRP (Ananth et al. 2004; Markhus et al. 2011) ou une procidence du cordon (Ekin et al. 2014)) en comparaison au travail prématuré consécutif à une MAP.

De la même façon, le groupe vasculaire est hétérogène car il regroupe toutes les formes d'expression clinique des pathologies vasculaires gravidiques (maternelles seules, fœtales seules (RCIU isolés) et « mixtes » maternelles et fœtales). Les mécanismes physiopathologiques favorisant l'une ou l'autre de ces présentations cliniques ne sont pas connus. Cette classification ne permet pas de différencier le pronostic de ces différents groupes.

IV d. Classification par causes fondée sur les mécanismes physiopathologiques

Ainsi, il existe plusieurs causes d'accouchement prématuré, reliées à différents processus physiopathologiques. Par exemple, le rôle des médiateurs de l'inflammation et des facteurs angiogéniques évoqués dans le chapitre III de cette thèse supporte l'hypothèse d'un effet direct de la physiopathologie des causes d'accouchement prématuré sur le devenir du

nouveau-né. Afin d'évaluer la cause comme facteur pronostique du devenir des nouveaux nés prématurés, il est donc nécessaire de réaliser des groupes de causes homogènes d'un point de vue physiopathologique et si possible exclusifs, faisant en sorte qu'une cause ne peut appartenir à deux groupes différents.

La cause est définie comme la pathologie qui a entraîné la naissance prématurée, que ce soit spontanément ou par décision médicale. Si plusieurs pathologies sont diagnostiquées pour une patiente, c'est celle qui est le plus directement en lien avec la naissance qui est « LA » cause.

L'attribution d'une cause de naissance serait plus pertinente si la question était posée directement à l'obstétricien au moment de l'accouchement. En effet, on sait pour chaque femme qui accouche prématurément dans quelles circonstances elle est entrée en travail spontanément, et si non pourquoi l'accouchement a été provoqué.

Pour le groupe des naissances prématurées spontanées, les femmes se mettent en travail, et l'attribution d'une cause nécessite de savoir si le travail prématuré a débuté à membranes intactes, ou si au contraire cette naissance prématurée a été précédée d'une RPMAT ou d'un hématome retro placentaire.

Pour le groupe des naissances prématurées provoquées, la décision d'accouchement est généralement due à une complication maternelle ou fœtale (anomalie du RCF, insuffisance d'organe, arrêt de croissance) survenant chez une patiente présentant une ou plusieurs pathologies. L'attribution de la cause nécessite une connaissance précise des pathologies de la patiente et pas seulement celui de la complication qui a amené à prendre la décision finale.

Afin de créer des groupes homogènes d'un point de vue des mécanismes physiopathologiques, il faut donc utiliser une classification qui prend en compte les pathologies diagnostiquées avant l'accouchement, et désigner comme cause celle qui a induit et donc précédé la complication menant à l'accouchement spontané ou à la décision d'accouchement provoqué. Le travail prématuré et les anomalies du RCF sont alors traités

comme une complication des menaces d'accouchement prématuré et des RPMAT, sans préjuger du rôle pronostique de chacune de ces complications. L'un des intérêts de cette classification serait de pouvoir évaluer le rôle pronostique de chacun de ces facteurs dans un contexte homogène d'un point de vue physiopathologique.

Seules des études prospectives et dans une moindre mesure des études rétrospectives avec une consultation de chaque dossier peuvent permettre de réaliser une classification par causes.

V Objectif de la thèse

L'hypothèse est que les causes d'accouchement prématuré, en raison de mécanismes physiopathologiques différents, sont associées au pronostic des nouveaux nés. Une classification pertinente par cause permettrait également d'étudier des facteurs pronostiques spécifiques d'un groupe de causes. La vérification de cette hypothèse permettrait une meilleure compréhension des déterminants du pronostic des enfants nés prématurés, et pourrait permettre d'adapter l'information faite aux familles en situation à risque de prématurité.

L'objectif général de ce travail doctoral est d'étudier les déterminants du pronostic de l'enfant prématuré en fonction de la cause de l'accouchement prématuré à partir de la cohorte EPIPAGE 2.

Une première partie de ce travail de thèse consiste à proposer une classification des causes d'accouchement prématuré d'un point de vue physiopathologique. La deuxième partie de ce travail a pour objectif d'étudier la relation entre la cause de l'accouchement prématuré et la mortalité des nouveaux nés grands prématurés. La mortalité a été choisie comme critère de jugement principal en raison de l'hypothèse d'un impact sur la santé de la cause de l'accouchement prématuré.

Enfin, la troisième partie de ce travail consiste à analyser le rôle pronostique d'un facteur spécifique d'un groupe homogène d'un point de vue physiopathologique. Le Doppler ombilical est un facteur anténatal dont l'utilisation a été montrée comme associée à une diminution de la mortalité périnatale seulement en cas de pathologie vasculaire gravidique et qui n'est réalisé que dans cette situation. Il s'agit d'une mesure qui utilise les vitesses des flux sanguins fœtaux en systole et en diastole dans l'artère ombilicale. Le flux diastolique ombilical est le reflet de la résistance placentaire. Dans le cas des pathologies vasculaires gravidiques, les résistances placentaires augmentent et on observe alors une diminution

anormale du flux diastolique ombilical. La question se pose de savoir si des valeurs pathologiques du Doppler ombilical sont associées à un mauvais devenir neurologique à plus long terme chez les prématurés.

VI Source de données : cohorte EPIPAGE2

En Europe, plusieurs études de cohortes prospectives sur la grande prématurité ont été menées en population : au Royaume-Uni (Costeloe et al. 2000)(EPICure, 1995), en Belgique (Vanhaesebrouck et al. 2004)(EPIBEL, 1999- 2000) ou en Suède (EXPRESS Group 2009)(Express 2004-2007). Avant Epipage 2, la seule étude Française de cette envergure datait de 1997 (Larroque et al. 2004)(Epipage). L'évaluation du devenir des prématurés requiert la mise en place de ces enquêtes de grande taille avec un suivi des enfants à long terme. La problématique de la cause d'accouchement requiert tout particulièrement ce type de données. En effet, l'analyse rétrospective de données informatisées sans retour au dossier ne permet pas, dans la plupart des cas, d'établir la cause selon une classification en classes exclusives comme celle proposée ici.

Cette thèse s'appuie sur les données de la 2e étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels (EPIPAGE 2).

L'étude Epipage 2 a pour promoteur l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). La mise en place de cette étude et son traitement informatique ont reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile-de-France 3 le 18 mars 2011 (référence SC-2873) et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL n ° 911009) le 24 mars 2011 et par le Comité consultatif du traitement des données relatives à la santé des personnes à des fins de recherche (référence 10.626).

L'étude Epipage 2 est une étude dénommée en « soins courants ». A ce titre, une note d'information expliquant l'objet de l'étude et son déroulement a été remise aux familles. Si les familles n'ont pas exprimé de refus, elles ont été incluses dans l'étude.

Le projet Epipage 2 a été financé grâce au soutien de l'Institut de Recherche en Santé Publique / Institut Thématique Santé Publique et de ses partenaires financeurs (Ministère de la

santé et des sports, Ministère délégué à la recherche, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Institut National du Cancer et Caisse Nationale de solidarité pour l'Autonomie) et du programme EQUIPEX des investissements d'avenir (appel d'offres coordonné par l'Agence Nationale de la Recherche).

VI a. Objectifs de l'étude EPIPAGE 2

La mise en place de la cohorte EPIPAGE 2 cherchait à répondre aux objectifs suivants :

1. Décrire le devenir à court et à long terme des enfants prématurés et de leurs familles,
2. Évaluer les effets de l'organisation des soins et des pratiques médicales sur la santé et le développement des enfants prématurés,
3. Améliorer les connaissances sur les causes et les conséquences de la prématurité,
4. Définir les besoins spécifiques de prise en charge pendant l'enfance,
5. Appréhender les questions éthiques posées par la prise en charge des enfants extrêmement prématurés au moment de la naissance et dans les services de réanimation néonatale.

VI b. Population

En 2011, toutes les naissances (enfants vivants ou mort-nés) et les interruptions médicales de grossesse survenues entre 22+0 et 33+6 semaines d'aménorrhées dans les régions participant à l'étude ont été incluses en cas de non-opposition des parents.

La durée de recrutement était différente selon l'âge gestationnel de naissance : 8 mois pour les naissances entre 22 et 26 SA, 6 mois pour les naissances de 27 à 31 SA et 5 semaines pour les naissances entre 32 et 34 SA. Cela afin de surreprésenter les naissances extrêmes prématurées dans la cohorte du fait de leur incidence faible.

Au total 8400 naissances étaient éligibles et 7 804 (93%) des familles ont accepté d'être incluses dans l'étude (Ancel et al. 2015).

Les informations ont été collectées dans la maternité de naissance et dans les centres qui ont pris en charge l'enfant avant sa sortie à domicile (service de néonatalogie, de chirurgie, de cardiologie pédiatrique ...). Les données collectées en maternité ont été celles recueillies habituellement par les équipes médicales en charge de ces patientes et qui sont renseignées dans leur dossier médical. Une attention particulière a été apportée aux facteurs sociaux (milieu social, environnement de vie des femmes), aux antécédents médicaux maternels (pathologies vasculaires et métaboliques) et familiaux, aux antécédents d'issues défavorables de la grossesse, aux pathologies en cause dans la survenue de l'accouchement et au recours à l'AMP. Les pratiques médicales, en particulier la prise en charge respiratoire (ventilatoire et médicamenteuse), ainsi que les données concernant la nutrition, les soins de développement, le recours à l'imagerie cérébrale. Le recueil concernait également les décisions prises concernant la réanimation, et les limitations et arrêts de soins.

VI c. Pondération pour la prise en compte de l'échantillonnage de la cohorte EPIPAGE2

La durée de recrutement était différente selon l'âge gestationnel de naissance. Le recrutement a été mis en place dans tous les établissements de 21 des 22 régions de France métropolitaine et des 4 régions d'outre-mer (Martinique, Réunion, Guadeloupe, Guyane). Pour obtenir des estimations représentatives de l'ensemble des naissances prématurées survenues entre 22 et 34 SA, il a été nécessaire de redresser l'échantillon en surreprésentant les enfants inclus pendant une durée plus courte. Chaque coefficient de pondération a été attribué selon le terme de naissance. Les enfants nés entre 22 et 26 SA ont été inclus pendant la durée la plus longue (35 semaines) et se sont vu attribuer un coefficient de pondération de 1, les enfants nés entre 27 et 31 SA ont été inclus pendant 26 semaines et se sont vu attribuer un coefficient de

pondération de $35/26=1,346$ et les enfants nés entre 32 et 34 SA ont été inclus 5 semaines et se sont vu attribuer un coefficient de pondération de $35/5=7$. Toutes les analyses descriptives et les mesures d'association des données d'Epipage 2 prennent en compte cette pondération, sauf si les modèles sont ajustés sur l'âge gestationnel de naissance (Skinner C 2012).

VI d. Suivi de l'étude EPIPAGE 2

Tous les enfants survivants étaient éligibles pour participer à des étapes de suivi avec questionnaire parental ou médical (à l'âge de 1, 2, 5, 8 et 12 ans) et examen clinique (à 5 et 8 ans). Les effectifs de suivi jusqu'à l'âge de 5 ans et 1/2 sont rapportés dans la figure 5.

La deuxième étape de suivi a eu lieu à deux ans d'âge corrigé. Deux questionnaires ont été adressés aux parents, un auto-questionnaire qui leur était destiné et un auto-questionnaire remis par les parents au médecin lors d'une consultation. Le recueil réalisé grâce à l'auto-questionnaire destiné aux parents portait principalement sur deux grands axes que sont la santé de l'enfant et les conditions de vie de la mère. Le recueil auprès du médecin portait sur quelques données médicales plus précises concernant son développement psychomoteur, sa vision, son audition, le diagnostic de pathologies et les traitements en cours. En cas de non-réponse des parents et si ceux-ci n'avaient pas exprimé de refus à la participation au suivi, le médecin qui assurait le suivi de l'enfant était contacté, comme prévu dans le protocole et dans la note d'information remise en période néonatale aux parents. Pour les enfants suivis dans un réseau de suivi, les médecins coordinateurs du réseau pouvaient être sollicités. Le questionnaire « médecin » leur était alors adressé directement. L'existence d'un déficit moteur était évalué selon l'échelle GMFCS et montré dans la figure 6.

Les familles des 4492 enfants ont accepté de participer à cette nouvelle étape de suivi. Au total, 87% des parents et 85% des médecins ont effectivement participé à ce recueil. Seules

les données initiales et celles du suivi à deux ans étaient disponibles au moment du travail de thèse.

Figure 5 : Flow chart

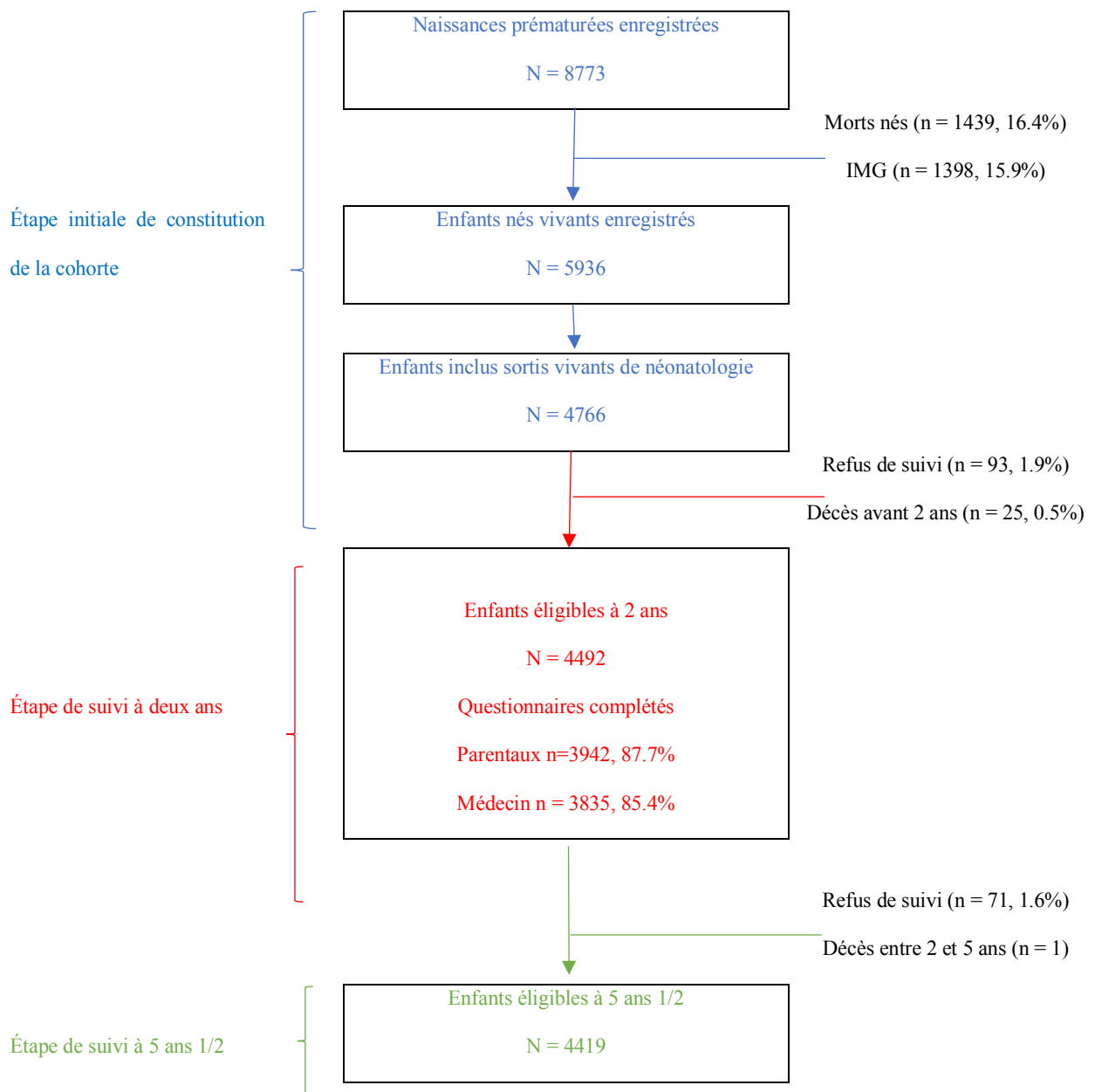
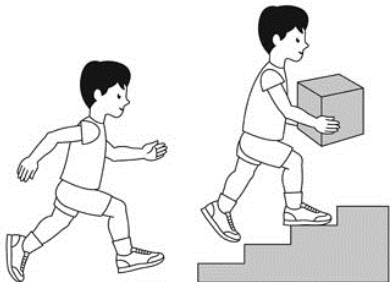
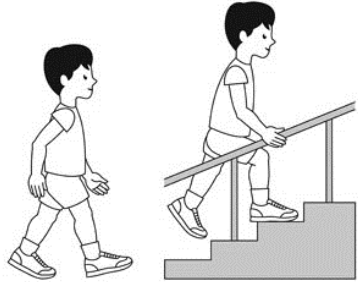
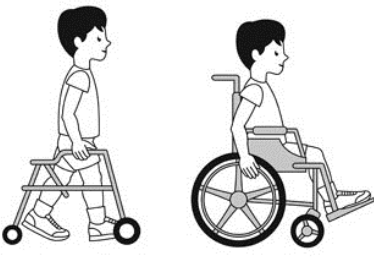
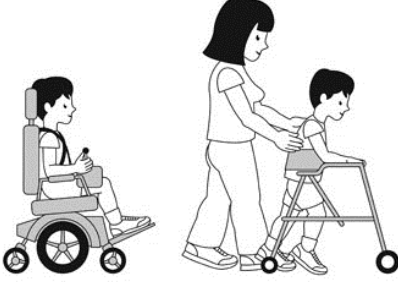



Figure 6 : Stades de sévérité de la paralysie cérébrale GMFCS (Palisano et al. 1997)

	<p>GMFCS Level I</p> <p>Children walk at home, school, outdoors and in the community. They can climb stairs without the use of a railing. Children perform gross motor skills such as running and jumping, but speed, balance and coordination are limited</p>
	<p>GMFCS Level II</p> <p>Children walk in most settings and climb stairs holding onto a railing. They may experience difficulty walking long distances and balancing on uneven terrain, inclines, in crowded areas or confined spaces. Children may walk with physical assistance, a hand-held mobility device or used wheeled mobility over long distances. Children have only minimal ability to perform gross motor skills such as running and jumping.</p>
	<p>GMFCS Level III</p> <p>Children walk using a hand-held mobility device in most indoor settings. They may climb stairs holding onto a railing with supervision or assistance. Children use wheeled mobility when traveling long distances and may self-propel for shorter distances.</p>
	<p>GMFCS Level IV</p> <p>Children use methods of mobility that require physical assistance or powered mobility in most settings. They may walk for short distances at home with physical assistance or use powered mobility or a body support walker when positioned. At school, outdoors and in the community children are transported in a manual wheelchair or use powered mobility.</p>
	<p>GMFCS Level V</p> <p>Children are transported in a manual wheelchair in all settings. Children are limited in their ability to maintain antigravity head and trunk postures and control leg and arm movements.</p>

GMFCS descriptors: Palisano et al. (1997) Dev Med Child Neurol 39:214-23
CanChild: www.canchild.ca

Illustrations copyright © Kerr Graham, Bill Reid and Adrienne Harvey,
The Royal Children's Hospital, Melbourne

VII Création d'une classification des causes d'accouchement prématuré.

VII a. Objectif et définition

L'objectif est d'établir une classification des causes d'accouchement prématurés homogène d'un point de vue physiopathologique à partir des données disponibles en anténatal, afin d'analyser le lien entre les causes et le devenir des nouveaux nés et de permettre l'analyse d'autres facteurs pronostiques spécifiques par groupe de causes.

Pour répondre à ces objectifs de recherche, la classification doit :

- Être composée de groupes mutuellement exclusifs afin de pouvoir comparer le pronostic d'une cause à une autre
- Être fondée sur les mécanismes physiopathologiques pour former des groupes homogènes de patients sur un plan physiopathologique.
- Être fondée sur les données accessibles au clinicien avant la naissance pour aider à l'évaluation anténatale du pronostic de l'enfant.
- Répondre à des définitions simples, consensuelles et reproductibles
- Assurer une faisabilité pratique de classification
- Assurer une puissance suffisante permettant de conduire des analyses avec des critères de jugement rares comme la mortalité ou le handicap sévère.

Définition de la cause

La cause est la pathologie qui a entraîné, directement ou par l'intermédiaire d'une complication, une naissance prématurée. Cette cause est donc définie indépendamment du caractère spontané ou non de la naissance.

Par exemple, les accouchements survenant en raison d'anomalies du RCF, ou d'un hématome retro placentaire au cours d'une pathologie identifiée comme une RPMAT ou une pathologie

vasculaire gravidique ont donc été intégrés au groupe RPMAT ou pathologie vasculaire gravidique. Les anomalies du RCF ou les HRP survenant au cours d'une grossesse sans pathologie diagnostiquée ont été classés à part.

VII b. Matériel et méthode

La population et les données utilisées sont celles de la cohorte Epipage 2, détaillée dans le chapitre précédent.

Critères d'inclusion et d'exclusion

La population incluse dans cette classification est celle des enfants issus de grossesse monofoetale, nés vivants, et ne présentant pas de malformation susceptible d'impacter le pronostic. Ont été exclus les causes rares d'accouchement prématurés ne pouvant être incluses dans un des groupes de cause ainsi que les observations pour lesquelles les informations renseignées ne permettaient pas d'établir la classification.

Grossesses monofoetales : Il a été décidé de n'inclure dans la classification que les grossesses monofoetales. Les grossesses multiples représentent pourtant près de 20% des naissances vivantes prématurées avant 34 SA. Cependant afin de conserver des groupes homogènes d'un point de vue physiopathologique, il aurait fallu créer plusieurs autres groupes de causes dédiés aux grossesses multiples. En effet les grossesses multiples posent plusieurs difficultés. Ainsi, il existe une pathologie obstétricale spécifique qui complique environ 10% des grossesses multiples monochoriales, le syndrome transfuseur transfusé. Il s'agit d'une pathologie associée à des naissances très prématurées dont le pronostic défavorable est connu et a été abondamment étudié. En cas de pathologie obstétricale touchant l'un seulement des deux fœtus, la cause de naissance pour le fœtus non atteint serait « pathologie du co-jumeau ». La cause « pathologie du co jumeau » aurait dû être créée mais il n'aurait pas été conforme à notre objectif ; en effet, les enfants dont le co-jumeau présentait un retard de croissance

auraient été regroupés, par exemple, dans le même groupe que ceux des enfants dont le co-jumeau présentait une rupture prématurée des membranes. Ce groupe pathologie du co-jumeau aurait alors réuni des enfants avec des causes d'accouchements du co-jumeau différentes. Enfin, les causes « classiques de travail prématuré ou de RCIU en cas de singleton ne répondent probablement pas aux mêmes mécanismes en cas de grossesse multiple. Ainsi, la distension mécanique de l'utérus est probablement un facteur majeur dans la survenue du travail prématuré en cas de grossesse multiple. L'origine des anomalies d'échanges placentaires en cas de grossesse multiple ne serait pas seulement expliquée par un défaut d'invasion placentaire. Créer des groupes supplémentaires de travail spontané ou de RCIU spécifiques des grossesses multiples aurait entraîné une augmentation du nombre de groupes de causes avec peu de cas dans chaque groupe, rendant difficiles les analyses.

Naissance d'un enfant vivant : il a été choisi de réaliser une classification des causes de la prématurité uniquement pour les accouchements qui ont conduit à la naissance d'un enfant vivant. L'objectif défini était d'évaluer l'impact des causes sur le pronostic post natal et pas celui d'étudier les facteurs pronostiques de l'ensemble de la santé périnatale.

La mortalité in utero présente une difficulté d'analyse, car seules certaines causes de naissances prématurées sont responsables d'une importante mortalité in utero.

La cause de l'accouchement a été définie comme la pathologie qui a entraîné la naissance, et ce concept ne peut être étendu à « la cause qui a entraîné la naissance ou la mort in utero ». En effet certaines pathologies (le travail prématuré, l'hématome retro placentaire, la rupture prématurée des membranes) peuvent survenir après le décès fœtal. Il est, dans de nombreux cas, impossible de déterminer si le décès est survenu avant ou du fait de la pathologie. La cause de naissance « travail spontané » par exemple, ne peut pas être retenue pour expliquer une mort in utero sans cause retrouvée, car le travail peut avoir entraîné le décès ou en être une conséquence. Par ailleurs, quand une mort fœtale in utero est constatée et que la patiente

ne se met pas en travail spontanément, le terme de naissance est décidé par l'équipe médicale et le caractère prématuré est dû à l'intervention médicale. Enfin, on estime que jusque dans 40 % des cas aucune pathologie n'est identifiée (Man et al. 2016).

Malformation sévère pouvant impacter le pronostic : Il a été choisi de ne pas prendre en compte les enfants avec des malformations sévères pouvant avoir un impact sur le pronostic. La liste des malformations codées a été rapportée dans un tableau. Trois experts (deux gynécologues, un pédiatre) ont réalisé en aveugle de l'issue une validation des malformations pouvant impacter le pronostic. Les avis concordants ont été exclus, les autres ont été discutés au sein du groupe d'experts jusqu'à l'obtention d'un consensus.

La classification a donc été réalisée pour toutes les naissances vivantes de singleton sans malformation sévère pouvant impacter le pronostic, inclus dans Epipage 2.

Méthode utilisée pour classer les cas

La cause de l'accouchement n'était pas définie dans le questionnaire Epipage 2. Il était donc nécessaire pour classer les cas de recouper plusieurs types d'informations recueillies dans le questionnaire.

Une première question demandait si la patiente était entrée en travail, avait été déclenchée ou césarisée avant travail. Cette question permettait de diagnostiquer une mise en travail spontanée, pour laquelle resterait à préciser s'il s'inscrivait dans un contexte de menace d'accouchement prématuré, de RPMAT, d'HRP ou d'une autre situation.

En cas d'accouchement provoqué médicalement, une série de questions précisait l'indication médicale permettant souvent d'identifier la cause (Annexe 1). Une autre section essentielle du questionnaire pour définir la cause a été celle de l'indication de césarienne (Annexe 2). Il existait pour les questions concernant les accouchements provoqués et les indications de césarienne une section ouverte au texte libre pour le professionnel de santé remplissant le questionnaire. Ce texte libre était prévu pour accueillir des cas « autres », non prévus dans le

listing, et a en pratique été rempli dans de nombreux cas pour préciser les contextes de la naissance.

La cause de l'accouchement prématuré a été définie à l'aide de 4 étapes suivantes:

1/utilisation du texte libre

Au cours du travail préparatoire, il a été constaté que les sections permettant du texte libre, censé permettre de préciser une indication ou d'apporter une indication ne figurant pas dans le listing, contenait de façon fréquente un bref texte résumant les circonstances de l'accouchement. L'ensemble de ces textes libres a donc été exploré. Dès que cela était possible et lorsque ce texte libre était cohérent avec l'ensemble du dossier, la cause a été attribuée à l'aide de ce texte libre.

2/recouplement des variables concernant directement la cause en cas de codage « univoque »

L'ensemble des variables rapportées dans l'annexe 1, associées à l'indication de césarienne et au mode d'entrée en travail a été utilisé en l'absence de texte libre donnant précisément la cause de naissance prématurée. Un algorithme été utilisé pour chaque cause. Pour que la cause soit attribuée au cours de cette étape, il fallait que le codage de ces variables soit univoque, c'est-à-dire qu'il n'y ait aucune contradiction entre le mode d'entrée en travail ou la raison de la provocation de l'accouchement et de l'éventuelle césarienne.

3/algorithme de décision pour attribuer une cause

En cas d'absence d'attribution de cause à l'aide des deux premières étapes, un ensemble de variables a été utilisé pour composer des algorithmes propres à chaque cause. Cette liste de variables comprenait à la fois des variables concernant le motif des hospitalisations, les pathologies diagnostiquées au cours de la grossesse, le mode d'entrée en travail et mode d'accouchement, ainsi que les causes rapportées d'arrêt de la grossesse. Les cas classés dans un groupe pouvaient être issus de plusieurs algorithmes différents.

4/ En dernier lieu si la stratégie et les algorithmes ne permettaient pas d'identifier une cause, l'ensemble des variables utiles étaient revues pour une décision.

Pour les rares patientes chez qui une cause n'a pas pu être attribuée après les trois premières étapes (texte libre et algorithmes de décision), une consultation de toutes les variables d'intérêt a été réalisée, ainsi que des textes libres, et la cause a été attribuée individuellement pour chacune de ces patientes.

Pour se fonder sur la physiopathologie il a été décidé d'isoler les causes suivantes :

-Le travail prématuré consécutif à une MAP, qui relève d'un mécanisme inflammatoire. Cette cause regroupera tous les enfants nés soit après travail spontané à membranes intactes, soit alors qu'une menace d'accouchement prématurée est diagnostiquée et qu'une naissance est provoquée en raison d'anomalies du RCF, d'une chorioamniotite clinique, d'un saignement maternel etc.

-La RPMAT, qui relève de mécanismes proches mais qui présente les particularités détaillées dans le chapitre III. Pour différencier les RPMAT des femmes en travail avec une rupture de la poche des eaux en début de travail, il a été choisi un délai de 24h entre la RPM et l'accouchement pour distinguer une RPMAT d'un travail spontané. Cette cause regroupera les enfants répondant à la même définition que la cause travail spontané avec un délai d'ouverture de la poche des eaux supérieur à 24 heures.

-Toutes les pathologies vasculaires gravidiques, lorsqu'il n'y a pas de suspicion de RCIU. Toutes les formes cliniques maternelles des pathologies vasculaires gravidiques (hypertension, pré-éclampsie, HELLP syndrome, éclampsie) et leurs complications (HRP, anomalies du rythme cardiaque fœtal) ont été regroupées.

-Toutes les pathologies vasculaires gravidiques, lorsqu'un RCIU est suspecté. Toutes les formes cliniques maternelles des pathologies vasculaires gravidiques et leurs complications ont été regroupées.

-Les suspicions de RCIU « isolés », c'est-à-dire sans pathologie vasculaire maternelle diagnostiquée.

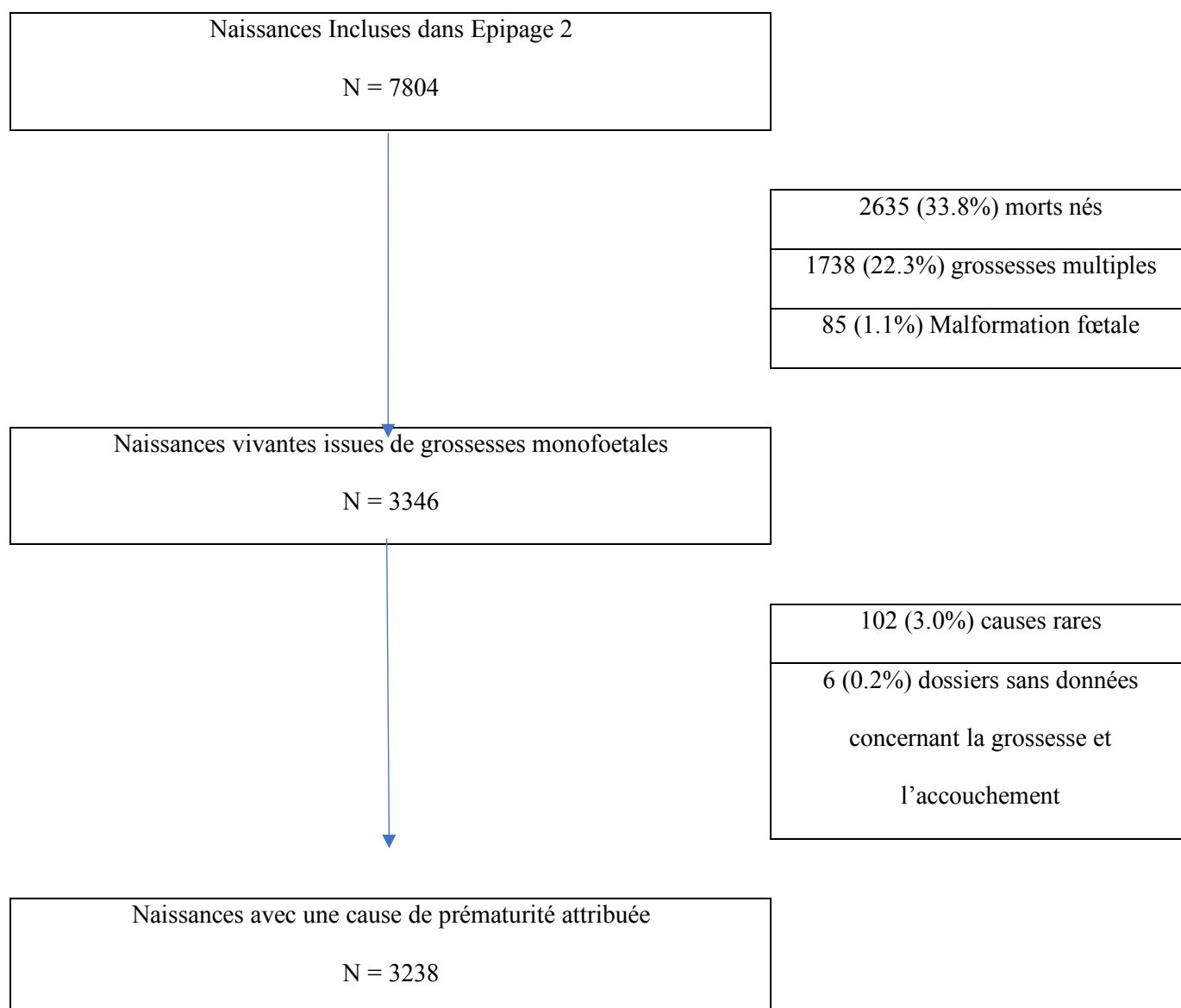
-L'hématome retro placentaire survenant au cours d'une grossesse sans qu'aucune pathologie obstétricale n'ait été diagnostiquée au préalable.

VII c. Résultats

Parmi les 3431 naissances d'enfants vivants issues de grossesses monofoetales et incluses dans EPIPAGE 2, 102 (8.6%) ont été classées comme des causes rares de prématurité, 85 (2.9%) étaient associées à des malformations fœtales pouvant altérer le pronostic pédiatrique et 6 (1.5%) ne comportaient pas assez de données pour les classer (Figure 8).

Les causes « rares » ne faisant pas l'objet d'une classe sont présentées en annexe (Annexe 3).

Figure 8 : diagramme de flux de la classification



Parmi les 3238 causes de prématurité attribuée, 726 (22.4%) ont été attribuées après l'étape 1 d'utilisation des textes libres. Les algorithmes (étapes 2 et 3) ont permis ensuite de classer 1979 (61.1%) causes. A l'issue de ces trois étapes, 533 (16.5%) enfants n'avaient pas de cause attribuée et ont fait l'objet d'une revue de l'ensemble des variables.

La classification finale en 6 classes exclusives retrouvait :

-Travail prématuré consécutif à une MAP ; 1360 enfants soit 43.8%

-RPMAT; 791 enfants soit 23.9%

-Pathologie vasculaire sans diagnostic anténatal de RCIU ; 399 enfants soit 12.6%

- Pathologie vasculaire avec diagnostic anténatal de RCIU ; 408 enfants soit 10.7%
- RCIU sans pathologie vasculaire diagnostiquée en anténatal ; 186 enfants soit 6.0%
- HRP survenant au cours d'une grossesse sans pathologie diagnostiquée ; 94 enfants soit 3.0%

Cette classification a été utilisée pour les deux publications de cette thèse, mais également pour plusieurs travaux de chercheurs de l'unité afin de prendre en compte la cause ou d'étudier des facteurs spécifiques à une cause (Perlberg et al. 2016; Chevallier et al. 2017; Lorthé et al. 2019; Desplanches et al. 2019; Torchin et al. 2016; Diguisto et al. 2017).

VII d. Discussion

Cette classification des causes d'accouchement prématuré permet de distinguer un nombre limité de causes (6), mutuellement exclusives. Elle repose sur la pathologie qui a entraîné la naissance, directement ou par le biais d'une complication. Ce type de classification n'a, à notre connaissance, pas été proposé antérieurement.

La création d'une classification à visée de recherche est dictée par trois impératifs : répondre à une question de recherche, fournir une puissance d'analyse suffisante, être réalisable avec les données disponibles. Comme il n'existe pas de publication par cause fondée sur la physiopathologie, les comparaisons de ce travail avec d'autres sont limitées.

Deux classifications d'accouchements prématurés ne se limitant pas à la distinction inflammatoire/vasculaire ont été publiées avant la nôtre (Gagliardi et al. 2013; Baud et al. 2000). Aucune ne présentait des classes fondées sur la physiopathologie. Ainsi ces deux classifications ont regroupé tous les cas avec métrorragies dans une classe unique sans distinction de la cause, contrairement à notre choix d'inclure les cas de métrorragies dans le groupe correspondant à la pathologie ayant entraîné ces métrorragies. De la même façon, une de ces études a regroupé les cas avec des anomalies du RCF (Gagliardi et al. 2013). Ce choix d'isoler les métrorragies ou les anomalies du RCF a pour conséquence de créer des groupes

de complications réunissant des mécanismes physiopathologiques hétérogènes, et de retirer ces complications du groupe des pathologies correspondantes. Chaque groupe de pathologies sous-estime ainsi les conséquences néonatales défavorables des pathologies qui occasionnent des anomalies du RCF ou des métrorragies. De la même façon, l'une de ces deux études (Baud et al. 2000) utilise comme groupe de référence celui des RPMAT sans chorioamniotite clinique qui est la complication majeure de cette cause, car leur objectif était d'analyser l'impact des chorioamniotites cliniques sur le pronostic. Plus récemment, une publication de Garite et al en 2017 portant sur une cohorte prospective multicentrique aux USA a choisi d'analyser la morbidité sévère et la mortalité en fonction de la pathologie qui était le motif d'hospitalisation (Garite et al. 2017). En effet le motif d'hospitalisation est une donnée relativement facile à recueillir dans les dossiers. Les catégories suivantes ont été utilisées : travail spontané, RPMAT, pré éclampsie, retard de croissance, saignement et col court. Les résultats retrouvaient également une mortalité associée uniquement au RCIU après ajustement lorsqu'il était considéré comme une indication d'hospitalisation (4.5 IC95% 2.1-9.8). Cependant la cause de l'accouchement prématuré peut différer du motif d'hospitalisation. Une patiente peut par exemple être admise pour un travail spontané qui s'amende, et un RCIU peut être diagnostiqué en cours d'hospitalisation avec la nécessité de réaliser une césarienne. De plus, le motif d'hospitalisation peut être une complication (type anomalie du RCF) et non une pathologie. Il n'est donc pas possible de ne recueillir que le motif d'hospitalisation si l'on souhaite faire une classification selon les pathologies qui étaient la cause de l'hospitalisation. Malgré les similitudes physiopathologiques, nous avons distingué les RPMAT du travail prématuré consécutif à une MAP d'une part, et les RCIU des pathologies vasculaires gravidiques maternelles sans RCIU d'autre part. En effet les RPMAT, même si elles surviennent dans un contexte inflammatoire comme les MAP, présentent des spécificités cliniques pouvant altérer le pronostic. Du fait de l'absence de liquide amniotique et de la

communication entre la cavité amniotique et le vagin après la RPM, le fœtus est exposé à des risques d'infection, de compression du cordon et d'HRP. Le RCIU est lui spécifique des pathologies vasculaires gravidiques et constitue une entité clinique à part entière qui pourrait aggraver le pronostic des nouveau-nés. L'altération de la croissance est un premier signe du retentissement fœtal d'une insuffisance placentaire.

La constitution d'un groupe spécifique de placenta prævia hémorragique était une option car les mécanismes physiopathologiques impliqués sont possiblement différents de ceux du travail prématuré consécutif à une MAP (Weiner et al. 2016). Cependant, la survenue de métrorragies est souvent liée à l'apparition de contractions utérines, c'est pourquoi nous avons intégré ces patientes dans le groupe travail prématuré consécutif à une MAP ou le groupe des RPMAT selon les cas (Oyelese and Smulian 2006).

La méthodologie de classification utilisée a permis de classer plus de 90 % des patientes qui ont accouché d'un enfant unique. Ce taux important a été possible car les classes ont été choisies pour être simples et reproductibles, et que les données d'EPIPAGE 2 le permettaient. La première force des articles de cette thèse est de s'appuyer sur des données prospectives, de qualité, avec un questionnaire fournissant de nombreuses informations sur la période périnatale, telles que les pathologies à l'admission, les traitements administrés, les réflexions et les décisions des équipes.

Une des principales originalités et qualités de cette classification est de ne pas avoir tenu compte, pour le classement du cas, du type de complication souvent non spécifique (anomalies du RCF, métrorragies, HRP etc.) pouvant survenir lorsqu'une pathologie est diagnostiquée. Ce choix permet de conserver dans un même groupe les accouchements relevant d'un même processus physiopathologique. Ce choix permet également d'utiliser les résultats utilisant cette classification pour informer les patientes dans une situation anténatale en prenant en compte les complications potentielles. Enfin, grâce à la prise en compte

uniquement de facteurs connus dans la période anténatale, cette classification permet une information et une orientation des décisions avant la naissance de l'enfant.

Le retard de croissance intra utérin, l'hématome retro placentaire et la pré-éclampsie sont des situations à fort risque de mort fœtale in utero, en comparaison au travail prématuré consécutif à une MAP. Si une cause n'est pas associée à plus de mortalité néonatale qu'une autre, elle peut cependant être associée à une plus forte mortalité in utero, ce qui ne sera pas mis en évidence avec l'utilisation de cette classification. Cependant le fait de ne prendre en compte que les naissances vivantes a plusieurs avantages. Le classement des causes d'accouchement est plus reproductible qu'un classement des causes de décès ou d'accouchement. En effet dans les cas de naissances vivantes, la pathologie a été diagnostiquée et entraîne la naissance prématurée (même si elle peut être diagnostiquée tardivement). Dans le cas des morts fœtales in utero, les pathologies diagnostiquées peuvent être la cause du décès, mais elles peuvent parfois être aussi la conséquence du décès (la mort fœtale peut favoriser la mise en travail, la RPMAT, l'HRP). Il est parfois impossible de savoir quel évènement a précédé l'autre.

Il est possible que certains enfants aient été classés dans des groupes sans avoir été exposés exactement aux mêmes mécanismes physiopathologiques que les autres enfants du groupe. Par exemple le RCIU, comme nous l'avons vu, peut être associé à un travail prématuré spontané (que ce soit après une MAP ou après une RPMAT) car l'hypoxie chronique entrainerait une inflammation placentaire (Partap, Sovio, and Smith 2016). La physiopathologie de la mise en travail prématuré en cas de RCIU pourrait être différente de celle décrite dans cette thèse pour le travail prématuré consécutif à une MAP ou à une RPMAT. Ce phénomène reste limité car seulement 3.4% des enfants du groupe travail prématuré à membranes intactes étaient suspects d'avoir un RCIU avant la mise en travail. Un travail original rendu possible par cette classification serait de comparer le pronostic des

enfants diagnostiqués avec un RCIU avant le travail de ceux ne l'étant pas au sein du groupe travail prématuré consécutif à une MAP.

Une autre limite de cette classification est la volonté de limiter chaque naissance à une seule cause, qui ne prend pas en compte le fait qu'au cours de la même grossesse plusieurs pathologies peuvent survenir, comme une pré-éclampsie et une RPMAT. Ces cas avec plusieurs pathologies ont dû faire l'objet d'un arbitrage. Quand une patiente avait un diagnostic de pré-éclampsie et de RPMAT, le cas a été classé comme une RPMAT si le travail a commencé spontanément ou si une césarienne a été pratiquée pour une suspicion d'infection materno-fœtale, et comme une pathologie vasculaire maternelle gravidique si le travail a été provoqué ou une césarienne effectuée pour pré-éclampsie sévère. Ces cas étaient cependant rares. Dans le groupe des enfants nés entre 24 et 34 SA, deux causes ont été identifiées dans 8 % des cas et trois dans moins de 0.6%. Dans le groupe de travail prématuré consécutif à une MAP, 3% des femmes avaient des troubles hypertensifs et, comme vu précédemment, dans 3,4% des cas l'équipe suspectait un RCIU. Dans le groupe des RPMAT, 2% présentaient des pathologies vasculaires gravidiques et 5% une suspicion de RCIU. Parmi les femmes des deux groupes de pathologies vasculaires, 3% avaient également une RPMAT. Parmi les femmes présentant un RCIU sans expression maternelle de la pathologie vasculaire gravidique, 4% ont eu une MAP et 7% une RPMAT. Même si la cohorte Epipage 2 est prospective, l'attribution de la cause selon la classification proposée a été réalisée de manière rétrospective, et est donc susceptible de comporter des erreurs de classement. La stratégie utilisée de classification, utilisant largement une lecture humaine des données inscrites en texte libre, procédure longue, a eu comme avantage de minimiser ce risque. La réalisation technique de la classification a cependant été réalisée par une seule personne (PD), ce qui a pu être source d'un biais de classement.

Cette classification répond à son objectif premier, c'est-à-dire permettre d'évaluer l'impact pronostique des causes sur le devenir du nouveau-né en cas de grossesse monofoetale. Depuis la création de cette classification en 2016, plusieurs travaux portant sur Epipage 2 et un sur une cohorte de prématurité tardive (nés entre 33 et 37 SA) se sont appuyés sur cette classification pour évaluer le pronostic des enfants prématurés (Perlberg et al. 2016; Chevallier et al. 2017; Lorthe et al. 2019; Desplanches et al. 2019; Torchin et al. 2016; Diguisto et al. 2017; Maisonneuve et al. 2020).

VIII La cause de l'accouchement prématuré comme facteur de risque de mortalité hospitalière

L'étude de la cause de l'accouchement prématuré comme facteur de risque de mortalité hospitalière a fait l'objet d'un article publié (annexe 4).

Delorme, P., Goffinet, F., Ancel, P. Y., Foix-L'Hélias, L., Langer, B., Lebeaux, C., Marchand, L. M., Zeitlin, J., Ego, A., Arnaud, C., Vayssiere, C., Lorthe, E., Durmeyer, X., Sentilhes, L., Subtil, D., Debillon, T., Winer, N., Kaminski, M., D'Ercole, C., Dreyfus, M., Carbone, B. and Kayem, G. Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality Obstet. Obstet Gynecol, 2016, 127 :40-8.

VIII a. Introduction

La prématurité est responsable d'une importante morbidité et mortalité chez les enfants nés vivants. Les outils pronostiques actuellement utilisés pour informer les couples et orienter les décisions de prise en charge reposent essentiellement sur l'âge gestationnel de naissance. La cause de l'accouchement prématuré comme facteur pronostique a été très peu étudiée en raison essentiellement de l'absence d'une classification des causes reconnue et n'est actuellement pas prise en compte. Il existe pourtant un rationnel physiopathologique qui relie la cause de naissance prématurée à la morbidité pédiatrique.

Les pathologies de la grossesse les plus fréquentes responsables de prématurité sont la mise en travail prématuré consécutive à une MAP, la RPMAT, le RCIU et la pré-éclampsie. Les mécanismes physiopathologiques associés impliquent l'inflammation, l'hypoxie chronique, les carences d'apport et dans certains cas l'hypoxie aiguë. L'objectif de ce travail était d'analyser l'association entre la cause de l'accouchement prématuré et la mortalité hospitalière.

VIII b. Matériel et méthode

La population d'étude était celle des enfants nés vivants issus de grossesses monofoetales de 24 SA à 34 SA et 6 jours. Les enfants porteurs d'anomalies chromosomiques ou de malformations sévères susceptibles d'altérer le pronostic étaient exclus. Les naissances avant 24 SA n'ont pas été incluses car elles faisaient rarement l'objet d'une prise en charge active par les pédiatres en 2011. Les naissances dont la cause d'accouchement prématuré n'avait pu être attribuée ont été exclues.

Le critère de jugement principal était la mortalité hospitalière, définie comme la mortalité avant la sortie d'hospitalisation. Les accouchements prématurés ont été classés par cause d'accouchement prématuré (cf chapitre VII), selon six groupes mutuellement exclusifs (travail prématuré à membranes intactes, RPMAT, pathologie vasculaire gravidique sans RCIU, avec RCIU, HRP au cours d'une grossesse sans complication, RCIU sans pathologie vasculaire gravidique maternelle).

Les caractéristiques suivantes ont été étudiées : l'âge maternel, la parité, le pays de naissance, le type d'assurance sociale de la mère, la situation de famille (vivant en couple ou non), le tabagisme actif pendant la grossesse, le sexe, l'administration anténatale de corticoïdes à visée maturative (au moins une injection sur les deux recommandées), et la naissance dans un centre de soins adapté, appelée naissance « inborn », définie par la naissance dans un établissement de niveau 3 à un âge gestationnel inférieur à 32 SA et dans un établissement de niveau 2 ou 3 à 32–34 SA. L'âge gestationnel a été pris en compte en variable continue comme semaines d'aménorrhées complètes pour les analyses. Une recherche d'interaction entre la cause de l'accouchement prématuré et l'âge gestationnel a été effectuée à l'aide d'un modèle ajusté sur la cause d'accouchement et l'âge gestationnel uniquement.

Les variables catégorielles ont été comparées à l'aide de test du Chi2 ou de tests exacts de Fisher, selon les cas. Pour les variables continues, les données ont été analysées avec des tests de Student pour les variables normalement distribuées et de Wilcoxon pour les variables non normalement distribuées. L'effet indépendant de la cause de l'accouchement prématuré sur le risque de mortalité hospitalière a été testé et quantifié avec une régression logistique multivariée à deux niveaux avec intercept aléatoire pour tenir compte de la structure hiérarchique des données, avec la mère au premier niveau et le centre au deuxième niveau.

Un premier modèle incluant uniquement l'âge gestationnel a été utilisé pour analyser l'effet de la cause de l'accouchement prématuré (modèle 1). Nous avons ensuite construit un modèle (modèle 2) en incluant tous les facteurs pronostiques potentiels de mortalité du nouveau-né identifiés dans la littérature (âge et lieu de naissance de la mère, parité, type d'assurance sociale de la mère, situation de famille, tabagisme, sexe, corticothérapie anténatale, caractère inborn de la naissance, et âge gestationnel).

VIII c. Résultats

Parmi les 3138 enfants inclus, 1293 (43.5% ; IC95% 41.1-45.9) étaient nés en raison d'un travail prématuré consécutif à une MAP, 765 (23.9% ; IC95% 21.9-26.0) en raison d'une RPMAT, 397 (12.7% ; IC95% 11.2-14.4) en raison d'une pathologie vasculaire sans RCIU suspecté, 408 (10.9% ; IC95% 9.6-12.4) en raison d'une pathologie vasculaire avec suspicion de RCIU et 183 (5.9% ; IC95% 4.9-7.2), 92 (3.0% ; IC95% 2.3-3.9) en raison d'un HRP au cours d'une grossesse sans pathologie diagnostiquée et 183 (5.9% ; IC95% 4.9-7.2) en raison d'un RCIU sans pathologie vasculaire.

La mortalité hospitalière était de 5.0% (IC95% 4.5-5.7). La cause de l'accouchement prématuré était significativement associée à la mortalité hospitalière ($p=0.01$) Le taux de mortalité le plus élevé (7.3%) a été observé pour le groupe des naissances en raison d'une

pathologie vasculaire gravidique avec RCIU, et le plus faible pour le groupe des naissances en raison d'une pathologie vasculaire gravidique sans RCIU (2,4%).

Après ajustement pour l'âge gestationnel et les caractéristiques individuelles (modèle 2), le risque de mortalité hospitalière était associé significativement aux causes d'accouchement « pathologie vasculaire gravidique avec RCIU » (OR ajusté 3.0, IC 95% 1.9–4.7) et « RCIU isolé » (OR ajusté 2.3, IC 95% 1.1–4.6) par rapport au groupe travail prématuré consécutif à une MAP (figure 13). Les différences de risque n'étaient pas significatives pour le groupe RPMAT (ORa 1.3, IC 95% 0.9-1.9), ni pour le groupe pathologie vasculaire gravidique sans RCIU (ORa 0.7, IC 95% 0.4-1.4), ni pour le groupe HRP (ORa 1.6, IC 95% 0.7-3.7).

VIII D. Discussion

La cause de l'accouchement était associée à la mortalité hospitalière du nouveau-né. En effet, les naissances causées par un RCIU étaient associées à un risque accru de décès en comparaison avec celles causées par un travail prématuré consécutif à une MAP. L'augmentation du risque était comparable, que le RCIU soit associé à une expression maternelle de la pathologie vasculaire gravidique ou non. Il n'était pas retrouvé de différence pour les autres causes c'est-à-dire les pathologies vasculaires n'impliquant pas de RCIU, les RPMAT ou les HRP.

Les HRP étant responsables d'hypoxies fœtales aiguës, il était attendu d'observer plus de mortalité dans ce groupe que dans le groupe de travail prématuré à membranes intactes (Downes, Grantz, and Shenassa 2017). L'absence de significativité de la relation observée entre la cause HRP et la mortalité peut être due à un manque de puissance. La puissance de détection calculée a posteriori pour un OR de 2 pour le groupe HRP par rapport au groupe de travail prématuré n'était que de 50%. L'absence d'association entre la mortalité et le groupe HRP pourrait également être expliquée par le fait que seuls les nouveau-nés nés vivants ont

été inclus dans cette étude, et que la plupart des décès en cas d'HRP surviennent in utero ou per partum (Salihu et al. 2005).

En revanche, la taille de l'échantillon a fourni une puissance statistique supérieure à 90% pour détecter un OR de 2 pour l'effet des autres causes pour lesquelles une relation non significative était observée (RPMAT et pathologies vasculaires gravidiques sans RCIU).

Les études qui ont analysé le petit poids pour l'âge gestationnel (défini par le poids de naissance) retrouvaient une association avec la mortalité néonatale (Grisaru-Granovsky et al. 2012; McIntire et al. 1999). Cependant, dans ces études, le groupe de comparaison était constitué de tous les nouveaux nés « eutrophes », sans prendre en compte la cause de l'accouchement. Les analyses prenant en compte la suspicion anténatale de RCIU ne prenaient également pas en compte la cause de l'accouchement prématuré (Garite, Clark, and Thorp 2004; Lackman et al. 2001).

IX Association entre les anomalies du Doppler ombilical et le devenir neurologique à deux ans des enfants nés en raison d'une pathologie vasculaire gravidique ou d'un RCIU

L'étude du développement neurologique à l'âge de deux ans en fonction du Doppler ombilical chez les enfants nés à cause d'un RCIU ou d'une pathologie vasculaire a fait l'objet d'un article publié (annexe 5).

Delorme, P., Kayem, G., Lorthe, E., Sentilhes, L., Zeitlin, J., Subtil, D., Rozé, J. C., Vayssière, C., Durox, M., Ancel, P. Y., Pierrat, V. and Goffinet, F. Neurodevelopment at age 2 and umbilical artery Doppler in cases of preterm birth after prenatal hypertensive disorder or suspected fetal growth restriction: the EPIPAGE 2 prospective population-based cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol* Mar 25, 2020

IX a. introduction

En cas d'insuffisance placentaire, les anomalies hémodynamiques de la circulation fœto-placentaire se développent souvent de manière progressive. Le flux diastolique dans l'artère ombilicale commence à diminuer, puis devient nul (en anglais « absent end diastolic flow »), et enfin est inversé (« reversed end diastolic flow ») (Nicolaidis et al. 1988), comme montré sur la figure 14. L'observation en période anténatale de ces formes sévères d'anomalies du Doppler ombilical est associée à plus de mortalité néonatale (Baschat AA 2000; Karsdorp et al. 1994). L'utilisation du Doppler ombilical comme outil de surveillance dans un contexte de pathologies vasculaires de la grossesse est associée à une réduction de la mortalité in utero dans de nombreux essais randomisés (Alfirevic, Stampalija, and Dowswell 2017) et est recommandée par plusieurs sociétés savantes ('Hypertension in pregnancy: diagnosis and

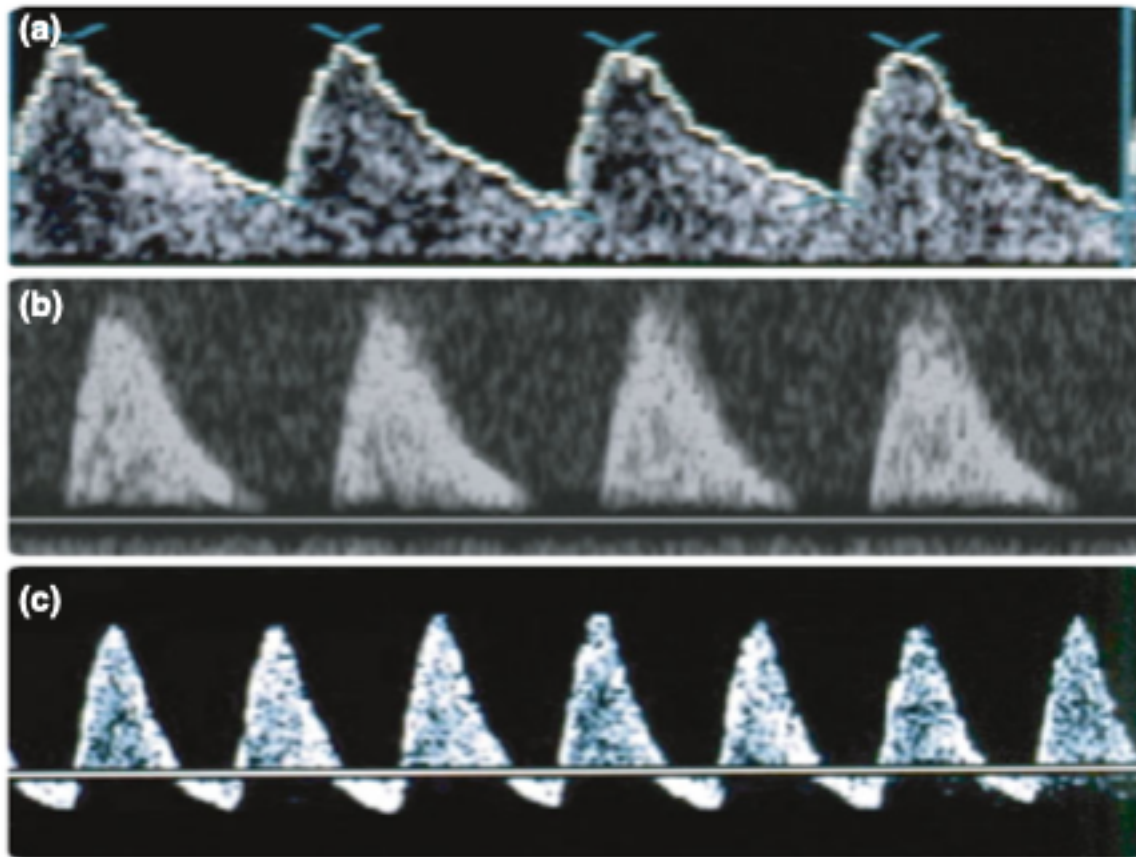
management | Guidance and guidelines | NICE [Internet].
<https://www.nice.org.uk/guidance/cg107> ; 'ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy' 2019; 'ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction' 2019; Vayssiere et al. 2015; Mounier-Vehier et al. 2016). Le Doppler ombilical est donc un facteur de surveillance du bien être fœtal, pronostique de la survie, dont l'intérêt n'a été montré que pour les pathologies vasculaires gravidiques.

En plus de l'association rapportée entre la mortalité et un Doppler ombilical anormal, la question d'une association avec le devenir neurologique des enfants survivants se pose. En effet, une hypothèse physiopathologique est en faveur d'un impact des anomalies de flux observées en Doppler sur le devenir neurologique des prématurés : Ces changements hémodynamiques seraient corrélés avec l'acidose fœtale (Bilardo, Nicolaides, and Campbell 1990; Weiner 1990) et la prolongation de la grossesse lorsque les anomalies Doppler sont observées exposerait le fœtus à une hypoxie cérébrale qui pourrait entraîner des troubles du développement neurologique (Baschat 2011).

Les résultats des études portant sur les associations entre le Doppler ombilical et le développement neurologique des enfants sont discordants. Les études publiées sont rétrospectives, unicentriques et manquent de puissance (Vossbeck S 2001; Brutsch et al. 2016; Valcamonico et al. 2004; Spinillo et al. 2005; Torrance et al. 2010; Kirsten et al. 2000; Baschat et al. 2009). Une revue systématique a conclu que les données disponibles étaient insuffisantes pour analyser le devenir neurodéveloppemental en association avec le Doppler ombilical (Levine et al. 2015).

Notre objectif était de rechercher une association entre l'observation d'anomalies sévères du spectre du Doppler ombilical et le devenir neurologique des enfants prématurés à l'âge de deux ans.

Figure 14 : spectre Doppler observés sur l'artère utérine (Mone, McAuliffe, and Ong 2015)



- (a) Onde de forme "normale"
- (b) Onde diastolique nulle (absent end-diastolic flow)
- (c) Onde diastolique inversée (reversed end diastolic flow)

IX b. matériel et méthode

La population d'étude comprenait tous les enfants de la cohorte EPIPAGE 2 issus de grossesses monofoetales nés vivants entre 22 SA et 31 SA et 6 jours en raison d'une pathologie vasculaire gravidique, suivis jusqu'à l'âge de deux ans. Pour l'étape de suivi aux deux ans d'âge corrigé de l'enfant, deux questionnaires ont été adressés aux parents des survivants, un auto-questionnaire qui leur était destiné et un questionnaire remis par les parents au médecin lors d'une consultation. L'évaluation neurologique était réalisée par le pédiatre responsable de l'examen de routine qui avait réalisé l'examen et qui répondait au questionnaire médical. Si le suivi de routine n'avait pas eu lieu, il était demandé aux parents de faire compléter le questionnaire par un praticien de leur choix. Ce questionnaire était disponible pour 375 des enfants éligibles (77.1%).

Le critère d'exposition était l'observation d'un spectre Doppler avec diastole nulle ou en reversed flow (« terme en anglais » ARED) lors du dernier examen d'échographie réalisé. Le spectre Doppler normal ou avec index de résistance élevé était le groupe « normal or reduced end diastolic flow (NORED).

En cas de paralysie cérébrale diagnostiquée lors de l'examen par le pédiatre, sa sévérité était évaluée selon les recommandations du réseau de surveillance de la paralysie cérébrale en europe (SCPE), selon les 5 niveaux du Gross Motor Function Classification System (GMFCS). Le déficit sensoriel était défini par une surdité ou une cécité uni- ou bilatérale.

Le critère de jugement principal était le déficit neurosensoriel modéré à sévère, défini par la présence d'une paralysie cérébrale cotée comme modérée à sévère selon le GMFCS ou un déficit sensoriel, à l'âge de deux ans.

L'auto-questionnaire complété par les parents comprenait l'Ages and Stages questionnaire (ASQ). Ce questionnaire constitue un dépistage des troubles cognitifs de l'enfant concernant 5 domaines du développement (relationnel, moteur fin, moteur grossier, communication et

résolution de problèmes). Il est validé en France pour les enfants entre 22 et 26 mois d'âge corrigé sans déficit neuro-moteur ou sensoriel. Un critère de jugement secondaire a été défini comme un score inférieur à moins 2 déviations standards (DS) pour l'évaluation de n'importe lequel des 5 domaines testés par l'ASQ à l'âge de deux ans. Les enfants présentant un déficit neurosensoriel ou ceux ayant complété le questionnaire en dehors de l'âge validé étaient ainsi exclus pour l'analyse du critère de jugement secondaire.

Les facteurs étudiés étaient le poids de naissance, les caractéristiques sociodémographiques (âge, parité, pays de naissance, type d'assurance sociale, tabagisme), et les caractéristiques obstétricales (sexe, corticothérapie maturative, administration de sulfate de magnésium, naissance dans une maternité de type adapté).

Pour tester l'association entre ARED avec le déficit neurosensoriel modéré à sévère ou le score d'ASQ inférieur à moins 2 DS, les variables catégorielles ont été comparées à l'aide de tests du Chi² ou de Fisher selon les cas. Les variables continues ont été analysées à l'aide de tests de Student ou de Wilcoxon selon les cas. Les analyses univariées n'incluant pas l'âge gestationnel ont été pondérées selon les périodes de recrutement en fonction de l'âge gestationnel d'EPIPAGE 2 (voir chapitre VI).

L'effet indépendant NORED sur le risque de déficit neurosensoriel modéré à sévère et sur l'ASQ inférieur à -2 DS a été testé et quantifié à l'aide d'une régression logistique multiniveaux à coefficients fixes, prenant en compte la nature des données avec les mères au premier niveau et les maternités au deuxième niveau. En raison du faible nombre d'enfants présentant un déficit neurosensoriel, le modèle principal présenté dans les résultats n'a utilisé que l'âge gestationnel comme facteur d'ajustement. Un deuxième modèle incluant l'âge gestationnel, la corticothérapie maturative, le sexe fœtal, le lieu de naissance de la mère et l'administration de sulfate de magnésium a été réalisé. Un troisième modèle intégrant la suspicion de RCIU dans la régression logistique aux facteurs du deuxième modèle a

également été réalisé. Les différents modèles réalisés n'ont pas été ajustés sur la sévérité du retard de croissance car les anomalies sévères du Doppler sont fortement associées à la sévérité du retard de croissance dans cette population à risque. L'ajustement sur la sévérité du RCIU, qui est susceptible d'expliquer en partie le plus mauvais pronostic neurologique, aurait réduit la puissance de notre analyse portant sur le Doppler. L'effectif ne permettait pas de vérifier que l'effet des deux facteurs était indépendant du point de vue du pronostic neurologique à deux ans des enfants.

IX c. résultats

Parmi les 2617 enfants éligibles, 484 étaient classés dans les groupes des pathologies vasculaires gravidiques impliquant ou non un RCIU et avaient un suivi à l'âge de deux ans. Parmi eux, 179 (36.0%) présentaient une ARED et 305 (64.0%) une NORED. Ces 484 enfants étaient tous nés après 25 SA, dans 93 centres différents. Les évaluations Doppler étaient réalisées dans la semaine précédant la naissance dans 92% des cas, dans les 48 heures pour 53% des cas et le jour de la naissance dans 28% des cas.

Huit enfants (1.5%, IC 95% 0.8-3.1) avaient un diagnostic de déficit neurosensoriel modéré à sévère ; six (1.1%, IC 95% 0.5-2.5) avait un diagnostic de paralysie cérébrale modérée à sévère et quatre (0.8%, IC 95% 0.3-2.2) une surdité ou cécité uni ou bilatérale. Deux enfants avaient à la fois une paralysie cérébrale et un déficit sensoriel. La proportion d'enfants avec un déficit neurosensoriel modéré à sévère était plus importante dans le groupe ARED (n=7, 3.8%, IC 95% 1.8-7.9) que dans le groupe NORED (n=1, 0.2%, IC 95% 0.02- 1.7), $P < 0.001$. Après ajustement sur l'âge gestationnel, la présence d'anomalies sévères du Doppler restait associée au déficit neurosensoriel modéré à sévère (aOR 11.3, IC 95% 1.4- 93.2).

L'ASQ était mesuré selon les critères d'âge gestationnel et d'absence de déficit pour 342 enfants (70.5%).

La proportion de résultats pour l'un des 5 domaines de l'ASQ inférieurs à -2 DS n'était pas différente selon les groupes : 61 (48.6%, IC 95% 39.8-57.4) dans le groupe ARED et 95 (41.9%, IC 95% 35.9-49.0) dans le groupe NORED (P=0.24). Ces différences restaient non significatives lorsque l'âge gestationnel de naissance était pris en compte.

IX D. Discussion

En cas de naissance prématurée causée par une pathologie vasculaire gravidique, l'observation d'anomalies sévères du Doppler ombilical était associée à plus de déficits neurosensoriels modérés à sévères à l'âge de deux ans.

Le risque de déficit modérés à sévères restait relativement faible, et cohérent avec les études publiées récemment rapportant des taux de paralysie cérébrale (Thornton et al. 2004; Vincer et al. 2014).

Les études antérieures analysant l'impact des anomalies sévères du Doppler sur le développement neurologique des prématurés étaient discordantes pour les résultats concernant la paralysie cérébrale et les tests développementaux (ASQ, score de Bailey, QI). Aucune de ces études n'était réalisée en population et elles étaient toutes unicentriques et incluaient peu de cas, avec une validité externe limitée (Brutsch et al. 2016; Torrance et al. 2010; Shand et al. 2009; Baschat et al. 2009).

L'utilisation du Doppler ombilical n'a pas montré son intérêt dans la surveillance des enfants non suspects de RCIU ou nés dans un contexte vasculaire et est en pratique peu réalisée (Alfirevic, Stampalija, and Medley 2015). L'observation de valeurs anormales de Doppler en population non suspecte de RCIU et sans pathologie vasculaire était associée à des RCIU méconnus dans plusieurs études publiées (Al Hamayel et al. 2020; Goffinet et al. 1997).

Nous avons choisi de ne pas utiliser un critère composite comprenant le décès car le décès est beaucoup plus fréquent et ce critère composite n'aurait pas permis d'étudier le pronostic neurosensoriel des enfants survivants selon le résultat du Doppler. L'association du Doppler pathologique avec le décès néonatal est connue (Baschat AA 2000), et notre objectif était bien d'examiner l'association du Doppler pathologique avec le développement neurologique des survivants. La sévérité du RCIU est associée au devenir neurologique (Torrance et al. 2010). Cependant tous les enfants avec un déficit neurosensoriel de notre étude avaient un poids au premier percentile, comme 50,6% des enfants de l'étude. Les anomalies du Doppler étaient fortement associées à la sévérité du retard de croissance. Il est possible que la sévérité du RCIU et la présence d'anomalies Doppler aient des impacts indépendants sur le devenir neurologique des enfants, sans que nous ayons pu l'évaluer ici.

Cette étude a inclus la plus grande population d'enfants présentant des anomalies sévères du Doppler évalués à l'âge de deux ans. Nous avons utilisé une définition standardisée de la paralysie cérébrale et l'ASQ, en accord avec les recommandations internationales (Pierrat et al. 2017; 'Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)' 2000; Flamant et al. 2011). L'ASQ est le test développemental réalisé par les parents le plus répandu dans le monde et est validé par l'Académie Américaine de Pédiatrie pour le dépistage des anomalies développementales (Council on Children With et al. 2006).

La validité externe des résultats peut être limitée par les pratiques obstétricales françaises concernant l'extrême prématurité et les très petits poids de naissance en 2011 (Moriette et al. ; Perlberg et al. 2016). La limitation des soins pour les enfants avec un très petit poids de naissance a pu augmenter la mortalité et réduire l'incidence des déficits neurosensoriels modérés à sévères pour les enfants nés entre 22 et 28 SA.

Cette étude soutient l'hypothèse que l'observation d'anomalies sévères du Doppler en cas de naissance prématurée causée par une pathologie vasculaire gravidique est associée à un plus grand risque de déficit neurosensoriel modéré à sévère à l'âge de deux ans, bien que la valeur absolue du risque reste faible.

X Discussion

La naissance prématurée est définie par un critère temporel et n'est pas une pathologie en soi. En effet les prématurés sont l'ensemble des enfants nés avant 37 SA, quelle que soit la pathologie à l'origine de cette naissance prématurée. Or, les pathologies en cours de grossesse qui peuvent conduire à un accouchement prématuré sont nombreuses et reposent sur des mécanismes physiopathologiques variés. Pour mieux comprendre la survenue d'une naissance prématurée et ainsi réduire le risque de prématurité, les pathologies responsables de naissances prématurées font l'objet de recherches fondamentales cherchant à comprendre leurs mécanismes. Dans la majorité des cas, ces mécanismes physiopathologiques sont susceptibles d'avoir des conséquences fœtales directes en plus d'entraîner la naissance prématurée. De plus, les complications graves de ces pathologies peuvent également avoir des conséquences directes sur le fœtus. A partir de l'hypothèse que la pathologie responsable de la naissance prématurée pourrait être liée au pronostic des enfants nés prématurés, ce travail a consisté à proposer une typologie des accouchements prématurés fondée sur la physiopathologie et à conduire des analyses fondées sur cette classification.

A partir de la connaissance des mécanismes physiopathologiques des pathologies responsables d'accouchements prématurés, nous avons créé une classification et défini 6 causes mutuellement exclusives permettant de classer plus de 90% des enfants nés vivants prématurément (hors grossesses multiples et malformations sévères). Nous avons défini la cause comme la pathologie qui a pu entraîner directement une naissance prématurée, mais aussi l'ensemble des cas où une complication aiguë est survenue alors que la pathologie était diagnostiquée. Chaque complication reste donc dans le groupe de la pathologie d'origine.

Nous avons pu montrer une association entre la naissance prématurée causée par un RCIU, qu'il soit associé à une autre pathologie vasculaire à expression maternelle ou non, et la mortalité hospitalière des nouveaux nés. Un résultat important est également l'absence

d'association entre la RPMAT et la mortalité en comparaison avec le travail prématuré consécutif à une MAP. La deuxième analyse a permis de montrer que l'observation d'anomalies sévères du Doppler ombilical était associée à un diagnostic plus fréquent de paralysie cérébrale modérée à sévère ou de déficit neurosensoriel à l'âge de deux ans parmi les enfants nés en raison d'une pathologie vasculaire gravidique. Cette observation d'anomalies Doppler sévères n'étaient cependant pas associés à plus de dépistage de retards du développement cognitif.

La classification proposée dans ce travail est originale et n'a jamais été utilisée. Les travaux anciens portant sur une classification des accouchements prématurés ont majoritairement utilisé une dichotomie spontané provoqué. Cette distinction n'avait pas l'objectif d'étudier le pronostic des nouveaux nés. Trois travaux plus récents ont cherché à analyser le pronostic en fonction de groupes de pathologies (Baud et al. 2000; Gagliardi et al. 2013; Garite et al. 2017). Ces travaux ont cependant regroupé tous les cas de saignements (Gagliardi et al. 2013; Baud et al. 2000), ou d'anomalies du RCF (Gagliardi et al. 2013), réunissant ainsi plusieurs causes différentes. Une autre s'est fondé sur le motif d'hospitalisation (Garite et al. 2017) et non la cause de l'accouchement. Notre classification est la seule à permettre de façon claire d'analyser les trois groupes pathologies vasculaires avec symptômes maternels sans RCIU, avec RCIU, et les RCIU sans symptomatologie maternelle. Même si le RCIU relève comme les pathologies vasculaires gravidiques avec symptômes maternels d'une insuffisance placentaire, il était justifié de l'analyser individuellement. En effet le RCIU est une entité clinique résultant de l'atteinte fœtale de la pathologie responsable de la prématurité qui pourrait aggraver le pronostic. De la même façon, nous avons isolé les cas de RPMAT malgré un ensemble de mécanismes physiopathologiques en commun avec le travail prématuré consécutif à une MAP. En effet les RPMAT exposent le fœtus à de complications spécifiques

(infection, compression cordonale, HRP) et pourraient être associées à un plus mauvais pronostic que le travail prématuré consécutif à une MAP.

Les études portant sur le rôle pronostique au long cours du Doppler ombilical étaient discordantes, unicentriques et incluait peu de patientes, avec une validité externe limitée (Brutsch et al. 2016; Torrance et al. 2010; Shand et al. 2009; Baschat et al. 2009). Notre évaluation à deux ans portait sur un grand nombre d'enfants avec des anomalies sévères du Doppler ombilical. L'analyse nationale en population permettait de s'affranchir des données d'expertise de centre.

Cette classification regroupe les accouchements prématurés en 6 causes « classiques » d'accouchement prématuré, c'est-à-dire répondant à une définition connue de tous les obstétriciens. Elle est facilement utilisable prospectivement par les équipes d'obstétrique. Les données issues d'Epipage 2 sont celles d'une étude nationale en population et reflètent les soins dispensés en France en 2011 aux femmes et aux enfants prématurés. Les résultats sont donc le reflet des pratiques françaises de 2011, ce qui peut être une limite à l'extrapolation des résultats dans d'autres pays. Cependant les pratiques et les recommandations des collègues d'obstétrique et de néonatalogie françaises sont assez proches des recommandations internationales hormis, en 2011, pour la prise en charge de l'extrême prématurité et pour l'usage du sulfate de magnésium. En effet les soins de réanimation n'étaient proposés en « routine » qu'à partir de 26 SA en France en 2011, et qu'exceptionnellement avant 24 SA (Perlberg et al. 2016). Les taux observés de survie dans EPIPAGE 2 en cas de décision de prise en charge étaient donc plus faibles à 24, 25 et 26 SA que dans les autres pays avec une prise en charge « en routine » de ces enfants (Perlberg et al. 2016). Ces pratiques françaises ont pu augmenter la mortalité des nouveaux nés vivants, en particulier en cas de RCIU ou le poids de naissance a pu être considéré comme non compatible avec une réanimation (Perlberg

et al. 2016; Moriette et al.). Les analyses conduites étaient cependant ajustées sur l'âge gestationnel de naissance et il n'y avait pas d'interaction significative entre l'âge gestationnel de naissance et la cause de l'accouchement prématuré vis-à-vis de la mortalité. L'utilisation du sulfate de magnésium à visée de neuroprotection fœtale est apparue dans les recommandations anglo-saxonnes à partir de 2010 (Magee et al. 2019), alors que son utilisation n'est mentionnée dans les recommandations Françaises qu'à partir de 2016 (Sentilhes, Langer, and Senat 2016). Même si son usage a débuté avant l'apparition des recommandations, il restait marginal en France en 2011. Le sulfate de magnésium a montré un intérêt dans la réduction du risque de paralysie cérébrale mais pas dans la survie néonatale, et les résultats liant la classification à la mortalité ne sont pas impactés par la faible utilisation du sulfate de magnésium (Conde-Agudelo and Romero 2009). Les taux de paralysie cérébrale observés à deux ans étaient difficilement comparables à ceux observés dans les autres pays, mais n'étaient pas supérieurs à ceux des Pays-Bas, de l'Angleterre de l'Australie ou de la Suède pour les naissances avant 26 SA (Pierrat et al. 2017; Serenius et al. 2016; Doyle et al. 2014; Moore et al. 2012; de Waal et al. 2012).

Une autre limite de validité externe liée aux pratiques françaises peut provenir des pratiques concernant l'interruption médicale de grossesse (IMG), qui a pu augmenter la mortalité in utero de certaines causes. La France autorise l'IMG dans des situations où il est retenu « une forte probabilité que l'enfant à naître soit atteint d'une affection d'une particulière gravité » ou lorsque l'état de santé de la mère le justifie ('Code de santé publique article L2213-1 à L2213-3 '). La réalisation d'IMG en cas de RPMAT peut avoir lieu dans les cas de plus mauvais pronostic. La réalisation d'IMG en cas de RPMAT entre 14 et 24 SA ou de pré-éclampsie sévère avant 24 SA a pu augmenter le nombre de décès in utero et donc surestimer la survie observée parmi les naissances vivantes pour ces deux causes, alors que l'IMG n'est jamais proposée en cas de travail prématuré ou de MAP.

Ce travail a permis de montrer qu'il existait une association entre la cause de naissance prématurée et le pronostic des enfants. Ce résultat justifie de prendre en compte la cause de l'accouchement prématuré pour l'analyse de l'impact d'une intervention ou d'une caractéristique sur le devenir des prématurés. Afin de prendre en compte la cause, les analyses portant le pronostic lié à une intervention ou un autre facteur pourraient ajuster leur analyse sur la cause de l'accouchement prématuré. Les analyses portant sur une intervention ou un facteur spécifique à une cause ne devrait pas inclure dans le groupe de comparaison des enfants issus d'une autre cause d'accouchement prématuré.

Cette classification a été utilisée pour les deux publications de cette thèse, mais également pour plusieurs travaux portant sur les données d'EIPAGE 2 afin de prendre en compte la cause ou d'étudier des facteurs spécifiques à une cause (Perlberg et al. 2016; Chevallier et al. 2017; Lorthe et al. 2019; Desplanches et al. 2019; Torchin et al. 2016; Diguisto et al. 2017; Maisonneuve et al. 2020). Grâce à l'utilisation de classes simples et aux définitions consensuelles, cette classification peut être facilement reproduite sur d'autres bases de données et pourraient permettre des comparaisons entre centres ou internationales.

La connaissance du pronostic des prématurés peut également avoir des retombées en pratique clinique. La classification utilise des données anténatales exclusivement. Il est donc possible dans les situations à risque de prématurité d'utiliser les résultats liés à cette classification pour préciser l'information qui est délivrée aux parents sur le pronostic de leur enfant à naître. Les obstétriciens et les pédiatres peuvent également utiliser ces résultats pour adapter leurs décisions de prise en charge.

Les données du suivi des enfants à 5 ans ½ sont disponibles depuis fin 2019, et la cohorte EIPAGE 2 a été financée pour un suivi des enfants jusqu'à l'âge de 12 ans. Le travail de recherche de cette thèse va pouvoir être poursuivi sur les données d'EIPAGE 2. Grâce à ma participation future en tant que chercheur au sein de l'équipe EPOPé, je vais pouvoir

poursuivre les analyses portant sur l'impact de la cause de l'accouchement prématuré sur le devenir cognitif des enfants au long cours avec l'aide des pédiatres gynécologues et épidémiologistes de l'unité. Si nous avons montré que le pronostic à court terme entre les enfants nés du fait d'une RPMAT et ceux nés du fait travail prématuré consécutif à une MAP était similaire, des questions non résolues persistent sur le devenir de ces enfants à plus long terme. En effet, la RPMAT pourrait être associée à un plus mauvais devenir neurologique que le travail prématuré consécutif à une MAP en raison du risque de complications infectieuses et d'hypoxie aiguë (HRP, prociidence). Une analyse en cours cherche à comparer le devenir neurologique à deux ans des accouchements prématurés survenant du fait d'un travail prématuré consécutif à une MAP à ceux survenant du fait d'une RPMAT. La population étudiée inclut presque 2000 enfants nés entre 24 et 34 SA et 6 jours, dont 35% du fait d'une RPMAT et 65% du fait d'un travail prématuré avant terme.

Nous avons vu que les phénomènes physiopathologiques responsables des pathologies causant les accouchements prématurés pouvaient impacter particulièrement le développement cérébral du fœtus. Chez les survivants, le devenir neurologique est la première préoccupation des parents et des soignants. Une étude sur une cohorte uni centrique rétrospective de prématurité tardive est également en cours afin de chercher à vérifier l'applicabilité de la classification sur les causes de prématurité tardive et de rechercher un impact de ces causes sur la morbidité néonatale. La réflexion portée sur les causes d'accouchement prématuré et le pronostic qui leur est associé me permet de contribuer aux réflexions d'un groupe de recherche en obstétrique d'EPIPAGE 2 coordonné par Gilles Kayem et Elsa Lorthe sur l'intérêt et la façon de prendre en compte la cause de l'accouchement prématuré pour les analyses portant sur la cohorte.

Bibliographie

- 'ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy'. 2019. *Obstet Gynecol*, 133: e26-e50.
- 'ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction'. 2019. *Obstet Gynecol*, 133: e97-e109.
- Al Hamayel, N. A., H. Baghlaf, K. Blakemore, J. P. Crino, and I. Burd. 2020. 'Significance of abnormal umbilical artery Doppler studies in normally grown fetuses', *Matern Health Neonatol Perinatol*, 6: 1.
- Alfirevic, Z., T. Stampalija, and T. Dowswell. 2017. 'Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies', *Cochrane Database Syst Rev*, 6: CD007529.
- Alfirevic, Z., T. Stampalija, and N. Medley. 2015. 'Fetal and umbilical Doppler ultrasound in normal pregnancy', *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: Cd001450.
- Ananth, C. V., Y. Oyelese, N. Srinivas, L. Yeo, and A. M. Vintzileos. 2004. 'Preterm premature rupture of membranes, intrauterine infection, and oligohydramnios: risk factors for placental abruption', *Obstet Gynecol*, 104: 71-7.
- Ananth, C. V., and A. M. Vintzileos. 2006. 'Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes', *J Matern Fetal Neonatal Med*, 19: 773-82.
- Ancel, P. Y., F. Goffinet, Epipage- Writing Group, P. Kuhn, B. Langer, J. Matis, X. Hernandez, P. Chabanier, L. Joly-Pedespan, B. Lecomte, F. Vendittelli, M. Dreyfus, B. Guillois, A. Burguet, P. Sagot, J. Sizun, A. Beuchee, F. Rouget, A. Favreau, E. Saliba, N. Bednarek, P. Morville, G. Thiriez, L. Marpeau, S. Marret, G. Kayem, X. Durmeyer, M. Granier, O. Baud, P. H. Jarreau, D. Mitanchez, P. Boileau, P. Boulot, G. Cambonie, H. Daude, A. Bedu, F. Mons, J. Fresson, R. Vieux, C. Alberge, C. Arnaud, C. Vayssiere, P. Truffert, V. Pierrat, D. Subtil, C. D'Ercole, C. Gire, U. Simeoni, A. Bongain, L. Sentilhes, J. C. Roze, J. Gondry, A. Leke, M. Deiber, O. Claris, J. C. Picaud, A. Ego, T. Debillon, A. Poulichet, E. Coline, A. Favre, O. Flechelles, S. Samperiz, D. Ramful, B. Branger, V. Benhammou, L. Foix-L'Helias, L. Marchand-Martin, and M. Kaminski. 2015. '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*, 169: 230-8.
- Barros, F. C., A. T. Papageorgiou, C. G. Victora, J. A. Noble, R. Pang, J. Iams, L. Cheikh Ismail, R. L. Goldenberg, A. Lambert, M. S. Kramer, M. Carvalho, A. Conde-Agudelo, Y. A. Jaffer, E. Bertino, M. G. Gravett, D. G. Altman, E. O. Ohuma, M. Purwar, I. O. Frederick, Z. A. Bhutta, S. H. Kennedy, J. Villar, Fetal International, and Century Newborn Growth Consortium for the 21st. 2015. 'The distribution of clinical phenotypes of preterm birth syndrome: implications for prevention', *JAMA Pediatr*, 169: 220-9.
- Barros, F. C., and P. Velez Mdel. 2006. 'Temporal trends of preterm birth subtypes and neonatal outcomes', *Obstet Gynecol*, 107: 1035-41.
- Baschat, A. A. 2011. 'Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction', *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37: 501-14.
- Baschat, A. A., R. M. Viscardi, B. Hussey-Gardner, N. Hashmi, and C. Harman. 2009. 'Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters', *Ultrasound Obstet Gynecol*, 33: 44-50.
- Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. . 2000. 'Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction.', *Ultrasound Obstet Gynecol*, Oct 16: 407-13. .

- Basso, O., and A. J. Wilcox. 2009. 'Intersecting birth weight-specific mortality curves: solving the riddle', *Am J Epidemiol*, 169: 787-97.
- Baud O, Fontaine RH, Olivier P, Maury L, Moussawi El F, Bauvin I, et al. 2007. 'Premature rupture of membranes: pathophysiology of neurological impact', *Archives de Pédiatrie*, Sep 14: S49–53. .
- Baud, O., V. Zupan, T. Lacaze-Masmonteil, F. Audibert, T. Shojaei, B. Thebaud, Y. Ville, R. Frydman, and M. Dehan. 2000. 'The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants', *BJOG*, 107: 877-84.
- Beaino, G., B. Khoshnood, M. Kaminski, V. Pierrat, S. Marret, J. Matis, B. Ledésert, G. Thiriez, J. Fresson, J. C. Rozé, V. Zupan-Simunek, C. Arnaud, A. Burguet, B. Larroque, G. Bréart, and P. Y. Ancel. 2010. 'Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study', *Dev Med Child Neurol*, 52: e119-25.
- Beaino, G., B. Khoshnood, M. Kaminski, V. Pierrat, S. Marret, J. Matis, B. Ledesert, G. Thiriez, J. Fresson, J. C. Roze, V. Zupan-Simunek, C. Arnaud, A. Burguet, B. Larroque, G. Breart, P. Y. Ancel, and EpiPAGE Study Group. 2010. 'Predictors of cerebral palsy in very preterm infants: the EPIPAGE prospective population-based cohort study', *Dev Med Child Neurol*, 52: e119-25.
- Bilardo, C. M., K. H. Nicolaidis, and S. Campbell. 1990. 'Doppler measurements of fetal and uteroplacental circulations: relationship with umbilical venous blood gases measured at cordocentesis', *Am J Obstet Gynecol*, 162: 115-20.
- Blanc, J., N. Resseguier, F. Goffinet, E. Lorthe, G. Kayem, P. Delorme, C. Vayssiere, P. Auquier, and C. D'Ercole. 2019. 'Association between gestational age and severe maternal morbidity and mortality of preterm cesarean delivery: a population-based cohort study', *Am J Obstet Gynecol*, 220: 399 e1-99 e9.
- Blanks, A. M., and S. Thornton. 2003. 'The role of oxytocin in parturition', *BJOG*, 110 Suppl 20: 46-51.
- Blencowe, Hannah, Simon Cousens, Mikkel Z. Oestergaard, Doris Chou, Ann-Beth Moller, Rajesh Narwal, Alma Adler, Claudia Vera Garcia, Sarah Rohde, Lale Say, and Joy E. Lawn. 2012. 'National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications', *The Lancet*, 379: 2162-72.
- Blondel, B., V. Pierrat, and L. Foix-L'Helias. 2018. 'Changes in conditions at birth in France from 1995 to 2016: Results of the National Perinatal Surveys', *Arch Pediatr*, 25: 245-46.
- Boland, R. A., J. A. Dawson, P. G. Davis, and L. W. Doyle. 2015. 'Why birthplace still matters for infants born before 32 weeks: Infant mortality associated with birth at 22-31 weeks' gestation in non-tertiary hospitals in Victoria over two decades', *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 55: 163-9.
- Bose, C., L. J. Van Marter, M. Laughon, T. M. O'Shea, E. N. Allred, P. Karna, R. A. Ehrenkranz, K. Boggess, A. Leviton, and Investigators Extremely Low Gestational Age Newborn Study. 2009. 'Fetal growth restriction and chronic lung disease among infants born before the 28th week of gestation', *Pediatrics*, 124: e450-8.
- Brusch, S., T. Burkhardt, J. Kurmanavicius, D. Bassler, R. Zimmermann, G. Natalucci, and N. Ochsenbein-Kolble. 2016. 'Neurodevelopmental outcome in very low birthweight infants with pathological umbilical artery flow', *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 101: F212-6.
- Chauhan, S. P., L. M. Gupta, N. W. Hendrix, V. Berghella, Obstetricians American College of, and Gynecologists. 2009. 'Intrauterine growth restriction: comparison of American

- College of Obstetricians and Gynecologists practice bulletin with other national guidelines', *Am J Obstet Gynecol*, 200: 409 e1-6.
- Chen, A., S. A. Feresu, and M. J. Barsoom. 2009. 'Heterogeneity of preterm birth subtypes in relation to neonatal death', *Obstet Gynecol*, 114: 516-22.
- Chevallier, M., T. Debillon, V. Pierrat, P. Delorme, G. Kayem, M. Durox, F. Goffinet, S. Marret, and P. Y. Ancel. 2017. 'Leading causes of preterm delivery as risk factors for intraventricular hemorrhage in very preterm infants: results of the EPIPAGE 2 cohort study', *Am J Obstet Gynecol*, 216: 518.e1-18.e12.
- 'Code de santé publique article L2213-1 à L2213-3 '
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171543&cidTexte=LEGITEXT000006072665>.
- Conde-Agudelo, A., and R. Romero. 2009. 'Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks' gestation: a systematic review and metaanalysis', *Am J Obstet Gynecol*, 200: 595-609.
- Costeloe, K., E. Hennessy, A. T. Gibson, N. Marlow, and A. R. Wilkinson. 2000. 'The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability', *Pediatrics*, 106: 659-71.
- Costeloe, K. L., E. M. Hennessy, S. Haider, F. Stacey, N. Marlow, and E. S. Draper. 2012. 'Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies)', *BMJ*, 345: e7976.
- Council on Children With Disabilities, Pediatrics Section on Developmental Behavioral, Committee Bright Futures Steering, and Committee Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory. 2006. 'Identifying infants and young children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening', *Pediatrics*, 118: 405-20.
- Crowther, C. A., P. F. Middleton, M. Voysey, L. Askie, L. Duley, P. G. Pryde, S. Marret, L. W. Doyle, and Amicable Group. 2017. 'Assessing the neuroprotective benefits for babies of antenatal magnesium sulphate: An individual participant data meta-analysis', *PLoS Med*, 14: e1002398.
- Da Fre, M., A. Polo, D. Di Lallo, S. Piga, L. Gagliardi, V. Carnielli, S. Miniaci, F. Macagno, L. Rava, P. Ferrante, and M. Cuttini. 2015. 'Size at birth by gestational age and hospital mortality in very preterm infants: results of the area-based ACTION project', *Early Hum Dev*, 91: 77-85.
- de Waal, C. G., N. Weisglas-Kuperus, J. B. van Goudoever, and F. J. Walther. 2012. 'Mortality, neonatal morbidity and two year follow-up of extremely preterm infants born in The Netherlands in 2007', *PLoS One*, 7: e41302.
- Dean, J. M., Z. Shi, B. Fleiss, K. C. Gunn, F. Groenendaal, F. van Bel, M. Derrick, S. E. Juul, S. Tan, P. Gressens, C. Mallard, L. Bennet, and A. J. Gunn. 2015. 'A Critical Review of Models of Perinatal Infection', *Dev Neurosci*, 37: 289-304.
- Desplanches, T., B. Blondel, A. S. Morgan, A. Burguet, M. Kaminski, B. Lecomte, L. Marchand-Martin, J. C. Roze, P. Sagot, P. Truffert, J. Zeitlin, P. Y. Ancel, and J. Fresson. 2019. 'Volume of Neonatal Care and Survival without Disability at 2 Years in Very Preterm Infants: Results of a French National Cohort Study', *J Pediatr*, 213: 22-29 e4.
- Diguisto, C., F. Goffinet, E. Lorthe, G. Kayem, J. C. Roze, P. Boileau, B. Khoshnood, V. Benhammou, B. Langer, L. Sentilhes, D. Subtil, E. Azria, M. Kaminski, P. Y. Ancel, and L. Foix-L'Helias. 2017. 'Providing active antenatal care depends on the place of birth for extremely preterm births: the EPIPAGE 2 cohort study', *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 102: F476-F82.

- Downes, K. L., K. L. Grantz, and E. D. Shenassa. 2017. 'Maternal, Labor, Delivery, and Perinatal Outcomes Associated with Placental Abruption: A Systematic Review', *Am J Perinatol*, 34: 935-57.
- Doyle, L. W., P. J. Anderson, R. Haslam, K. J. Lee, C. Crowther, and Group Australasian Collaborative Trial of Magnesium Sulphate Study. 2014. 'School-age outcomes of very preterm infants after antenatal treatment with magnesium sulfate vs placebo', *JAMA*, 312: 1105-13.
- Ekin, A., C. Gezer, C. E. Taner, M. Ozeren, I. Uyar, and I. Gulhan. 2014. 'Risk factors and perinatal outcomes associated with latency in preterm premature rupture of membranes between 24 and 34 weeks of gestation', *Arch Gynecol Obstet*, 290: 449-55.
- EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K 2009. 'One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden', *JAMA*, Jun 3;301: 2225–33. .
- Fang, J. L., K. C. Mara, A. L. Weaver, R. H. Clark, and W. A. Carey. 2019. 'Outcomes of outborn extremely preterm neonates admitted to a NICU with respiratory distress', *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.
- Flamant, C., B. Branger, S. Nguyen The Tich, E. de la Rochebrochard, C. Savagner, I. Berlie, and J. C. Roze. 2011. 'Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs', *PLoS One*, 6: e20004.
- Frey, H. A., and M. A. Klebanoff. 2016. 'The epidemiology, etiology, and costs of preterm birth', *Semin Fetal Neonatal Med*, 21: 68-73.
- Furman, B., I. Shoham-Vardi, A. Bashiri, O. Erez, and M. Mazor. 2000. 'Clinical significance and outcome of preterm prelabor rupture of membranes: population-based study', *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 92: 209-16.
- Gagliardi, L., F. Rusconi, M. Da Fre, G. Mello, V. Carnielli, D. Di Lallo, F. Macagno, S. Miniaci, C. Corchia, and M. Cuttini. 2013. 'Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study', *Pediatr Res*, 73: 794-801.
- Galinsky, R., C. A. Lear, J. M. Dean, G. Wassink, S. K. Dhillon, M. Fraser, J. O. Davidson, L. Bennet, and A. J. Gunn. 2018. 'Complex interactions between hypoxia-ischemia and inflammation in preterm brain injury', *Dev Med Child Neurol*, 60: 126-33.
- Garfinkle, J., E. W. Yoon, R. Alvaro, C. Nwaesei, M. Claveau, S. K. Lee, P. S. Shah, and Investigators Canadian Neonatal Network. 2019. 'Trends in sex-specific differences in outcomes in extreme preterms: progress or natural barriers?', *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.
- Garite, T. J., R. Clark, and J. A. Thorp. 2004. 'Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates', *Am J Obstet Gynecol*, 191: 481-7.
- Garite, T. J., C. A. Combs, K. Maurel, A. Das, K. Huls, R. Porreco, D. Reisner, G. Lu, M. Bush, B. Morris, A. Bleich, and Network Obstetrix Collaborative Research. 2017. 'A multicenter prospective study of neonatal outcomes at less than 32 weeks associated with indications for maternal admission and delivery', *Am J Obstet Gynecol*, 217: 72 e1-72 e9.
- Gkentzi, D., and G. Dimitriou. 2014. 'Long-term outcome of infants born late preterm', *Curr Pediatr Rev*, 10: 263-7.
- Goffinet, F., J. Paris, N. Heim, I. Nisand, and G. Breart. 1997. 'Predictive value of Doppler umbilical artery velocimetry in a low risk population with normal fetal biometry. A prospective study of 2016 women', *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 71: 11-9.
- Goldenberg, R. L., M. G. Gravett, J. Iams, A. T. Papageorghiou, S. A. Waller, M. Kramer, J. Culhane, F. Barros, A. Conde-Agudelo, Z. A. Bhutta, H. E. Knight, and J. Villar.

2012. 'The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system', *Am J Obstet Gynecol*, 206: 113-8.
- Goldenberg, Robert L., Jennifer F. Culhane, Jay D. Iams, and Roberto Romero. 2008. 'Epidemiology and causes of preterm birth', *The Lancet*, 371: 75-84.
- Grisaru-Granovsky, S., B. Reichman, L. Lerner-Geva, V. Boyko, C. Hammerman, A. Samueloff, and M. S. Schimmel. 2012. 'Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: a population-based study', *Am J Obstet Gynecol*, 206: 150.e1-7.
- GRIT study group. 2003. 'A randomised trial of timed delivery for the compromised preterm fetus: short term outcomes and Bayesian interpretation', *BJOG*, 110: 27-32.
- Guellec, I., S. Marret, O. Baud, G. Cambonie, A. Lapillonne, J. C. Roze, J. Fresson, C. Flamant, M. L. Charkaluk, C. Arnaud, and P. Y. Ancel. 2015. 'Intrauterine Growth Restriction, Head Size at Birth, and Outcome in Very Preterm Infants', *J Pediatr*, 167: 975-81 e2.
- Gupta, N., L. Shipley, N. Goel, K. Browning Carmo, A. Leslie, and D. Sharkey. 2019. 'Neurocritical care of high-risk infants during inter-hospital transport', *Acta Paediatr.*
- Helenius, K., G. Sjors, P. S. Shah, N. Modi, B. Reichman, N. Morisaki, S. Kusuda, K. Lui, B. A. Darlow, D. Bassler, S. Hakansson, M. Adams, M. Vento, F. Rusconi, T. Isayama, S. K. Lee, and L. Lehtonen. 2017. 'Survival in Very Preterm Infants: An International Comparison of 10 National Neonatal Networks', *Pediatrics*, 140.
- Hernandez-Diaz, S., E. F. Schisterman, and M. A. Hernan. 2006. 'The birth weight "paradox" uncovered?', *Am J Epidemiol*, 164: 1115-20.
- 'Hypertension in pregnancy: diagnosis and management | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107>'.
- Jacobsson, B., and G. Hagberg. 2004. 'Antenatal risk factors for cerebral palsy', *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 18: 425-36.
- Johnson, S., T. A. Evans, E. S. Draper, D. J. Field, B. N. Manktelow, N. Marlow, R. Matthews, S. Petrou, S. E. Seaton, L. K. Smith, and E. M. Boyle. 2015. 'Neurodevelopmental outcomes following late and moderate prematurity: a population-based cohort study', *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 100: F301-8.
- Kalikkot Thekkeveedu, R., M. C. Guaman, and B. Shivanna. 2017. 'Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology', *Respir Med*, 132: 170-77.
- Karsdorp, V. H., J. M. van Vugt, H. P. van Geijn, P. J. Kostense, D. Arduini, N. Montenegro, and T. Todros. 1994. 'Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery', *Lancet*, 344: 1664-8.
- Kim, Jin Kyu, Yun Sil Chang, Sein Sung, So Yoon Ahn, and Won Soon Park. 2018. 'Trends in the incidence and associated factors of late-onset sepsis associated with improved survival in extremely preterm infants born at 23–26 weeks' gestation: a retrospective study', *BMC Pediatrics*, 18.
- Kirsten, G. F., J. I. Van Zyl, F. Van Zijl, J. S. Maritz, and H. J. Odendaal. 2000. 'Infants of women with severe early pre-eclampsia: the effect of absent end-diastolic umbilical artery doppler flow velocities on neurodevelopmental outcome', *Acta Paediatr*, 89: 566-70.
- Kramer, M. S., A. Papageorghiou, J. Culhane, Z. Bhutta, R. L. Goldenberg, M. Gravett, J. D. Iams, A. Conde-Agudelo, S. Waller, F. Barros, H. Knight, and J. Villar. 2012. 'Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome', *Am J Obstet Gynecol*, 206: 108-12.
- Lackman, F., V. Capewell, B. Richardson, O. daSilva, and R. Gagnon. 2001. 'The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth

- according to fetal versus neonatal growth standards', *Am J Obstet Gynecol*, 184: 946-53.
- Lapcharoensap, W., S. C. Gage, P. Kan, J. Profit, G. M. Shaw, J. B. Gould, D. K. Stevenson, H. O'Brodovich, and H. C. Lee. 2015. 'Hospital variation and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a population-based cohort', *JAMA Pediatr*, 169: e143676.
- Larroque, B., G. Breart, M. Kaminski, M. Dehan, M. Andre, A. Burguet, H. Grandjean, B. Ledesert, C. Leveque, F. Maillard, J. Matis, J. C. Roze, P. Truffert, and group Epipage stusy. 2004. 'Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study', *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 89: F139-44.
- Lecarpentier, E., T. Fournier, J. Guibourdenche, and V. Tsatsaris. 2016. '[Pathophysiology of preeclampsia]', *Presse Med*, 45: 631-7.
- Levine, T. A., R. E. Grunau, F. M. McAuliffe, R. Pinnamaneni, A. Foran, and F. A. Alderdice. 2015. 'Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review', *Pediatrics*, 135: 126-41.
- Linsell, L., R. Malouf, J. Morris, J. J. Kurinczuk, and N. Marlow. 2015. 'Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review', *JAMA Pediatr*, 169: 1162-72.
- Løgavlen, V. V., M. S. Mikkelsen, and G. Zachariassen. 2019. 'Improved survival of very preterm born infants from 2000 to 2013 in Denmark', *Dan Med J*, 66.
- Lorch, S. A., M. Baiocchi, C. E. Ahlberg, and D. S. Small. 2012. 'The differential impact of delivery hospital on the outcomes of premature infants', *Pediatrics*, 130: 270-8.
- Lorthe, E., P. Y. Ancel, H. Torchin, M. Kaminski, B. Langer, D. Subtil, L. Sentilhes, C. Arnaud, B. Carbonne, T. Debillon, P. Delorme, C. D'Ercole, M. Dreyfus, C. Lebeaux, J. E. Galimard, C. Vayssiere, N. Winer, L. F. L'Hélias, F. Goffinet, and G. Kayem. 2017. 'Impact of Latency Duration on the Prognosis of Preterm Infants after Preterm Premature Rupture of Membranes at 24 to 32 Weeks' Gestation: A National Population-Based Cohort Study', *J Pediatr*, 182: 47-52 e2.
- Lorthe, E., L. Sentilhes, M. Quere, C. Lebeaux, N. Winer, H. Torchin, F. Goffinet, P. Delorme, G. Kayem, and Epipage- Obstetric Writing Group. 2019. 'Planned delivery route of preterm breech singletons, and neonatal and 2-year outcomes: a population-based cohort study', *BJOG*, 126: 73-82.
- Lorthe, E., H. Torchin, P. Delorme, P. Y. Ancel, L. Marchand-Martin, L. Foix-L'Hélias, V. Benhammou, C. Gire, C. d'Ercole, N. Winer, L. Sentilhes, D. Subtil, F. Goffinet, and G. Kayem. 2018. 'Preterm premature rupture of membranes at 22-25 weeks' gestation: perinatal and 2-year outcomes within a national population-based study (EPIPAGE-2)', *Am J Obstet Gynecol*, 219: 298.e1-98.e14.
- Lui, K., S. K. Lee, S. Kusuda, M. Adams, M. Vento, B. Reichman, B. A. Darlow, L. Lehtonen, N. Modi, M. Norman, S. Hakansson, D. Bassler, F. Rusconi, A. Lodha, J. Yang, P. S. Shah, and Investigators International Network for Evaluation of Outcomes of neonates. 2019. 'Trends in Outcomes for Neonates Born Very Preterm and Very Low Birth Weight in 11 High-Income Countries', *J Pediatr*, 215: 32-40 e14.
- Magee, L. A., D. A. De Silva, D. Sawchuck, A. Synnes, and P. von Dadelszen. 2019. 'No. 376-Magnesium Sulphate for Fetal Neuroprotection', *J Obstet Gynaecol Can*, 41: 505-22.
- Maisonneuve, E., E. Lorthe, H. Torchin, P. Delorme, L. Devisme, L. F. L'Hélias, S. Marret, D. Subtil, F. Bodeau-Livinec, V. Pierrat, L. Sentilhes, F. Goffinet, P. Y. Ancel, and G. Kayem. 2020. 'Association of Chorioamnionitis with Cerebral Palsy at Two Years after Spontaneous Very Preterm Birth: The EPIPAGE-2 Cohort Study', *J Pediatr*, 222: 71-78.e6.

- Man, J., J. C. Hutchinson, A. E. Heazell, M. Ashworth, I. Jeffrey, and N. J. Sebire. 2016. 'Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death', *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48: 579-84.
- Markhus, V. H., S. Rasmussen, S. A. Lie, and L. M. Irgens. 2011. 'Placental abruption and premature rupture of membranes', *Acta Obstet Gynecol Scand*, 90: 1024-9.
- McElrath, T. F., J. L. Hecht, O. Dammann, K. Boggess, A. Onderdonk, G. Markenson, M. Harper, E. Delpapa, E. N. Allred, and A. Leviton. 2008. 'Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification', *Am J Epidemiol*, 168: 980-9.
- McElrath, T. F., J. L. Hecht, O. Dammann, K. Boggess, A. Onderdonk, G. Markenson, M. Harper, E. Delpapa, E. N. Allred, A. Leviton, and Elgan Study Investigators. 2008. 'Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification', *Am J Epidemiol*, 168: 980-9.
- McIntire, D. D., S. L. Bloom, B. M. Casey, and K. J. Leveno. 1999. 'Birth weight in relation to morbidity and mortality among newborn infants', *N Engl J Med*, 340: 1234-8.
- Menon, R., and L. S. Richardson. 2017. 'Preterm prelabor rupture of the membranes: A disease of the fetal membranes', *Semin Perinatol*, 41: 409-19.
- Mone, Fionnuala, Fionnuala M. McAuliffe, and Stephen Ong. 2015. 'The clinical application of Doppler ultrasound in obstetrics', *The Obstetrician & Gynaecologist*, 17: 13-19.
- Moore, T., E. M. Hennessy, J. Myles, S. J. Johnson, E. S. Draper, K. L. Costeloe, and N. Marlow. 2012. 'Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies', *BMJ*, 345: e7961.
- Moriette, G., S. Rameix, E. Azria, A. Fournié, P. Andrini, L. Caeymaex, C. Dageville, F. Gold, P. Kuhn, L. Storme, and U. Siméoni. 2010a. 'Naissances très prématurées : dilemmes et propositions de prise en charge. Première partie : pronostic des naissances avant 28SA , identification d'une zone grise.', *Archives de Pédiatrie. Elsevier Masson SAS*, 7: 518-26. .
- . 2010b. '[Very premature births: Dilemmas and management. Part 1. Outcome of infants born before 28 weeks of postmenstrual age, and definition of a gray zone]', *Arch Pediatr*, 17: 518-26.
- Morris, Jonathan M., Christine L. Roberts, Jennifer R. Bowen, Jillian A. Patterson, Diana M. Bond, Charles S. Algert, Jim G. Thornton, and Caroline A. Crowther. 2016. 'Immediate delivery compared with expectant management after preterm pre-labour rupture of the membranes close to term (PPROMT trial): a randomised controlled trial', *The Lancet*, 387: 444-52.
- Mounier-Vehier, C., J. Amar, J. M. Boivin, T. Denolle, J. P. Fauvel, G. Plu-Bureau, V. Tsatsaris, and J. Blacher. 2016. '[Hypertension and pregnancy. Expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology]', *Presse Med*, 45: 682-99.
- Natarajan, G., and S. Shankaran. 2016. 'Short- and Long-Term Outcomes of Moderate and Late Preterm Infants', *Am J Perinatol*, 33: 305-17.
- Nicolaides, K. H., C. M. Bilardo, P. W. Soothill, and S. Campbell. 1988. 'Absence of end diastolic frequencies in umbilical artery: a sign of fetal hypoxia and acidosis', *BMJ*, 297: 1026-7.
- Oyelese, Y., and J. C. Smulian. 2006. 'Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa', *Obstet Gynecol*, 107: 927-41.
- Palisano, R., P. Rosenbaum, S. Walter, D. Russell, E. Wood, and B. Galuppi. 1997. 'Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy', *Dev Med Child Neurol*, 39: 214-23.

- Park, C. W., J. S. Park, E. R. Norwitz, K. C. Moon, J. K. Jun, and B. H. Yoon. 2015. 'Timing of Histologic Progression from Chorio-Deciduitis to Chorio-Deciduo-Amnionitis in the Setting of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of Membranes with Sterile Amniotic Fluid', *PLoS One*, 10: e0143023.
- Partap, U., U. Sovio, and G. C. Smith. 2016. 'Fetal Growth and the Risk of Spontaneous Preterm Birth in a Prospective Cohort Study of Nulliparous Women', *Am J Epidemiol*, 184: 110-9.
- Patel, R. M. 2016. 'Short- and Long-Term Outcomes for Extremely Preterm Infants', *Am J Perinatol*, 33: 318-28.
- Perlberg, J., P. Y. Ancel, B. Khoshnood, M. Durox, P. Boileau, M. Garel, M. Kaminski, F. Goffinet, L. Foix-L'Hélias, and group EpiPAGE-2 Ethics. 2016. 'Delivery room management of extremely preterm infants: the EPIPAGE-2 study', *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 101: F384-90.
- Pierrat, V., L. Marchand-Martin, C. Arnaud, M. Kaminski, M. Resche-Rigon, C. Lebeaux, F. Bodeau-Livinec, A. S. Morgan, F. Goffinet, S. Marret, P. Y. Ancel, and EpiPAGE-writing group. 2017. 'Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study', *BMJ*, 358: j3448.
- Piper, J. M., E. M. Xenakis, M. McFarland, B. D. Elliott, M. D. Berkus, and O. Langer. 1996. 'Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants?', *Obstet Gynecol*, 87: 169-74.
- Power, M. L., and J. Schulkin. 2006. 'Functions of corticotropin-releasing hormone in anthropoid primates: from brain to placenta', *Am J Hum Biol*, 18: 431-47.
- Ravelli, A. C., J. M. Schaaf, B. W. Mol, P. Tamminga, M. Eskes, J. A. van der Post, and A. Abu-Hanna. 2014. 'Antenatal prediction of neonatal mortality in very premature infants', *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 176: 126-31.
- Roberts, D., J. Brown, N. Medley, and S. R. Dalziel. 2017. 'Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth', *Cochrane Database Syst Rev*, 3: CD004454.
- Romero, R., S. K. Dey, and S. J. Fisher. 2014. 'Preterm labor: one syndrome, many causes', *Science*, 345: 760-5.
- Salihu, H. M., B. Bekan, M. H. Aliyu, D. J. Rouse, R. S. Kirby, and G. R. Alexander. 2005. 'Perinatal mortality associated with abruptio placenta in singletons and multiples', *Am J Obstet Gynecol*, 193: 198-203.
- Santhakumaran, Shalini, Yevgeniy Statnikov, Daniel Gray, Cheryl Battersby, Deborah Ashby, and Neena Modi. 2018. 'Survival of very preterm infants admitted to neonatal care in England 2008–2014: time trends and regional variation', *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 103: F208-F15.
- Sentilhes, L., B. Langer, and M. V. Senat. 2016. '[Guidelines for clinical practice: Prevention of spontaneous preterm birth (excluding preterm premature rupture of membranes) - Method and organization]', *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 45: 1210-12.
- Serenius, F., U. Ewald, A. Farooqi, V. Fellman, M. Hafstrom, K. Hellgren, K. Marsal, A. Ohlin, E. Olhager, K. Stjernqvist, B. Stromberg, U. Aden, K. Kallen, and Group Extremely Preterm Infants in Sweden Study. 2016. 'Neurodevelopmental Outcomes Among Extremely Preterm Infants 6.5 Years After Active Perinatal Care in Sweden', *JAMA Pediatr*, 170: 954-63.
- Shand, A. W., J. Hornbuckle, E. Nathan, J. E. Dickinson, and N. P. French. 2009. 'Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes', *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 49: 52-8.

- Shapiro-Mendoza, C. K., and E. M. Lackritz. 2012. 'Epidemiology of late and moderate preterm birth', *Semin Fetal Neonatal Med*, 17: 120-5.
- Shatrov, J. G., S. C. Birch, L. T. Lam, J. A. Quinlivan, S. McIntyre, and G. L. Mendz. 2010. 'Chorioamnionitis and cerebral palsy: a meta-analysis', *Obstet Gynecol*, 116: 387-92.
- Shepherd, E., R. A. Salam, P. Middleton, M. Makrides, S. McIntyre, N. Badawi, and C. A. Crowther. 2017. 'Antenatal and intrapartum interventions for preventing cerebral palsy: an overview of Cochrane systematic reviews', *Cochrane Database Syst Rev*, 8: CD012077.
- Sivarajasingam, S. P., N. Imami, and M. R. Johnson. 2016. 'Myometrial cytokines and their role in the onset of labour', *J Endocrinol*, 231: R101-r19.
- Skinner C, Mason B. . 2012. 'Weighting in the regression analysis of survey data with a cross-national application. ', *Can J Stat* 40: 697-711.
- Spinillo, A., L. Montanari, C. Bergante, G. Gaia, A. Chiara, and E. Fazzi. 2005. 'Prognostic value of umbilical artery Doppler studies in unselected preterm deliveries', *Obstet Gynecol*, 105: 613-20.
- Stoll, B. J., N. I. Hansen, E. F. Bell, M. C. Walsh, W. A. Carlo, S. Shankaran, A. R. Laptook, P. J. Sanchez, K. P. Van Meurs, M. Wyckoff, A. Das, E. C. Hale, M. B. Ball, N. S. Newman, K. Schibler, B. B. Poindexter, K. A. Kennedy, C. M. Cotten, K. L. Watterberg, C. T. D'Angio, S. B. DeMauro, W. E. Truog, U. Devaskar, R. D. Higgins, Health Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child, and Network Human Development Neonatal Research. 2015. 'Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012', *JAMA*, 314: 1039-51.
- Storme, L., D. Luton, L. Abdennebi-Najar, and I. Le Huerou-Luron. 2016. '[DOHaD: long-term impact of perinatal diseases (IUGR and prematurity)]', *Med Sci (Paris)*, 32: 74-80.
- 'Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE)'. 2000. *Dev Med Child Neurol*, 42: 816-24.
- Talati, A. N., D. N. Hackney, and S. Mesiano. 2017. 'Pathophysiology of preterm labor with intact membranes', *Semin Perinatol*, 41: 420-26.
- Teberg, A. J., F. J. Walther, and I. C. Pena. 1988. 'Mortality, morbidity, and outcome of the small-for-gestational age infant', *Semin Perinatol*, 12: 84-94.
- Teune, M. J., S. Bakhuizen, C. Gyamfi Bannerman, B. C. Opmeer, A. H. van Kaam, A. G. van Wassenaer, J. M. Morris, and B. W. Mol. 2011. 'A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm', *Am J Obstet Gynecol*, 205: 374 e1-9.
- Teune, M. J., A. G. van Wassenaer, S. van Buuren, B. W. Mol, B. C. Opmeer, and Pops Collaborative Study Group Dutch. 2012. 'Perinatal risk-indicators for long-term respiratory morbidity among preterm or very low birth weight neonates', *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 163: 134-41.
- Thornton, J. G., J. Hornbuckle, A. Vail, D. J. Spiegelhalter, and M. Levene. 2004. 'Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial', *Lancet*, 364: 513-20.
- Torchin, H., P. Y. Ancel, F. Goffinet, J. M. Hascoët, P. Truffert, D. Tran, C. Lebeaux, and P. H. Jarreau. 2016. 'Placental Complications and Bronchopulmonary Dysplasia: EPIPAGE-2 Cohort Study', *Pediatrics*, 137: e20152163.
- Torchin, H., P. Y. Ancel, P. H. Jarreau, and F. Goffinet. 2015. '[Epidemiology of preterm birth: Prevalence, recent trends, short- and long-term outcomes]', *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 44: 723-31.

- Torrance, H. L., M. C. Bloemen, E. J. Mulder, P. G. Nikkels, J. B. Derks, L. S. de Vries, and G. H. Visser. 2010. 'Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction', *Ultrasound Obstet Gynecol*, 36: 171-7.
- Tyson, J. E., K. Kennedy, S. Broyles, and C. R. Rosenfeld. 1995. 'The small for gestational age infant: accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival?', *Pediatrics*, 95: 534-8.
- Valcamonico, A., P. Accorsi, S. Battaglia, M. Soregaroli, D. Beretta, and T. Frusca. 2004. 'Absent or reverse end-diastolic flow in the umbilical artery: intellectual development at school age', *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 114: 23-8.
- van der Ham, D. P., J. L. van der Heyden, B. C. Opmeer, A. L. Mulder, R. M. Moonen, J. H. van Beek, M. T. Franssen, K. W. Bloemenkamp, J. M. Sikkema, C. J. de Groot, M. Porath, A. Kwee, M. D. Woiski, J. H. Duvekot, B. M. Akerboom, A. J. van Loon, J. W. de Leeuw, C. Willekes, B. W. Mol, and J. G. Nijhuis. 2012. 'Management of late-preterm premature rupture of membranes: the PPROMEXIL-2 trial', *Am J Obstet Gynecol*, 207: 276 e1-10.
- van der Ham, D. P., S. M. Vijgen, J. G. Nijhuis, J. J. van Beek, B. C. Opmeer, A. L. Mulder, R. Moonen, M. Groenewout, M. G. van Pampus, G. D. Mantel, K. W. Bloemenkamp, W. J. van Wijngaarden, M. Sikkema, M. C. Haak, P. J. Pernet, M. Porath, J. F. Molkenboer, S. Kuppens, A. Kwee, M. E. Kars, M. Woiski, M. J. Weinans, H. I. Wildschut, B. M. Akerboom, B. W. Mol, C. Willekes, and Ppromexil trial group. 2012. 'Induction of labor versus expectant management in women with preterm prelabor rupture of membranes between 34 and 37 weeks: a randomized controlled trial', *PLoS Med*, 9: e1001208.
- Vanhaesebrouck, P., K. Allegaert, J. Bottu, C. Debauche, H. Devlieger, M. Docx, A. Francois, D. Haumont, J. Lombet, J. Rigo, K. Smets, I. Vanherreweghe, B. Van Overmeire, P. Van Reempts, and Group Extremely Preterm Infants in Belgium Study. 2004. 'The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium', *Pediatrics*, 114: 663-75.
- Vayssiere, C., L. Sentilhes, A. Ego, C. Bernard, D. Cambourieu, C. Flamant, G. Gascoin, A. Gaudineau, G. Grange, V. Houfflin-Debarge, B. Langer, V. Malan, P. Marcorelles, J. Nizard, F. Perrotin, L. Salomon, M. V. Senat, A. Serry, V. Tessier, P. Truffert, V. Tsatsaris, C. Arnaud, and B. Carbonne. 2015. 'Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians', *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 193: 10-8.
- Verburg, P. E., G. A. Dekker, K. Venugopal, W. Scheil, Jjhm Erwich, B. W. Mol, and C. T. Roberts. 2018. 'Long-term Trends in Singleton Preterm Birth in South Australia From 1986 to 2014', *Obstet Gynecol*, 131: 79-89.
- Villar, J., A. T. Papageorghiou, H. E. Knight, M. G. Gravett, J. Iams, S. A. Waller, M. Kramer, J. F. Culhane, F. C. Barros, A. Conde-Agudelo, Z. A. Bhutta, and R. L. Goldenberg. 2012. 'The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification', *Am J Obstet Gynecol*, 206: 119-23.
- Vincer, M. J., A. C. Allen, V. M. Allen, T. F. Baskett, and C. M. O'Connell. 2014. 'Trends in the prevalence of cerebral palsy among very preterm infants (<31 weeks' gestational age)', *Paediatr Child Health*, 19: 185-9.
- Vogel, J. P., S. Chawanpaiboon, A. B. Moller, K. Watananirun, M. Bonet, and P. Lumbiganon. 2018. 'The global epidemiology of preterm birth', *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 52: 3-12.
- Vohr, B. 2013. 'Long-term outcomes of moderately preterm, late preterm, and early term infants', *Clin Perinatol*, 40: 739-51.

- Vossbeck S, de Camargo OK, Grab D, Bode H, Pohlandt F. 2001. 'Neonatal and neurodevelopmental outcome in infants born before 30 weeks of gestation with absent or reversed end-diastolic flow velocities in the umbilical artery', *Eur J Pediatr.*, Feb;160 128-34.
- Weiner, C. P. 1990. 'The relationship between the umbilical artery systolic/diastolic ratio and umbilical blood gas measurements in specimens obtained by cordocentesis', *Am J Obstet Gynecol*, 162: 1198-202.
- Weiner, E., H. Miremberg, E. Grinstein, L. Schreiber, S. Ginath, J. Bar, and M. Kovo. 2016. 'Placental histopathology lesions and pregnancy outcome in pregnancies complicated with symptomatic vs. non-symptomatic placenta previa', *Early Hum Dev*, 101: 85-9.
- Wixey, J. A., K. M. Lee, S. M. Miller, K. Goasdoue, P. B. Colditz, S. Tracey Bjorkman, and K. K. Chand. 2019. 'Neuropathology in intrauterine growth restricted newborn piglets is associated with glial activation and proinflammatory status in the brain', *J Neuroinflammation*, 16: 5.
- Younge, N., R. F. Goldstein, C. M. Bann, S. R. Hintz, R. M. Patel, P. B. Smith, E. F. Bell, M. A. Rysavy, A. F. Duncan, B. R. Vohr, A. Das, R. N. Goldberg, R. D. Higgins, C. M. Cotten, Health Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child, and Network Human Development Neonatal Research. 2017. 'Survival and Neurodevelopmental Outcomes among Periviable Infants', *N Engl J Med*, 376: 617-28.
- Zeitlin, J., K. Szamotulska, N. Drewniak, A. D. Mohangoo, J. Chalmers, L. Sakkeus, L. Irgens, M. Gatt, M. Gissler, B. Blondel, and Group Euro-Peristat Preterm Study. 2013. 'Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries', *BJOG*, 120: 1356-65.

Annexes

Annexe 1 : Extrait du questionnaire EPIPAGE 2 sur le motif d'arrêt de grossesse

Si décision d'arrêt de la grossesse, c'est à dire déclenchement ou césarienne avant travail, motifs de décision :	
	non=0, oui=1
- HTA	L ml28l
- Prééclampsie : indication maternelle de l'arrêt de grossesse	L ml29l
- Prééclampsie : indication fœtale de l'arrêt de grossesse	L ml30l
- Eclampsie	L ml31l
- HELLP syndrome	L ml32l
- HRP	L ml33l
- Infection materno-fœtale ou suspicion d'infection materno-fœtale	L ml34l
- Rupture prématurée des membranes sans signe d'infection	L ml35l
- Retard de croissance intra utérin	L ml36l
- Diabète	L ml37l
- Placenta Prævia hémorragique	L ml38l
- Autre pathologie maternelle : Si oui, préciser en clair : ml39a.....	L ml39l
- Malformation fœtale	L ml40l
- Anomalies du RCF évoquant une hypoxie fœtale	L ml41l
- Anomalie de la vct	L ml42l
- Anomalies des dopplers fœtaux	L ml43l
- Autre pathologie fœtale : Si oui, préciser en clair : ml44a.....	L ml44l

Annexe 2 : Extrait du questionnaire EPIPAGE 2 sur l'indication de césarienne

Si césarienne,	
Indication de la césarienne : 2 réponses possibles _____	mm28l
_____	L mm29l
1 : Systématique pour terme ou présentation fœtale ou grossesse multiple	
2 : Anomalies du RCF pendant le travail	
3 : Stagnation de la dilatation	
4 : Non engagement et décision d'absentions de manœuvre	d_indiccesa
5 : Autre pathologie fœtale (rciu, etc)	
6 : Autre pathologie maternelle (prééclampsie, etc)	
7 : Autre, précisez	mm28a(var)

Annexe 3 : Causes rares d'accouchement prématuré n'ayant pas fait l'objet d'une classe

Pathologie	Nombre de cas (102)
Anomalies du RCF en dehors de tout contexte pathologique	29 (28.1)
Cholestase	6 (8.5)
Stéatose hépatique aigüe gravidique	2 (0.6)
Néoplasie maternelle	3 (5.8)
Sepsis maternel extra utérin	6 (2.2)
Insuffisance rénale	3 (2.7)
Insuffisance cardiaque	4 (1.4)
Pathologie utérine	2 (2.3)
Pathologie psychiatrique	2 (0.7)
Diabète gestationnel	1 (0.4)
Anémie fœtale	8 (10.8)
Drépanocytose	1 (0.3)
Pathologie hématologique non cancéreuse	2 (2.3)
autres	33 (33.6)

Original Research

Cause of Preterm Birth as a Prognostic Factor for Mortality

Pierre Delorme, MD, François Goffinet, MD, PhD, Pierre-Yves Ancel, MD, PhD, Laurence Foix-L'Hélias, MD, PhD, Bruno Langer, MD, PhD, Cécile Lebeaux, MD, Laetitia Martin Marchand, MSc, Jennifer Zeitlin, PhD, Anne Ego, MD, PhD, Catherine Arnaud, MD, PhD, Christophe Vayssiere, MD, PhD, Elsa Lorthe, MSc, Xavier Durrmeyer, MD, Loïc Sentilhes, MD, PhD, Damien Subtil, MD, PhD, Thierry Debillon, MD, PhD, Norbert Winer, MD, PhD, Monique Kaminski, MSc, Claude D'Ercole, MD, PhD, Michel Dreyfus, MD, PhD, Bruno Carbonne, MD, PhD, and Gilles Kayem, MD, PhD

OBJECTIVE: To investigate the association of the cause of preterm birth on in-hospital mortality of preterm neonates born from 24 to 34 weeks of gestation.

METHODS: L'Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels (EPIPAGE)-2 is a prospective, nation-

wide, population-based cohort of very preterm births. After dividing causes of preterm birth into six mutually exclusive groups, we analyzed the association of each cause with in-hospital deaths of preterm neonates born alive with adjustment for organizational, maternal, and obstetric factors.

RESULTS: The analysis included 3,138 singleton live births from 24 to 34 weeks of gestation with a newborn in-hospital mortality rate of 5.0% (95% confidence interval 4.5–5.7). Preterm labor was the most frequent cause of preterm birth (n=1,293 [43.5%]) followed by preterm premature rupture of membranes (n=765 [23.9%]), hypertensive disorders without suspected fetal growth restriction (n=397 [12.7%]), hypertensive disorders with suspected fetal growth restriction (n=408 [10.9%]), placental abruption after an uncomplicated pregnancy (n=92 [3.0%]), and suspected fetal growth restriction without hypertensive disorders (n=183 [5.9%]). Neonates born because of suspected fetal growth restriction with or without hypertensive disorders (adjusted odds ratio [OR] 3.0 [1.9–4.7] and adjusted OR 2.3 [1.1–4.6], respectively) had higher adjusted risks of in-hospital death than those born after preterm labor. Risks of in-hospital mortality for preterm births caused by preterm premature rupture of membranes (adjusted OR 1.3 [0.9–1.9]), hypertensive disorders without fetal growth restriction (adjusted OR 0.7 [0.4–1.4]), or placental abruption (adjusted OR 1.6 [0.7–3.7]) were similar to those born after preterm labor.

CONCLUSION: Among neonates born alive before 34 weeks of gestation, only those born because of suspected fetal growth restriction have a higher mortality risk than those born after preterm labor.

(Obstet Gynecol 2016;127:40–8)

DOI: 10.1097/AOG.0000000000001179

Financial Disclosure

The authors did not report any potential conflicts of interest.

© 2015 by The American College of Obstetricians and Gynecologists. Published by Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

ISSN: 0029-7844/16



In Europe prematurity accounts for 5.5–11.1% of births and is the leading cause of in-hospital newborn mortality.¹ In women at risk of very preterm birth, it is crucial to give the parents the most accurate information regarding the neonatal prognosis. The prognostic assessment is currently based primarily on gestational age, although neonatal mortality may be associated with other factors, including birth weight, fetal sex, socioeconomic factors, and geographic origin.^{2,3}

Knowledge about the relations between the circumstances leading to the preterm delivery and neonatal outcome is sparse, although these may affect the prognosis. The *Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development has proposed an algorithm to predict the neonatal prognosis, which takes into account information available only after birth (birth weight) and does not include the cause of the preterm delivery.⁴ This cause, however, may be associated with biological phenomena affecting prognosis such as inflammation and cerebral hypoxemia.^{5,6} Moreover, the frequency of beneficial practices (antenatal corticosteroid therapy, cesarean delivery, and inborn status) may vary according to the cause of preterm birth. The potential improvement in our understanding of the prognostic factors of mortality appears to justify consideration of the cause of preterm birth. Using the cause of preterm birth to improve prognostic models and antenatal care requires that only antenatal factors be considered.

Our study used data from L'Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels (EPIPAGE)-2 national population-based cohort of preterm births seeking to identify the main cause of each birth and to analyze the associations between these causes and neonatal mortality.

MATERIALS AND METHODS

The study population comes from EPIPAGE-2, a national population-based cohort that included all stillbirths, terminations of pregnancy, and live births between 22 and 31 completed weeks of gestation in all maternity units in 25 French regions (21 of the 22 metropolitan regions and four overseas regions) during the inclusion period.

Inclusions took place during an 8-month period in 2011 in 25 regions in France for all extremely preterm births (22–26 weeks of gestation) and a 6-month period for all very preterm births (27–31 weeks of gestation). The study also included a sample of moderately preterm births (stillbirths, late terminations, and live births at 32–34 weeks of gestation) in the same regions, including all birth during a 5-week set period.

A coordinating committee was set up in each region specifically for the implementation of the study. Staff members were selected in each maternity ward and each neonatal unit to supervise inclusions and data collection. During recruitment, members of the regional coordinating committee visited all maternity units to ensure that all eligible children were identified.

At birth and during the neonatal period, data were collected in the maternity and neonatal units, extracted from the medical records, and completed by questions to obstetric and neonatal teams. Data extracted from maternity and neonatal records were entered directly online with a secure interface to maintain the confidentiality and privacy of data and personal information. The EPIPAGE coordination team used a centralized system to monitor and validate inclusions and data collection at the national level.

The recruitment durations were calculated to obtain a sample size that would provide a number of children at each week of gestation sufficient to demonstrate, among other things, differences in prognosis between preterm groups. Details about the design and methods of the national EPIPAGE-2 cohort have been published elsewhere.⁷ The committee for the protection of people participating in biomedical research (CPP: March 18, 2011, ref SC-2873) approved this study.

The study population included singleton liveborn neonates from 24 weeks of gestation to 34 weeks 6 days of gestation. Neonates with one or more severe malformations that might affect mortality, regardless of any association with chromosomal abnormalities, were excluded. Three perinatal specialists (G.K., F.G., and L.F.-L.), blinded to outcome, consensually determined the severity of the malformations. Multiple-order pregnancies were excluded because the prenatal decision-making process might well differs because of the cotwin and the frequency of twin-twin transfusion syndrome.

In 1998, it became mandatory in France to transfer women likely to deliver preterm to a level 3 facility before 33 weeks of gestation and to a level 2 facility between 33 and 36 weeks of gestation. Perinatal care has been organized by region, in perinatal networks, with direct relations between maternity units and the reference centers.⁸ The overall results for EPIPAGE-2 show that in 2011 active care for extremely preterm births usually took place for neonates born at and after 24 weeks of gestation.⁹ In-hospital mortality was defined as death before discharge home.

The EPIPAGE-2 questionnaire was constructed to provide precise prospective information about the



circumstances of the preterm delivery. Its principal cause was determined from the following information: medical indications for hospitalization; diseases identified during prenatal surveillance, including during hospitalization, especially suspected fetal growth restriction; mode of labor onset; and indications for cesarean delivery or induction of labor. Antenatal suspicion of fetal growth restriction was defined by an estimated fetal weight below the 10th percentile (according to the reference curve used at the hospital), growth arrest, and relevant fetal Doppler abnormalities.

Cases were excluded from the study if they had rare causes of preterm delivery (eg, acute fatty liver of pregnancy, severe fetal anemia, sickle cell anemia, psychiatric) that were very specific and difficult to group with other causes of preterm birth ($n=107$ for 15 different disorders [Appendix 1, available online at <http://links.lww.com/AOG/A724>]).

We defined six groups corresponding to the principal causes of preterm delivery:

1. Preterm labor group: preterm labor with intact membranes;
2. Preterm premature rupture of membranes (PROM) group: preterm PROM, defined by rupture of the membranes more than 24 hours before delivery;
3. Hypertensive disorders without fetal growth restriction group: hypertensive disorders (pregnancy-related hypertension, preeclampsia, hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count syndrome, and eclampsia) without prenatally suspected fetal growth restriction;
4. Hypertensive disorders with fetal growth restriction group: hypertensive disorders with suspected fetal growth restriction;
5. Placental abruption group: placental abruption after normal uncomplicated pregnancy (without hypertensive disorders, preterm labor, or preterm PROM); and
6. Fetal growth restriction without hypertensive disorders group: suspected fetal growth restriction without hypertensive disorders.

The following decision rules were applied when there were several potential causes: Women with preterm labor with intact membranes or preterm PROM were classified in their respective groups, even if a cesarean delivery was performed for maternal–fetal infection or fetal heart rate abnormalities. Placental abruption was classified in the preterm labor group if regular contractions had been developing longer than 24 hours, in the preterm PROM group when it had occurred, and as hypertensive disorders when they were present. When fetal growth restriction

or hypertensive disorders or both were associated with preterm labor or preterm PROM, they were classified as preterm labor or preterm PROM if labor began spontaneously or if a cesarean delivery was performed for maternal–fetal infection and as hypertensive disorders or fetal growth restriction without hypertensive disorders if labor was induced or a cesarean delivery performed for these reasons.

Two principal causes were identified in 8.2% of cases and three in 0.6%. In the preterm labor group, 3% of the women had hypertensive disorders and 3.4% suspected fetal growth restriction. In the preterm PROM group, 2% had hypertensive disorders and 5% suspected fetal growth restriction. Among the women in both hypertensive disorder groups, 4% had preterm labor and 3% preterm PROM. Of the women with fetal growth restriction without hypertensive disorders, 4% had preterm labor and 7% preterm PROM.

Gestational age refers to completed weeks of gestation and was the best estimate based on the date of the last menstrual period and an early prenatal ultrasonogram. Births before 24 weeks of gestation were not included because causes associated with preterm delivery before 24 weeks of gestation differ from those in the 24- to 34-week period, because there are usually no cesarean deliveries for suspected fetal growth restriction before 24 weeks of gestation in France.

The following factors were studied: social and demographic characteristics (maternal age, parity, country of birth, mother's health insurance coverage, marital status, and smoking), fetal sex, antenatal corticosteroid therapy, and being inborn, defined by birth in a level 3 establishment at a gestational age less than 32 weeks of gestation and in a level 2 or 3 facility at 32–34 weeks of gestation.

Categorical variables were compared with the χ^2 test or Fisher exact test, as appropriate. For continuous outcomes, data were analyzed with t tests for normally distributed variables and Wilcoxon or Kruskal-Wallis tests for nonnormally distributed variables, as appropriate. Descriptive statistics and bivariate tests were weighted according to the duration of the inclusion period because it varied with gestational age at birth to enable inclusion of sufficient numbers of births in each gestational age category (Fig. 1; Table 1).⁷ This weighting was not necessary for the multivariable analysis, which included gestational age.¹⁰ Weighted data are designated with an asterisk.

The independent effect of the cause of preterm birth on the risk of in-hospital mortality was tested and quantified with a two-level multivariable logistic



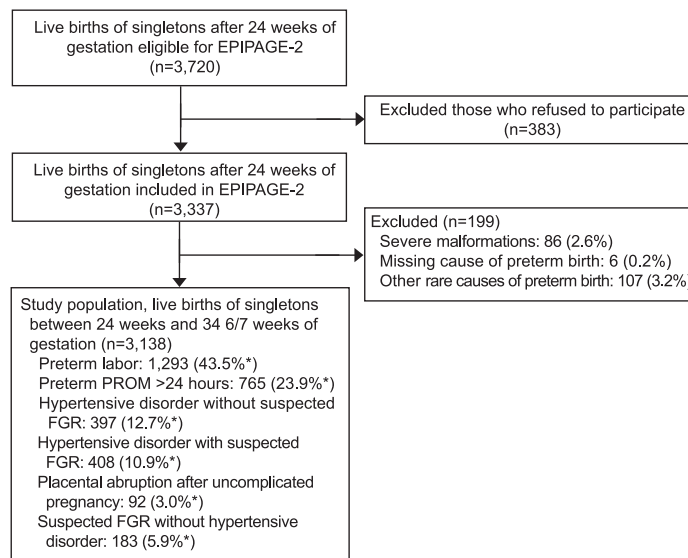


Fig. 1. Flowchart. *Weighted according to the recruitment period. PROM, premature rupture of membranes; FGR, fetal growth restriction. Delorme. Cause of Preterm Birth and Newborn Mortality. *Obstet Gynecol* 2016.

regression and a random intercept to take into account the hierarchical structure of the data with women clustered in maternity units. We tested for possible interactions among the causes of preterm birth and gestational age.

A first model including gestational age only was used to analyze the effect of the cause of preterm birth (model 1). We then built a model (model 2) by including all potential prognostic factors of newborn death identified from the literature (mother's age and place of birth, parity, health insurance, living with a partner, smoking, fetal sex, antenatal steroids, inborn status, and gestational age).

There were no missing values for gestational age, birth weight, inborn status, newborn vital status, or maternal age. All participants were included, regardless of missing data for social, demographic, or obstetric characteristics; multivariate analysis included a categorical variable for missing responses (missing data indicator). The missing value rate was 1% for previous deliveries, 5% for geographic origin, 8.9% for health insurance, 4% for living with partner, 3% for smoking status, 0.1% for fetal sex, and 1.8% for antenatal steroids.

We used Stata 12 for all analyses.

RESULTS

Figure 1 presents the flowchart culminating in the 3,138 births included in the analysis. The data for

these births come from 328 maternity units, each contributing from 1 to 82 deliveries with a mean of 9.5 births per facility.

Preterm labor was the principal cause of delivery in 43.5%* (*the percentages weighted according to duration of recruitment period) of the cases (95% confidence interval [CI] 41.1–45.9%) and preterm PROM in 23.9%* (95% CI 21.9–26.0%). The cause of delivery was a hypertensive disorder without antenatally suspected fetal growth restriction in 12.7%* (95% CI 11.2–14.4%) and with it in 10.9%* (95% CI 9.6–12.4%), placental abruption after uncomplicated pregnancy in 3.0%* (95% CI 2.3–3.9%), and suspected fetal growth restriction without hypertensive disorders in 5.9%* (95% CI 4.9–7.2%) (Fig. 1). Among the 591 preterm births resulting from suspected fetal growth restriction with or without any hypertensive disorders, the main reasons for delivery were fetal heart rate abnormalities (21%), abnormal Doppler (15%), arrested growth diagnosed from the growth curve (7%), mother's health (18%) (in the hypertensive disorder group only), and most often (38%) a combination of factors related to fetal heart rate, Doppler flow, and arrested growth.

Gestational age was not normally distributed among the groups of causes. Median gestational age differed significantly for the different causes of preterm birth ($P \leq .001$) as did the gestational age distribution ($P < .001$): groups with hypertensive disorders



Table 1. Characteristics of Preterm Births by Main Cause of Preterm Birth

Characteristics	Preterm Labor (n=1,293)	Preterm PROM Greater Than 24 h (n=765)	Hypertensive Disorder Without Suspected FGR (n=397)	Hypertensive Disorder With Suspected FGR (n=408)	Placental Abruption After Uncomplicated Pregnancy (n=92)	Suspected FGR Without Hypertensive Disorder (n=183)	P
Social and epidemiologic*							
Mother's age (y)							.06
Younger than 20	4 (3–6)	3 (2–5)	4 (2–8)	3 (2–7)	2 (1–6)	5 (2–13)	
20–35	78 (75–81)	74 (69–78)	75 (69–80)	68 (61–73)	85 (73–91)	74 (65–82)	
Older than 35	18 (15–21)	23 (19–27)	21 (16–27)	29 (23–36)	13 (7–24)	21 (14–29)	
Parity							<.01
0	52 (49–56)	46 (41–51)	57 (51–64)	58 (52–65)	35 (23–49)	52 (43–62)	
1	26 (22–29)	30 (25–34)	19 (14–25)	17 (12–22)	25 (16–38)	28 (19–37)	
2 or more	22 (19–25)	24 (20–28)	24 (18–30)	25 (20–32)	40 (27–55)	20 (13–29)	
Mother's place of birth							.15
Europe	83 (80–85)	79 (74–83)	76 (69–81)	82 (76–86)	96 (91–98)	83 (74–89)	
Northern Africa	7 (5–9)	7 (5–10)	8 (5–13)	6 (4–10)	1.5 (0.5–5)	5 (2–10)	
Other Africa	6 (5–8)	9 (6–12)	9 (6–14)	8 (5–11)	0.5 (0–4)	6 (3–13)	
Other	4 (3–6)	5 (4–8)	7 (4–11)	4 (3–7)	2 (1–6)	6 (3–14)	
National health insurance							.52
Yes	87 (84–89)	84.5 (80–88)	86 (81–90)	86.2 (80–91)	88 (74–95)	92.7 (86–96)	
Complementary universal health insurance	12 (10–15)	15 (12–19)	13 (9–18)	13.5 (9–19)	12 (5–26)	7 (3–14)	
No	1 (0.3–1)	0.5 (0.2–1)	1 (0.4–4)	0.3 (0–1.4)	0	0.3 (0–2)	
Lives with a partner							.32
Yes	89 (86–91)	88 (84–91)	91 (86–95)	89 (83–92)	94 (83–98)	83 (74–90)	
No	11 (9–13)	12 (9–16)	9 (5–14)	11 (7–17)	6 (2–17)	17 (10–26)	
Smoking during pregnancy							<.001
Yes	22 (19–25)	28 (24–32)	11 (8–16)	23 (17–29)	51 (37–64)	40 (30–49)	
No	78 (75–81)	72 (68–76)	89 (84–92)	77 (70–83)	49 (36–63)	60 (51–70)	
Obstetric*							
Birth weight (g)	1,865±577	1,772±546	1,604±485	1,210±377	1,754±470	1,254±367	<.01
Gestational age (wk)*							<.001
24–28	18 (16–19)	18 (16–21)	11 (9–14)	19 (16–23)	17 (11–24)	14 (10–19)	
29–32	28 (25–31)	30 (26–34)	45 (38–51)	44 (38–50)	36 (23–46)	41 (31–50)	
33–34	54 (51–58)	52 (47–56)	44 (37–51)	37 (30–44)	47 (36–63)	45 (36–56)	
Fetal sex							<.01
Male	58 (55–62)	58 (53–62)	51 (44–58)	45 (38–52)	67 (53–78)	48 (39–58)	
Female	42 (38–45)	42 (38–48)	49 (42–56)	55 (48–62)	33 (21–47)	52 (42–61)	
Antenatal steroids							<.001
Yes	63 (59–67)	83 (78–87)	77 (70–82)	85 (79–90)	23 (14–34)	91 (83–95)	
No	37 (33–40)	17 (14–22)	23 (18–30)	15 (10–21)	77 (66–86)	9 (5–17)	
Inborn							<.001
Yes	78 (75–81)	86 (83–89)	83 (78–87)	85 (80–88)	63 (50–75)	88 (82–92)	
No	22 (19–24)	14 (11–17)	17 (13–22)	15 (12–19)	37 (25–50)	12 (8–17)	

PROM, premature rupture of membranes; FGR, fetal growth restriction.

Data are % (95% confidence interval) or mean±standard deviation unless otherwise specified.

Bold indicates significance ($P<.005$).

There were missing data for previous deliveries: 1%, geographic origin: 5%, medical insurance: 8.9%, living with partner: 4%, smoking status: 3%, fetal sex: 0.1%, antenatal steroids: 1.8%.

* Weighted according to differential recruitment.

had higher rates of births between 29 and 32 weeks of gestation as did the preterm labor and preterm PROM groups between 33 and 34 weeks of gestation (Table 1).

In-hospital mortality was 5.0% (95% CI 4.5–5.7%) and was strongly associated with gestational age at birth (Fig. 2): 71.5% at 24 weeks of gestation, 39.0% at 25 weeks of gestation, 25.5% at 26 weeks of



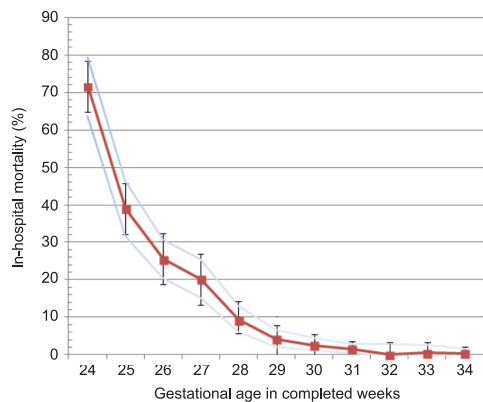


Fig. 2. In-hospital mortality for overall population by gestational age with 95% confidence intervals.

Delorme. Cause of Preterm Birth and Newborn Mortality. *Obstet Gynecol* 2016.

gestation, and less than 5% from 29 weeks of gestation. Twenty-four (6.4%) neonates died in the first 24 hours after birth, 92 (27.6%) from day 1 to day 7 after birth, 90 (27.7%) from day 8 to day 28, and 143 (38.3%) after day 28. The median date of death overall was day 9 (interquartile range 4–20); for preterm labor it was day 9 (interquartile range 4–18), for preterm PROM day 14 (interquartile range 4–27), for hypertensive disorders without fetal growth restriction day 7 (interquartile range 3–12), with fetal growth restriction day 8 (interquartile range 4–19), for placental abruption day 5 (interquartile range 3–7), and for isolated fetal growth restriction day 9 (interquartile range 4–31).

Cause of preterm birth was associated with in-hospital mortality ($P=.01$) in the bivariate analysis. The highest crude mortality rate (7.3%) was observed for the group with both hypertensive disorders and fetal growth restriction and the lowest for the group with hypertensive disorders without fetal growth restriction (2.4%, crude odds ratio [OR] 0.4, 95% CI 0.2–0.9).

After adjustment for gestational age and individual characteristics (model 2), the odds of in-hospital mortality tripled in the group with fetal growth restriction and hypertensive disorders (7.3%, adjusted OR 3.0, 95% CI 1.9–4.7) and doubled in the isolated fetal growth restriction group (3.3%, adjusted OR 2.3, 95% CI 1.1–4.6) compared with the preterm labor group.

A sensitivity analysis excluding births between 32 and 34 weeks of gestation because of their low

mortality rate (0.3%) showed the same results (mortality 12.4%, adjusted OR 2.9, 95% CI 1.8–4.6 for fetal growth restriction with hypertensive disorders and 8.3%, adjusted OR 2.3, 95% CI 1.1–4.7 for isolated fetal growth restriction). To investigate the effect of suspected fetal growth restriction across gestational age, we performed 2-level logistic regressions with all the adjustment factors used in model 2 for neonates born between 24 and 28 weeks of gestation and neonates born between 29 and 32 weeks of gestation. The order of magnitude of the odds ratios did not change.

The fetal growth restriction groups had the highest rate of the following prenatal factors: antenatal corticosteroids (85% with and 91% without hypertensive disorder), inborn births (85% and 88%), and female fetal sex (55% and 52%). The fetal growth restriction groups were associated with high mortality rates despite their association with these prenatal factors favorably linked to reduced in-hospital mortality (Table 2, models 1 and 2). In-hospital mortality among neonates born because of suspected fetal growth restriction was 5.9% (95% CI 4.2–7.7%) (Fig. 3): 100% at 24 weeks of gestation (one case), 37.5% at 25 weeks of gestation, 38% at 26 weeks of gestation, 32.7% at 27 weeks of gestation, and less than 5% after 29 weeks of gestation.

In-hospital mortality for the preterm PROM and preterm labor groups was 5.3% (95% CI 4.6–6.0%), 72% at 24 weeks of gestation (one case), 38% at 25 weeks of gestation, 23.6% at 26 weeks of gestation, 14.6% at 27 weeks of gestation, and less than 5% after 29 weeks of gestation.

Finally, mortality associated with deliveries resulting from preterm PROM (5.3%, adjusted OR 1.3, 95% CI 0.9–1.9), hypertensive disorders without fetal growth restriction (2.4%, adjusted OR 0.7 [0.4–1.4]), or placental abruption (6%, adjusted OR 1.6, 95% CI 0.7–3.7) was not significantly different from in-hospital mortality after preterm labor (5.2%) after adjustment.

DISCUSSION

After known patient and care prognostic factors were taken into account, suspected fetal growth restriction with or without hypertensive disorders was the only cause of preterm delivery associated with an excess risk of neonatal death. Preterm births caused by preterm PROM, preeclampsia, or isolated placental abruption were associated with a risk of in-hospital death similar to that for preterm labor. These results should improve information provided to parents and decision-making in both prenatal and postnatal management.



Table 2. Associations Between the Main Cause of Preterm Birth and In-Hospital Mortality

Main Cause Leading to Preterm Birth	n	In-Hospital Mortality*	P	Bivariate Analysis*		Model 1 [†]		Model 2 [‡]	
				OR	95% CI	aOR	95% CI	aOR	95% CI
Preterm labor	1,293	168 (5.2)	.01	1	Referent	1	Referent	1	Referent
Preterm PROM greater than 24 h	765	93 (5.4)		1	0.8–1.4	1.1	0.8–1.6	1.3	0.9–1.9
Hypertensive disorder without suspected FGR	397	16 (2.4)		0.4	0.2–0.9	0.7	0.4–1.2	0.7	0.4–1.4
Hypertensive disorder with suspected FGR	408	47 (7.3)		1.4	0.9–2.1	2.2	1.4–3.4	3.0	1.9–4.7
Placental abruption after uncomplicated pregnancy	92	12 (6.0)		1.1	0.6–2.2	2.2	1.0–4.9	1.6	0.7–3.7
Suspected FGR without hypertensive disorder	183	13 (3.3)		0.6	0.3–1.1	1.7	0.9–3.3	2.3	1.1–4.6
Social and epidemiologic characteristics									
Mother's age (y)									
20/35	2,324	246 (4.7)	.01	1	Referent	1	Referent	1	Referent
Younger than 20	146	24 (9.2)		2.1	1.3–3.4	1.6	0.9–2.9	1.5	0.8–2.9
Older than 35	668	79 (5.7)		1.2	0.9–1.7	1.3	0.9–1.8	1.2	0.9–1.7
Parity									
0	1,610	178 (5.1)	.65	1	Referent	1	Referent	1	Referent
1	766	92 (5.3)		1.0	0.8–1.4	1.3	0.9–1.7	1.3	0.9–1.9
2 or more	728	75 (4.6)		0.9	0.6–1.2	1.1	0.8–1.6	1.1	0.7–1.6
Mother's place of birth									
Europe	2,348	244 (4.6)	.2	1	Referent	1	Referent	1	Referent
Northern Africa	206	21 (4.8)		1.0	0.6–1.7	0.9	0.5–1.7	0.8	0.5–1.5
Other Africa	241	35 (7.0)		1.5	1.0–2.3	1.0	0.6–1.6	0.9	0.5–1.5
Other	158	17 (4.9)		1.1	0.6–1.8	0.9	0.5–1.7	0.6	0.3–1.3
National health insurance									
Yes	2,432	251 (4.6)	.04	1	Referent	1	Referent	1	Referent
Complementary universal health insurance	366	42 (5.0)		1.1	0.7–1.6	0.9	0.6–1.4	0.9	0.6–1.5
No	27	6 (14.3)		3.4	1.2–9.3	1.6	0.5–5.0	1.7	0.5–5.8
Lives with a partner									
No	2,629	284 (4.9)	.6	1	Referent	1	Referent	1	Referent
Yes	338	41 (5.4)		1.1	0.8–1.6	0.9	0.6–1.4	0.8	0.5–1.3
Smoking during pregnancy									
No	2,278	256 (5.1)	.73	1	Referent	1	Referent	1	Referent
Yes	757	80 (4.8)		0.9	0.7–1.3	1	0.7–1.3	0.9	0.6–1.2
Obstetric characteristics									
Fetal sex									
Female	1,437	145 (4.4)	.34	1	Referent	1	Referent	1	Referent
Male	1,699	203 (5.5)		1.1	0.9–1.4	1.4	1.1–1.8	1.6	1.2–2.1
Antenatal steroids									
No	700	125 (6.6)	.001	1	Referent	1	Referent	1	Referent
Yes	2,374	211 (4.3)		0.6	0.5–0.8	0.4	0.3–0.6	0.4	0.3–0.5
Inborn									
No	1,059	153 (9.2)	<.001	1	Referent	1	Referent	1	Referent
Yes	2,079	196 (3.7)		0.4	0.3–0.5	0.9	0.6–1.2	0.9	0.7–1.4

PROM, premature rupture of membranes; OR, odds ratio; CI, confidence interval; aOR, adjusted odds ratio; FGR, fetal growth restriction. Data are n (%) unless otherwise specified.

Bold indicates significance ($P < .005$).

* Weighted according to differential recruitment.

[†] Adjusted for gestational age, mixed effects logistic regression.

[‡] Adjusted for gestational age, maternal and obstetric characteristics, mixed effects logistic regression.



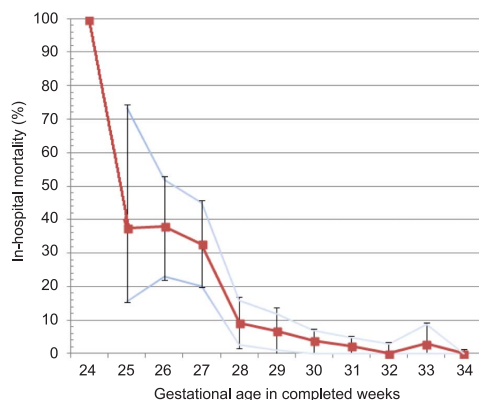


Fig. 3. In-hospital mortality for suspected fetal growth restriction population by gestational age with 95% confidence intervals.

Delorme. *Cause of Preterm Birth and Newborn Mortality. Obstet Gynecol* 2016.

EPIPAGE-2 is a prospective nationwide cohort study with a 93% participation rate and low rates of missing data.^{7,9} The prenatal questionnaire was designed to allow us to study the principal causes of these births. The multilevel analysis enabled us to take into account the nonindependence of data for women treated at the same hospital. Moreover, sample size provided statistical power of 98% and 92% to detect an OR of 2 for the effect of preterm PROM and hypertensive disorders, respectively. Few prospective studies in the general population have analyzed the prenatal factors associated with the death of preterm neonates.^{11–13} Only one population-based study including 2,085 singletons studied the cause of the preterm deliveries and found a higher rate of newborn mortality, after adjustment for gestational age, in the “placentation disorders group” including fetal growth restriction, maternal hypertension, and preeclampsia (adjusted OR 1.4, 95% CI 1.0–2.0).¹⁴ This finding does not contradict ours that suspected fetal growth restriction is the main causal factor associated with higher mortality because their placentation disorders group included fetal growth restriction cases. Moreover, our results show that hypertensive disorder do not increase newborn mortality as long as there is no fetal growth restriction.

A standard approach for taking the cause of preterm birth into account in assessing the child’s prognosis distinguishes spontaneous from induced deliveries.^{15–18} Reviewing the papers using these categories, however, shows clearly that these terms are

neither well defined nor consistently used and that the studies mostly fail to take confounding factors into account completely or even at all.^{17,19,20} However, the most important flaw is that this classification is not based on the diseases responsible for the preterm birth; depending on the clinical circumstances, the same cause is found in both groups. Thus, preterm PROM can cause preterm delivery either after spontaneous labor or after a cesarean delivery before labor for chorioamnionitis.

Most studies show an excess risk of mortality associated with fetal growth restriction,^{21–26} defined postnatally by birth weight below the 10th percentile. Comparison groups for small-for-gestational-age births often bring together all other preterm neonates, regardless of cause. Two authors have reported an association between antenatally suspected fetal growth restriction and excess mortality^{27,28} but without examining the cause of preterm birth.

Because the EPIPAGE-2 study was observational and nationwide, its external validity is high. Practices may nonetheless vary between hospitals, especially the criteria used to decide on an intervention to deliver because of fetal growth restriction.

Unlike other studies, mostly retrospective,^{17,29} we did not find a higher risk of in-hospital mortality in cases of preterm PROM compared with preterm labor or indeed with all other causes of preterm birth. The comparison with the preterm labor group thus does not explain this absence of excess risk. Distinguishing preterm labor from preterm PROM can be difficult in retrospective studies. The diagnosis of preterm PROM can be questionable given the lack of certainty that membrane rupture preceded the onset of labor. We chose a minimum cutoff of 24 hours between rupture and delivery to define preterm PROM, as in the Extremely premature infants Cure (EPICure; please see <http://www.epicure.ac.uk>) cohort.¹¹

The absence of an association between mortality and placental abruption may appear surprising. One explanation might be that only neonates born alive were included in this study and that most fetal deaths from this cause occur in utero or per partum. In a large series of similar cases, Salihi et al³⁰ found that in utero mortality (8.3%) was twice as high as neonatal mortality (4.2%). The small number of patients in the placental abruption group might also explain this lack of significance: our power to detect an OR of 2 for placental abruption compared with the preterm labor group was only 50%.

The odds of in-hospital death after preterm delivery for suspected fetal growth restriction with or without hypertensive disorders are triple those of



born because of preterm labor, whereas odds for preterm births caused by preterm PROM, hypertensive disorder without suspected fetal growth restriction, or isolated placental abruption were similar to that for preterm labor. This information should be used before birth for advising parents and in the decision-making process. A similar analysis of these children's short- and long-term morbidity might provide a better evaluation of their prognosis.

REFERENCES

- Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, Mohangoo AD, Chalmers J, Sakkeus L, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG* 2013;120:1356–65.
- Medlock S, Ravelli AC, Tamminga P, Mol BW, Abu-Hanna A. Prediction of mortality in very premature infants: a systematic review of prediction models. *PLoS One* 2011;6:e23441.
- Schaff JM, Mol BW, Abu-Hanna A, Ravelli AC. Ethnic disparities in the risk of adverse neonatal outcome after spontaneous preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2012;91:1402–8.
- Eunice Kennedy Shriver* National Institute of Child Health and Human Development. NICHD Neonatal Research Network (NRN): Extremely Preterm Birth Outcome Data. 2014. p. 1. Available at: https://www.nichd.nih.gov/about/org/der/branches/ppb/programs/epbo/Pages/epbo_case.aspx. Retrieved November 7, 2015.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75–84.
- Stegers EA, von Dadelszen P, Duvekot JJ, Pijnenborg R. Pre-eclampsia. *Lancet* 2010;376:631–44.
- Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE 2 Writing Group. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr* 2014;14:97.
- Papiernik E, Bucourt M, Zeitlin J, Senanedj P, Topuz B. Evolution de la régionalisation des soins périnataux dans le département de la Seine-Saint-Denis de 1989 à 1999. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2001;30:338–43.
- Ancel PY, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, 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;169:230–8.
- Skinner C, Mason B. Weighting in the regression analysis of survey data with a cross-national application. *Can J Stat* 2012; 40:697–711.
- 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.
- EXPRESS Group, Fellman V, Hellström-Westas L, Norman M, Westgren M, Källén K, et al. One-year survival of extremely preterm infants after active perinatal care in Sweden. *JAMA* 2009;301:2225–33.
- Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Shankaran S, Laptook AR, Walsh MC, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2010;126:443–56.
- Gagliardi L, Rusconi F, Da Frè M, Mello G, Carnielli V, Di Lallo D, et al. Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study. *Pediatr Res* 2013;73:794–801.
- Kramer MS, Papageorgiou A, Culhane J, Bhutta Z, Goldenberg RL, Gravett M, et al. Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:108–12.
- Villar J, Papageorgiou AT, Knight HE, Gravett MG, Iams J, Waller SA, et al. The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206: 119–23.
- Chen A, Feresu SA, Barsoom MJ. Heterogeneity of preterm birth subtypes in relation to neonatal death. *Obstet Gynecol* 2009;114:516–22.
- Pickett KE, Abrams B, Selvin S. Defining preterm delivery—the epidemiology of clinical presentation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000;14:305–8.
- McElrath TF, Hecht JL, Dammann O, Boggess K, Onderdonk A, Markenson G, et al. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification. *Am J Epidemiol* 2008;168:980–9.
- Barros FC, Vélez Mdel D. Temporal trends of preterm birth subtypes and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2006;107: 1035–41.
- Lapillonne A, Peretti N, Ho PS, Claris O, Salle BL. Aetiology, morphology and body composition of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr Suppl* 1997;423:173–6.
- Amin H, Singhal N, Sauve RS. Impact of intrauterine growth restriction on neurodevelopmental and growth outcomes in very low birthweight infants. *Acta Paediatr* 1997;86:306–14.
- Horbar JD, Badger GJ, Lewit EM, Rogowski J, Shiono PH. Hospital, patient characteristics associated with variation in 28-day mortality rates for very low birth weight infants. Vermont Oxford Network. *Pediatrics* 1997;99:149–56.
- Teberg AJ, Walther FJ, Pena IC. Mortality, morbidity, and outcome of the small-for-gestational age infant. *Semin Perinatol* 1988;12:84–94.
- Tyson JE, Kennedy K, Broyles S, Rosenfeld CR. The small for gestational age infant: accelerated or delayed pulmonary maturation? Increased or decreased survival? *Pediatrics* 1995;95: 534–8.
- Piper JM, Xenakis EM, McFarland M, Elliott BD, Berkus MD, Langer O. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants? *Obstet Gynecol* 1996;87:169–74.
- Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:481–7.
- Lackman F, Capewell V, Richardson B, daSilva O, Gagnon R. The risks of spontaneous preterm delivery and perinatal mortality in relation to size at birth according to fetal versus neonatal growth standards. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:946–53.
- Kamath-Rayne BD, DeFranco EA, Chung E, Chen A. Subtypes of preterm birth and the risk of postneonatal death. *J Pediatr* 2013;162:28–34.e2.
- Salihu HM, Bekan B, Aliyu MH, Rouse DJ, Kirby RS, Alexander GR. Perinatal mortality associated with abruptio placentae in singletons and multiples. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:198–203.





Neurodevelopment at 2 years and umbilical artery Doppler in cases of very preterm birth after prenatal hypertensive disorder or suspected fetal growth restriction: EPIPAGE-2 prospective population-based cohort study

P. DELORME^{1,2}, G. KAYEM^{1,2}, E. LORTHE^{1,3}, L. SENTILHES⁴, J. ZEITLIN¹, D. SUBTIL⁵, J. C. ROZÉ⁶, C. VAYSSIÈRE^{7,8}, M. DUROX¹, P. Y. ANCEL^{1,9}, V. PIERRAT^{1,10} and F. GOFFINET^{1,11}, on behalf of the EPIPAGE-2 Obstetric Writing Group

¹INSERM UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (EPOPé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité (CRESS), FHU PREMA Paris Descartes University, Paris, France; ²Sorbonne Université, AP-HP, Department of Gynaecology and Obstetrics, Trousseau Hospital, Paris, France; ³EPIUnit – Instituto de Saúde Pública, Universidade do Porto, Porto, Portugal; ⁴Department of Obstetrics and Gynaecology, Bordeaux University Hospital, Bordeaux, France; ⁵Université de Lille, CHU Lille, Hop Jeanne de Flandre, EA 2694 – Santé Publique: Épidémiologie et Qualité des Soins, Lille, France; ⁶CHU, Centre Hospitalo-Universitaire Hôtel-Dieu, Nantes, France; ⁷UMR 1027 INSERM, Team SPHERE, Université Toulouse III Paul Sabatier, Toulouse, France; ⁸CHU de Toulouse, Service de Gynécologie Obstétrique, Toulouse, France; ⁹URC-CIC P1419, HUPC, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France; ¹⁰CHU Lille, Department of Neonatal Medicine, Jeanne de Flandre Hospital, Lille, France; ¹¹Department of Obstetrics and Gynaecology, AP-HP Cochin Port Royal, FHU PREMA Paris, France

KEYWORDS: cerebral palsy; neurological development; preterm birth; sensory disability; umbilical artery Doppler

CONTRIBUTION

What are the novel findings of this work?

Among children born very preterm due to fetal growth restriction and/or maternal hypertensive disorder, those with absent or reversed end-diastolic flow in the umbilical artery prenatally were diagnosed more frequently with severe or moderate neuromotor and/or sensory disability at 2 years of corrected age, compared with those with normal or reduced end-diastolic flow.

What are the clinical implications of this work?

An abnormal umbilical artery Doppler result is associated with perinatal death, particularly in very preterm births with fetal growth restriction. Clinicians and parents should be aware that there is also a higher risk of neuromotor and/or sensory disability among survivors with absent or reversed end-diastolic flow.

ABSTRACT

Objective To investigate the association between absent or reversed end-diastolic flow (ARED) on umbilical artery Doppler ultrasound and poor neurological outcome at 2 years of age after very preterm birth associated with suspected fetal growth restriction (FGR) or maternal hypertensive disorders.

Methods The study population comprised all very preterm (22–31 completed weeks) singleton pregnancies delivered because of suspected FGR and/or maternal hypertensive disorders that had umbilical artery Doppler and 2-year follow-up available included in EPIPAGE-2, a prospective, nationwide, population-based cohort of preterm births in France in 2011. Univariate and two-level multivariable logistic regression analyses were used to assess the association of ARED in the umbilical artery, as compared with normal or reduced end-diastolic flow, with severe or moderate neuromotor and/or sensory disability and with an Ages and Stages Questionnaire (ASQ) score below a threshold. This was defined as a score more than 2 SD below the mean in any of the five domains, at age 2, adjusting for gestational age at delivery. ASQ is used to identify children at risk of developmental delay requiring reinforced follow-up and further evaluation. Descriptive statistics and bivariate tests were weighted according to the duration of the inclusion periods.

Results The analysis included 484 children followed up at 2 years of age, for whom prenatal umbilical artery Doppler ultrasound was available. Among them, 8/484 (1.6%) had severe or moderate neuromotor and/or sensory disability, and 156/342 (45.4%) had an ASQ score below the threshold. Compared with normal or reduced end-diastolic flow in the umbilical artery

Correspondence to: Dr P. Delorme, INSERM UMR 1153, 123 Boulevard de Port Royal, Paris, France (e-mail: pitdelorme@gmail.com)

Accepted: 13 March 2020

($n = 305$), ARED ($n = 179$) was associated with severe or moderate neuromotor and/or sensory disability (adjusted odds ratio (OR), 11.3; 95% CI, 1.4–93.2) but not with an ASQ score below the threshold (adjusted OR, 1.2; 95% CI, 0.8–1.9).

Conclusion Among children delivered before 32 weeks of gestation due to suspected FGR and/or maternal hypertensive disorder who survived until 2 years of age, prenatal ARED in the umbilical artery was associated with a higher incidence of severe or moderate neuromotor and/or sensory disability. Copyright © 2020 ISUOG. Published by John Wiley & Sons Ltd.

INTRODUCTION

Compared with those born at term, very preterm infants have a higher rate of mortality and neurodevelopmental disability, including cerebral palsy, neurosensory deficiency and developmental delay^{1–3}. Hypertensive disorders and suspected fetal growth restriction (FGR) directly cause 30% of very preterm births, and such deliveries are associated with a mortality rate two to four times higher than that in preterm births related to spontaneous preterm labor^{4–7}.

Umbilical artery Doppler (UAD) velocimetry is part of the medical monitoring used to manage pregnancies complicated by hypertensive disorders or FGR. The association between prenatal use of UAD ultrasound and reduced perinatal mortality has long been established⁸, and UAD monitoring is therefore recommended for growth-restricted fetuses in several countries^{9–13}.

Absent or reduced end-diastolic flow (ARED) in the umbilical artery has been found to be associated with perinatal death^{14–16}. Its association with neurodevelopmental outcome at age 2 has been investigated but results are discordant. The published literature mostly comprises retrospective, underpowered, single-center studies^{17–21}. A recent systematic review concluded that current data are insufficient to show differences in early childhood neurodevelopmental outcomes associated with UAD findings²². Clarification of the association between neurodevelopmental delay and ARED could be helpful in the decision-making process and parental counseling.

L'Etude épidémiologique sur les petits âges gestationnels (EPIPAGE)-2 is a national population-based cohort study that included all very preterm births in France in 2011²³. Prospective data from maternal and fetal monitoring and medical examinations at age 2 have been collected. This study aimed to assess whether ARED, compared with normal or reduced end-diastolic flow (NORED) in the umbilical artery, is associated with adverse neurodevelopmental outcome at 2 years in children born very preterm associated with suspected FGR or maternal hypertensive disorders.

METHODS

EPIPAGE-2 is a nationwide population-based cohort study that included all stillbirths, terminations of

pregnancy and live births between 22 and 31 completed weeks of gestation in all maternity units in 25 French regions (21 of the 22 metropolitan regions and four overseas regions) during the study period²³. Inclusions took place in 2011 during an 8-month period for all extremely preterm births (22–26 weeks) and a 6-month period for all very preterm births (27–31 weeks). Specific maternal, obstetric and neonatal data were collected prospectively from the obstetric and neonatal records. All survivors were enrolled for longitudinal follow-up and included in the study at 2 years of corrected age, at which time data were collected using physician and parental questionnaires¹.

The appropriate French ethics committee (Committee for the Protection of People Participating in Biomedical Research, CPP: March 18, 2011, reference SC-2873) approved this study. Recruitment and data collection occurred only after families had received information and agreed to participate in the study. This study was also approved by the National Data Protection Authority (CNIL no. 911009) and by the Consultative Committee on the Treatment of Data on Personal Health for Research Purposes (reference 10.626).

The population of the current study included singleton liveborn neonates with suspected FGR and/or maternal hypertensive disorder delivered between 22 + 0 and 31 + 6 weeks of gestation that had UAD available and were alive at the corrected age of 2 years, without severe malformation, as described previously⁵.

Only hypertensive disorders related to pregnancy or suspected FGR lead to routine assessment of UAD waveforms in France. Similar to those of the American College of Obstetricians and Gynecologists and National Institute of Health and Care Excellence (NICE) in the UK, French guidelines suggest UAD as the first-line method for monitoring fetuses with suspected FGR; the NICE and French guidelines also recommend its use in severe pre-eclampsia^{9–13}.

The classification of the principal causes of preterm birth was defined after birth on the basis of EPIPAGE-2-specific prospective data on the circumstances of the preterm delivery, and has been published previously⁵. The principal cause of preterm birth was determined from the following information: medical indications for hospitalization; diseases identified during prenatal monitoring, including during hospitalization, especially suspected FGR; mode of labor onset; and indications for Cesarean delivery or induction of labor. Prenatal suspicion of FGR was defined by each center (according to the reference curve used at each hospital; different hospitals used different growth charts) and reported in the files. French guidelines define suspicion of FGR, consistent with international guidelines²⁴, as estimated fetal weight below the 10th centile or growth arrest (defined as no growth gain observed on two consecutive ultrasounds spaced at least 21 days apart), with or without Doppler abnormalities (elevated resistance index in the umbilical artery, ARED, cerebroplacental ratio < 1)¹². We defined groups corresponding to the principal causes of

preterm delivery: preterm labor, preterm prelabor rupture of membranes, hypertensive disorder (pregnancy-related hypertension, pre-eclampsia, hemolysis with elevated liver enzymes and low platelet count syndrome and eclampsia, as diagnosed by medical teams) with or without suspected FGR, isolated suspicion of FGR (without hypertensive disorder) and placental abruption occurring after uncomplicated pregnancy. Only births related to hypertensive disorders, with or without suspicion of FGR, or isolated suspicion of FGR were included in this study.

Exposure was the UAD waveform, determined at the last ultrasound examination before delivery and classified as ARED or NORED.

Pediatricians responsible for routine follow-up performed examinations and completed the medical questionnaire ($n = 375$, 77.1% of cases). If routine follow-up was not available, parents were asked to have a practitioner of their choice complete the medical questionnaire.

Neuromotor disability was defined as cerebral palsy, according to the diagnostic criteria of the Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE) network, and classified using the five-level Gross Motor Function Classification System (GMFCS)^{25,26}. Severe neuromotor disability was defined as GMFCS Level 3–5 cerebral palsy, and moderate neuromotor disability was defined as GMFCS Level 2 cerebral palsy. Sensory disability was defined as deafness or blindness. Each was considered to be moderate (unilateral) or severe (bilateral). Minor neuromotor disability was defined as GMFCS Level 1 cerebral palsy, and minor sensory disability was defined as squinting and wearing glasses.

The primary outcome was the presence of severe or moderate neuromotor and/or sensory disability at 2 years of corrected age. Children without severe or moderate neuromotor and/or sensory disability were classified as having no or minor neuromotor and/or sensory disability.

The secondary outcome was an Ages and Stages Questionnaire (ASQ) score below the threshold, defined as a score more than 2 standard deviations below the mean in any of the five domains covered by the 24-month ASQ evaluation (communication, gross motor, fine motor, problem solving and personal/social)²⁷. ASQ is the most commonly used parent-completed developmental screening test worldwide. It is validated in France if completed between 22 and 26 months of corrected age in children without cerebral palsy, deafness, blindness or severe congenital brain malformation^{25,28}; questionnaires in children not meeting the validation criteria were excluded from this analysis.

Gestational age refers to completed weeks of gestation and was the best estimate based on the date of the last menstrual period and an early prenatal ultrasonogram. An early prenatal ultrasonogram was available for 92% of patients. Other factors studied were birth weight, social and demographic characteristics (maternal age, parity, mother's geographic region of birth, health insurance coverage, marital status and smoking), fetal sex, prenatal corticosteroid therapy and inborn status, defined as birth in a hospital with a Level-3 maternity unit.

Statistical analysis

To assess the association of ARED with severe or moderate neuromotor and/or sensory disability and with an ASQ score below the threshold, categorical variables were compared using the chi-square or Fisher's exact test, as appropriate. For continuous outcomes, data were analyzed using Student's *t*-test for normally distributed variables and the Wilcoxon or Kruskal–Wallis test for non-normally distributed variables, as appropriate. Descriptive statistics and bivariate tests were weighted according to the duration of the inclusion periods, as described in previous publications^{1,5,23}, and percentage values cannot be reproduced by dividing n/N . Weighting was not necessary for the multivariable analysis, which included gestational age at birth.

The independent effect of ARED on the risk of severe or moderate neuromotor and/or sensory disability at age 2 and on ASQ score below the threshold was tested and quantified using a two-level multivariable logistic regression model with a random intercept to take into account the hierarchical structure of the data; women were clustered within maternity units.

Due to the rarity of children with severe or moderate neuromotor and/or sensory disability, and to avoid overfitting, the first model used to analyze the effect of ARED adjusted for gestational age at birth only; a second model included gestational age at birth, prenatal corticosteroid administration, inborn status, fetal sex, mother's geographic region of birth and magnesium sulfate administration as covariates. A third model added suspicion of FGR as an adjustment factor. The models were not adjusted for severity of FGR since ARED is strongly associated with more severe cases of FGR in this population of high-risk fetuses. Thus, adjustment for severity of FGR would have resulted in overadjustment and prevented analysis of ARED^{29–31}.

There were no missing values for gestational age at birth, birth weight, inborn status, newborn vital status, fetal sex or maternal age. The missing value rate was 1.0% for previous deliveries, 5.3% for mother's geographic region of birth, 8.2% for health insurance, 3.0% for smoking status and 0.8% for prenatal corticosteroid administration. Only cases with complete data were included in the multivariable analysis.

Stata version 15 software was used for all analyses (StataCorp LLC, College Station, TX, USA).

RESULTS

Of the 2617 very preterm births from 22 to 31 weeks of gestation included in the EPIPAGE-2 study that resulted in a liveborn singleton infant without severe malformation, 806 were attributed to suspected FGR and/or maternal hypertensive disorders, according to our classification, and were eligible for inclusion in the analysis (Figure 1). Of these eligible liveborn infants, 74 (8.5%, considering that all descriptive results are weighted according to the duration of the inclusion periods) died during neonatal

hospitalization and four (0.5%) died between discharge and 2 years of age. Among the 806 live births, UAD was available for 628 children, of whom 240 (38.1%) were classified as having ARED and 388 (61.9%) as having NORED. Both UAD results and 2-year follow-up were available for 548/806 (67.9%) fetuses. In these 548 live births, ARED was associated with significantly more deaths before 2 years of age than was NORED (36/215 (15.7%) vs 28/333 (7.9%); $P < 0.001$).

The 164 children alive at 2 years of age without Doppler data had a lower rate of suspected FGR, higher mean birth weight and a lower rate of prenatal corticosteroid administration, and were more frequently outborn and were less frequently born before 31 weeks, than the 564 children with available Doppler data. The rate of severe or moderate neuromotor and/or sensory disability did not differ between the groups (1.6% in those with Doppler available vs 2.3% in those without; $P = 0.52$) (Table S1). In the 80 cases lost to follow-up at 2 years, more women were multiparous, and the infants were more frequently outborn and received prenatal corticosteroids less often compared with the 484 included cases with 2-year follow-up (Table S2).

The 484 children with available prenatal UAD results and 2-year follow-up were born in 93 hospitals, all at or after 25 weeks of gestation. Among these 484 very preterm births, 235 (51.2%) were attributed to non-reassuring

fetal heart rate, 172 (35.5%) to maternal health concerns, 38 (7.9%) to growth arrest or abnormal Doppler, and 39 (7.9%) to a combination of maternal and fetal issues. Of the Doppler examinations, 89.8% were performed during the week before birth, 53.5% within 48 h before birth and 28.8% on the day of birth. UAD results for the 484 children included in the analysis showed ARED in 179 (37.0%) and NORED in 305 (63.0%). Among the fetuses with prenatally suspected FGR, 311/318 (97.8%) were small-for-gestational age at birth, while 96/166 (57.4%) infants in whom FGR was not suspected prenatally were born small-for-gestational age.

Women in the ARED group were more frequently born in sub-Saharan Africa than women in the NORED group (12.6% vs 5.0%; $P < 0.01$). Fetuses in the ARED group were more likely to be delivered earlier, were more

Table 1 Characteristics of 484 pregnancies that delivered very preterm due to maternal hypertensive disorder and/or suspected fetal growth restriction (FGR), according to umbilical artery Doppler waveform

Characteristic	NORED (n = 305)	ARED (n = 179)	P
Maternal age			0.83
< 20 years	7 (2.2)	3 (1.7)	
20–35 years	227 (74.5)	131 (72.9)	
> 35 years	71 (21.7)	45 (25.4)	
Previous deliveries			0.66
0	187/304 (61.3)	102/178 (57.5)	
1	60/304 (19.9)	41/178 (23.1)	
2 or more	57/304 (18.8)	35/178 (19.4)	
Region of birth			0.01
Europe	231/296 (78.0)	127/169 (75.1)	
North Africa	30/296 (10.2)	10/169 (5.8)	
Sub-Saharan Africa	15/296 (5.0)	21/169 (12.6)	
Other	20/296 (6.8)	11/169 (6.5)	
National HI			0.88
Yes	254/287 (88.7)	140/155 (90.3)	
Complementary universal HI	31/287 (10.6)	14/155 (9.0)	
No	2/287 (0.7)	1/155 (0.7)	
Smoker	47/298 (15.9)	46/174 (26.6)	0.01
Birth weight (g)	1099 ± 295	891 ± 211	< 0.001
Prenatal suspicion of FGR	162 (53.0)	156 (87.0)	< 0.001
Hypertensive disorder	266 (86.9)	123 (68.5)	< 0.001
Male fetal sex	136 (44.8)	94 (52.9)	0.08
Prenatal corticosteroid	280/302 (92.7)	167/178 (94.1)	0.55
Inborn	232 (76.1)	147 (82.0)	0.12
Magnesium sulfate	63/304 (20.8)	23/177 (12.5)	0.02
GA at birth (weeks)	30 (28–31)	29 (28–30)	< 0.01
GA at birth			< 0.001
25/26 weeks	24 (6.0)	15 (6.4)	
27/28 weeks	61 (20.4)	58 (33.1)	
29/30 weeks	127 (42.5)	70 (40.0)	
31 weeks	93 (31.1)	36 (20.5)	

Data are given as n (%), n/N (%), mean ± SD or median (interquartile range). Descriptive statistics and bivariate tests were weighted according to duration of inclusion periods, and percentage values cannot be reproduced by dividing n/N. ARED, absent or reversed end-diastolic flow; GA, gestational age; HI, health insurance; NORED, normal or reduced end-diastolic flow.

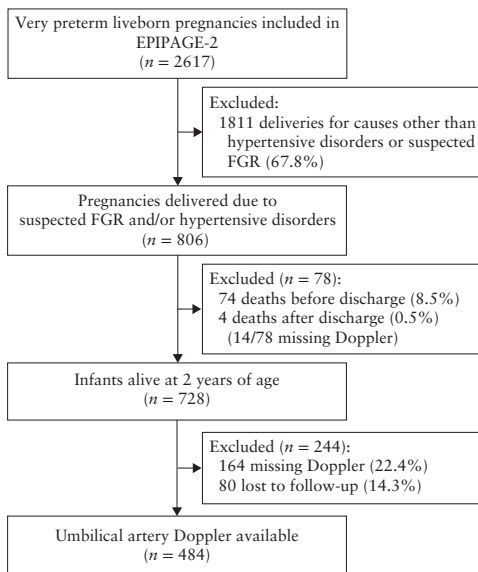


Figure 1 Flowchart summarizing inclusion of singleton pregnancies that delivered liveborn neonate between 22 and 31 completed weeks of gestation, without severe malformations, due to maternal hypertensive disorder and/or suspected fetal growth restriction (FGR), included in EPIPAGE-2 study, with umbilical artery Doppler and 2-year follow-up available. Descriptive statistics were weighted according to duration of inclusion periods.

Table 2 Neurodevelopmental outcome at 2 years in 484 pregnancies that delivered very preterm due to maternal hypertensive disorder and/or suspected fetal growth restriction, overall and according to umbilical artery (UA) Doppler waveform

Outcome	Total population (n = 484)	UA Doppler waveform		P
		NORED (n = 305)	ARED (n = 179)	
Severe or moderate neuromotor and/or sensory disability	8 (1.6)	1 (0.2)	7 (3.8)	< 0.001
Moderate to very severe CP (GMFCS Level 2–5)	6 (1.1)	1 (0.2)	5 (2.7)	< 0.01
Deafness/blindness	4 (0.8)	0 (0)	4 (2.3)	< 0.01
Neuromotor disability				0.06
Minor CP (GMFCS Level 1)	9 (1.9)	7 (2.3)	2 (1.1)	
Moderate CP (GMFCS Level 2)	4 (0.8)	1 (0.2)	3 (1.7)	
Severe or very severe CP (GMFCS Level 3–5)	2 (0.4)	0 (0)	2 (1.0)	
ASQ score below threshold*	156/342 (45.4)	95/216 (43.6)	61/126 (48.6)	0.37
Communication	94/342 (27.4)	52/216 (23.9)	42/126 (33.4)	
Gross motor	36/342 (10.4)	23/216 (10.5)	13/126 (10.1)	
Fine motor	50/342 (14.6)	31/216 (14.4)	19/126 (15.0)	
Problem solving	49/342 (14.3)	29/216 (13.4)	20/126 (15.8)	
Personal-social	57/342 (16.7)	37/216 (17.1)	20/126 (16.0)	

Data are given as *n* (%) or *n/N* (%). Descriptive statistics and bivariate tests were weighted according to duration of inclusion periods, and percentage values cannot be reproduced by dividing *n/N*. *Sixteen infants with cerebral palsy (CP), deafness, blindness or severe congenital anomaly were excluded, as were 83 infants for whom Ages and Stages Questionnaire (ASQ) was not performed between 22 and 26 months corrected age, and 43 with missing data. ARED, absent or reversed end-diastolic flow; GMFCS, gross motor function classification system; NORED, normal or reduced end-diastolic flow.

frequently suspected of having FGR and weighed less at birth (Table 1). All children included in both groups were delivered by Cesarean section.

Eight (1.6%; 95% CI, 0.8–3.1%) infants had severe or moderate neuromotor and/or sensory disability, of which six (1.1%; 95% CI, 0.5–2.5) were diagnosed with Level 2–5 cerebral palsy and four (0.8%; 95% CI, 0.3–2.2) with deafness or blindness. Two infants had both severe or moderate neuromotor disability and deafness or blindness (Table 2).

The rate of severe or moderate neuromotor and/or sensory disability was higher in the ARED group (*n* = 7; 3.8%; 95% CI, 1.8–7.9%) than in the NORED group (*n* = 1; 0.2%; 95% CI, 0.03–1.8%) (odds ratio (OR), 12.4; 95% CI, 1.5–101.4; *P* < 0.001) (Table 2). Even after adjustment for gestational age, ARED was associated significantly with severe or moderate neuromotor and/or sensory disability (adjusted OR (aOR), 11.3; 95% CI, 1.4–93.2). Table 3 summarizes the characteristics of the eight disabled children.

ASQ was assessed in 342 children (70.6%); 16 questionnaires were excluded because of cerebral palsy (GMFCS Level 1–5), deafness or blindness, 43 were missing, and 83 were not analyzed because they were not completed at a corrected age of 22–26 months. Among these 342 infants, 126 (36.9%) had an ARED umbilical Doppler waveform and 216 (63.1%) had a NORED waveform.

The proportion of ASQ scores below the threshold did not differ between the groups (*n* = 61 (48.6%; 95% CI, 39.8–57.4%) in the ARED group *vs* *n* = 95 (43.6%; 95% CI, 37.1–50.4%) in the NORED group (OR, 1.2; 95% CI, 0.8–1.8; *P* = 0.24)) (Table 2). Even after adjustment for gestational age, ARED was not

associated with ASQ score below the threshold (aOR, 1.2; 95% CI, 0.8–1.9).

Due to the rarity of children with severe or moderate neuromotor and/or sensory disability, logistic regression adjustment factors were limited to gestational age in the main analysis. A secondary analysis (Table S3) adjusted for gestational age at birth, prenatal corticosteroid administration, inborn status, fetal sex, mother's geographic region of birth and magnesium sulfate administration. This analysis did not modify the associations of ARED with either severe or moderate neuromotor and/or sensory disability (aOR, 14.5; 95% CI, 1.5–140.4) or an ASQ score below the threshold (aOR, 1.1; 95% CI, 0.7–1.8) (Table S3).

DISCUSSION

Among children born very preterm associated with suspected FGR and/or maternal hypertensive disorder, those who had presented with ARED in the umbilical artery were diagnosed more frequently with severe to moderate neuromotor and/or sensory disability at 2 years of corrected age, as compared with those with NORED. However, the absolute risk, even in the ARED group, was low. Among children without cerebral palsy, blindness or deafness, ASQ scores below the threshold were no more frequent in children who had presented with ARED compared with those with NORED.

The rate of moderate-to-very-severe cerebral palsy was low, which is consistent with recent results in cohort studies or trials assessing the risk of cerebral palsy in similar populations^{32,33}.

Previous studies investigating the associations between UAD waveforms and neurodevelopment have reported discordant results for both cerebral palsy and

Table 3 Characteristics of eight children with severe or moderate neuromotor and/or sensory disability that were delivered very preterm due to maternal hypertensive disorder and/or suspected fetal growth restriction

Case	MA (years)	GA at birth (weeks)	Hyper-tensive disorder	Inborn	Birth weight (g)	Doppler-to-birth interval (days)	Umbilical artery Doppler	MCA Doppler	DV Doppler	Fetal growth arrest	Non-reassuring FHR	IVH (Papile classification)	GMFCS Level	Deafness	Blindness
1	31	26	Yes	Yes	680	1	No flow	Circulation redistribution	NP	Yes	Yes	No	3	No	No
2	28	30	Yes	Yes	890	1	Reversed flow	NP	NP	Yes	Yes	Grade 1	0	No	Bilateral
3	20	25	Yes	Yes	535	2	Normal	Normal	NP	Yes	NA	Grade 2	2	No	No
4	22	30	Yes	No	965	0	No flow	Low resistance index	Normal a-wave	No	Yes	Grade 1	2	No	No
5	26	29	Yes	No	920	2	No flow	Circulation redistribution	Normal a-wave	NA	No	NA	2	Unilateral	No
6	25	31	Yes	No	1060	1	No flow	Normal	NP	Yes	No	No	4	No	Bilateral
7	36	28	No	Yes	700	1	Reversed flow	NP	Absent a-wave	No	Yes	No	2	NA	NA
8	37	28	No	Yes	850	1	No flow	Unavailable	NP	No	Yes	No	0	Bilateral	No

All patients received prenatal corticosteroids. DV, ductus venosus; FHR, fetal heart rate; GA, gestational age; GMFCS, gross motor function classification system; IVH, intraventricular hemorrhage; MA, maternal age; MCA, middle cerebral artery; NA, not available; NP, not performed.

developmental tests (ASQ or the Bailey score). These studies, none of them population-based, included few patients with ARED. All were single-center hospital studies with highly selected populations and, thus, debatable external validity^{17–19,34}.

As in previous studies, we found a relationship between ARED and neonatal death^{14–16}. Our objective here, however, was to examine the association between ARED and neurological development among survivors. We chose not to study a composite outcome including death because it would have prevented analysis of the association between ARED and neurodevelopmental outcome among survivors. The number of deaths was very high compared with the number of cases of neuromotor and/or sensory disability. Using a composite outcome including death showed a significant association with ARED (Table S4) and resulted in an analysis focused mainly on the relationship between ARED and death.

A decision to adjust the main analysis for severity of FGR would be supported by its known association with neurological outcome¹⁸. However, all children diagnosed with severe or moderate neuromotor and/or sensory disability in this study had birth weight in the first centile, as did half (50.6%) of the children in the study population overall. As expected, ARED was strongly associated with severe FGR. Therefore, adjustment for severity of FGR would have resulted in overadjustment^{29–31}. Furthermore, prenatal counseling and decision-making processes cannot be based on postnatal data such as birth weight. The rate of missing values for Doppler is consistent with that expected in an observational pragmatic study. Infants with missing Doppler data had higher birth weight, were less often suspected prenatally of having FGR, had a lower rate of prenatal corticosteroid administration and were born before 31 weeks less frequently, as compared to the population with available Doppler data (Table S1). The group with missing Doppler data also had a rate of severe-to-moderate neuromotor and/or sensory disability similar to that in the NORED group, and is thus likely to include fewer ARED patients. It is therefore unlikely that those missing data resulted in an overestimation of the effect of ARED.

The main strength of this study is that it reports the largest population of preterm infants with ARED evaluated at the age of 2 years. The proportion of women who declined to participate (8%) and the rate of loss to follow-up (14.0%) were relatively low in this population-based cohort. Management of ARED may vary from one center to another. Nevertheless, similar to many international recommendations, French guidelines advise Doppler monitoring for suspected FGR^{9–11,13} and severe hypertensive disorders^{11,13}; the interpretation of the results should be used to determine the need for medical intervention¹². Moreover, the population-based design provides results that reflect pragmatic care, rather than a single expert center protocol. To analyze neurological outcome, we used standardized definitions of cerebral palsy and the ASQ, in accordance with international recommendations^{1,26,35}. These results can

thus be compared with other international cohorts. ASQ is the most commonly used parent-completed developmental screening test worldwide and is accepted by the American Academy of Pediatrics as being valid for developmental screening²⁸. It has been described as a tool for identifying children at risk of developmental delay who require reinforced follow-up and further evaluation³⁶.

External validity may be limited by the French obstetric practices with regards to extremely preterm birth and extremely low birth weight³⁷. In France in 2011, intensive care was withheld or withdrawn in the delivery room for 92.6% of neonates born at 22–23 weeks of gestation³⁸. Thus, limitation of care in the delivery room or neonatal intensive care unit, particularly for the extremely low gestational ages or birth weights considered here, may have increased the mortality rate and lowered the incidence of neuromotor and/or sensory disability among preterm infants born between 22 and 32 weeks of gestation.

The risks of neurodevelopmental delay, identified by ASQ below the threshold, and of minor cerebral palsy (GMFCS Level 1), were not associated with ARED. Nonetheless, long-term follow-up of these infants should be conducted to confirm these results.

Patterns of fetal Doppler deterioration have been well described³⁹, but the ideal timing of delivery according to Doppler deterioration remains unknown, despite randomized trials^{32,40}. The hypothesis underlying these trials is that expectant management with abnormal Doppler results may expose the fetus not only to *in-utero* death, but also to fetal acidemia and therefore developmental delay in cases of survival⁴¹; this hypothesis is supported by our results. Children with abnormal UAD findings are at higher risk of intrauterine and neonatal death, as well as of neuromotor and/or sensory disability. However, the consequences of immediate delivery after the diagnosis of ARED, involving in some cases an earlier preterm birth, are not evaluated here, and these results do not provide sufficient evidence to justify a recommendation of immediate delivery. It is possible that the incidence of neuromotor and/or sensory disability could have been higher with earlier delivery. Indeed, a randomized trial assessed immediate *vs* delayed delivery in cases in which the need for immediate delivery was uncertain, and found more disabled babies at age 2 after immediate (13%) *vs* delayed (5%) delivery among births before 31 weeks³².

The findings of our study support the hypothesis that diagnosis of ARED in pregnancies that will be delivered very preterm because of maternal hypertensive disorders and/or suspected FGR is associated with a greater risk of moderate to severe neuromotor and/or sensory impairment at age 2 years, even though the individual risk remains low. This finding could be useful for decision making.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank Jo Ann Cahn for editorial assistance and acknowledge the collaborators of the EPIPAGE-2 Obstetric Study Group. EPIPAGE-2 was funded 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 (INSERM), the National Institute of Cancer, and the National Solidarity Fund for Autonomy (CNSA); the National Research Agency through the French EQUIPEX program for investments in the future (reference ANR-11-EQXP-0038); and the PREMUP Foundation.

The EPIPAGE-2 Obstetric Writing Group

Catherine Arnaud (Research Unit on Perinatal Epidemiology, Childhood Disabilities and Adolescent Health, INSERM UMR 1027, Paul Sabatier University, Toulouse, France)

Julie Blanc (Department of Obstetrics and Gynecology, Aix Marseille University, Marseille, France)

Pascal Boileau (Department of Neonatal Paediatrics, Poissy Saint Germain Hospital, Poissy Saint Germain, France; EA7285 Versailles Saint Quentin en Yvelines University, Versailles, France)

Thierry Debillon (Department of Neonatal Paediatrics, University Hospital, Grenoble, France)

Claude D'Ercole (Department of Obstetrics and Gynaecology, Nord Hospital, Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), Aix Marseille Université, AMU, Marseille, France)

Thomas Desplanches (Inserm UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University, Paris, France)

Caroline Diguisto (Inserm UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Paediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University, Maternité Olympe de Gouges, University Francois Rabelais, Tours, France)

Laurence Foix-L'Hélias (Inserm UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, IFD, Paris, France; Department of Neonatal Pediatrics, Trousseau Hospital, AP-HP, Paris, France)

Aurélie Garbi (Department of Neonatology, Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Marseille, France)

Géraldine Gascoïn (Department of Neonatal Medicine, Angers University Hospital, Angers, France)

Adrien Gaudineau (Department of Obstetrics and Gynecology, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France)

Catherine Gire (Department of Neonatology, North Hospital, Marseille, France)

Bruno Langer (Department of Obstetrics and Gynecology, Hautepierre Hospital, Strasbourg, France)

Mathilde Letouzey (Department of Neonatal Pediatrics, Poissy Saint Germain Hospital, Poissy Saint Germain, France)

Emeline Maisonneuve (Department of Obstetrics and Gynaecology, Trousseau Hospital, AP-HP, Paris, France)

Stéphane Marret (Department of Neonatal Medicine, Rouen University Hospital and Région-INSERM (ERI 28), Normandy University, Rouen, France)

Isabelle Monier (Inserm UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University, Paris, France)

Andrei Morgan (Inserm UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University, Paris, France)

Thomas Schmitz (Inserm UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University, Department of Obstetrics and Gynecology, Robert Debré Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France)

Héloïse Torchin (Inserm UMR 1153, Obstetrical, Perinatal and Pediatric Epidemiology Research Team (Epopé), Center for Epidemiology and Statistics Sorbonne Paris Cité, DHU Risks in pregnancy, Paris Descartes University, Neonatal Medicine and Resuscitation Service in Port-Royal, Cochin Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France)

Barthélémy Tosello (Department of Neonatology, Assistance Publique Hopitaux de Marseille, Marseille, France)

Norbert Winer (Department of Obstetrics and Gynecology, University Hospital, INRA, UMR 1280 Physiologie des adaptations nutritionnelles, Nantes, France).

All collaborators of the EPIPAGE-2 Obstetric writing group have no conflict of interest or compensation in relation with this article to disclose. All of them consented to such acknowledgment.

Disclosure

Loïc Sentilhes has conducted consultancy work and given lectures for Ferring Laboratories in the previous 3 years.

REFERENCES

- Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, Bodeau-Livinec F, Morgan AS, Goffinet F, Marret S, Ancel PY; Epopage2- writing group. 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.
- Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, Marlow N. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ* 2012; 345: e7961.
- Serenius F, Ewald U, Farooqi A, Fellman V, Hafström M, Hellgren K, Marsal K, Ohlin A, Olhager E, Stjernqvist K, Stromberg B, Aden U, Kallen K; Extremely Preterm Infants in Sweden Study Group. Neurodevelopmental outcomes among extremely preterm infants 6.5 years after active perinatal care in Sweden. *JAMA Pediatr* 2016; 170: 954–963.
- Gagliardi L, Rusconi F, Da Frè M, Mello G, Carnielli V, Di Lallo D, Macagno F, Miniaci S, Corchia C, Curtini M. Pregnancy disorders leading to very preterm birth influence neonatal outcomes: results of the population-based ACTION cohort study. *Pediatr Res* 2013; 73: 794–801.
- Delorme P, Goffinet F, Ancel P-Y, Foix-L'Hélias L, Langer B, Lebeaux C, Marchand LM, Zeitlin J, Ego A, Arnaud C, Vayssiere C, Lorthe E, Durrmeyer X, Sentilhes L, Subtil D, Debillon T, Winer N, Kaminski M, D'Ercole C, Dreyfus M, Carbone B, Kayem, G. Cause of preterm birth as a prognostic factor for mortality. *Obstet Gynecol* 2016; 127: 40–48.
- Garite TJ, Combs CA, Maurel K, Das A, Huls K, Porreco R, Reischer D, Lu G, Bush M, Morris B, Bleich A; Obstetrix Collaborative Research Network. A multicenter prospective study of neonatal outcomes at less than 32 weeks associated with indications for maternal admission and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217: 72.e1–9.
- Stout MJ, Demaree D, Merfeld E, Tuuli MG, Wambach JA, Cole FS, Cahill AG. Neonatal outcomes differ after spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Perinatol* 2018; 35: 494–502.
- Alfrevic Z, Stampalija T, Downswell T. Fetal and umbilical Doppler ultrasound in high-risk pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 13; 6.
- ACOG Practice Bulletin No 204: Fetal growth restriction. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e97–e109.
- ACOG Practice Bulletin No 203: Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019; 133: e26–e50.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Hypertension in pregnancy: diagnosis and management. Clinical Guideline CG107. NICE: London. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg107>
- Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoin G, Gaudineau A, Grange G, Houfflin-Debarge V, Langer B, Malan V, Marcorrelles P, Nizard J, Perronin F, Salomon L, Senat MV, Serry A, Tessier V, Truffert P, Tsatsaris V, Arnaud C, Carbone B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015; 193: 10–18.
- Mounier-Vehier C, Amar J, Boivin J-M, Denolle T, Fauvel J-P, Plu-Bureau G, Tsatsaris V, Blacher J. Hypertension and pregnancy: expert consensus statement from the French Society of Hypertension, an affiliate of the French Society of Cardiology. *Fundam Clin Pharmacol* 2017; 31: 83–103.
- Baschat AA, Gembruch U, Reiss I, Gortner L, Weiner CP, Harman CR. Relationship between arterial and venous Doppler and perinatal outcome in fetal growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 407–413.
- Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, Todros T. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet* 1994; 344: 1664–1668.
- Valcamonico A, Danti L, Frusca T, Soregaroli M, Zucca S, Abrami F, Tiberti A. Absent end-diastolic velocity in umbilical artery: risk of neonatal morbidity and brain damage. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 796–801.
- Brütsch S, Burkhardt T, Kurmanavicius J, Bassler D, Zimmermann R, Natalucci G, Ochslein-Kolb N. Neurodevelopmental outcome in very low birthweight infants with pathological umbilical artery flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: F212–F216.
- Torrance HL, Bloemen MCT, Mulder EJH, Nikkels PGJ, Derks JB, de Vries LS, Visser GH. Predictors of outcome at 2 years of age after early intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 171–177.
- Shand AW, Hornbuckle J, Nathan E, Dickinson JE, French NP. Small for gestational age preterm infants and relationship of abnormal umbilical artery Doppler blood flow to perinatal mortality and neurodevelopmental outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009; 49: 52–58.
- Brodzki J, Morsing E, Malcus P, Thuring A, Ley D, Marsal K. Early intervention in management of very preterm growth-restricted fetuses: 2-year outcome of infants delivered on fetal indication before 30 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 34: 288–296.
- Eger SHW, Sommerfelt K, Kiserud T, Markestad T. Foetal umbilical artery Doppler in small preterms: (IQ) neurocognitive outcome at 5 years of age. *Acta Paediatr* 2013; 102: 403–409.
- Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, Pinnamaneni R, Foran A, Alderdice FA. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics* 2015; 135: 126–1241.
- Ancel P-Y, Goffinet F; EPIPAGE-2 Writing Group. 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: 230–238.
- McCowan LM, Figueras F, Anderson NH. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 218: S855–S868.
- Ghassabian A, Sundaram R, Belle E, Bello SC, Kus C, Yeung E. Gross motor milestones and subsequent development. *Pediatrics* 2016; 138: e20154372.
- Surveillance of Cerebral Palsy in Europe (SCPE). Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42: 816–824.
- Squires J, Bricker D. *Ages & Stages Questionnaires®* (3rd edn). Brookes Publishing: Baltimore. <https://products.brookespublishing.com/Ages-Stages-Questionnaires-Third-Edition-ASQ-3-P569.aspx>
- Council on Children With Disabilities, Section on Developmental Behavioral Pediatrics, Bright Futures Steering Committee, Medical Home Initiatives for Children With Special Needs Project Advisory Committee. Identifying infants and young

- children with developmental disorders in the medical home: an algorithm for developmental surveillance and screening. *Pediatrics* 2006; **118**: 405–420.
29. Weinberg CR. Toward a clearer definition of confounding. *Am J Epidemiol* 1993; **137**: 1–8.
 30. Greenland S, Pearl J, Robins JM. Causal diagrams for epidemiologic research. *Epidemiology* 1999; **10**: 37–48.
 31. Basso O, Rasmussen S, Weinberg CR, Wilcox AJ, Irgens LM, Skjaerven R. Trends in fetal and infant survival following preeclampsia. *JAMA* 2006; **296**: 1357–1362.
 32. Thornton JG, Hornbuckle J, Vail A, Spiegelhalter DJ, Levene M; GRIT study group. Infant wellbeing at 2 years of age in the Growth Restriction Intervention Trial (GRIT): multicentred randomised controlled trial. *Lancet* 2004; **364**: 513–520.
 33. Vincer MJ, Allen AC, Allen VM, Baskett TF, O'Connell CM. Trends in the prevalence of cerebral palsy among very preterm infants (< 31 weeks' gestational age). *Paediatr Child Health* 2014; **19**: 185–189.
 34. Baschat AA, Viscardi RM, Hussey-Gardner B, Hashmi N, Harman C. Infant neurodevelopment following fetal growth restriction: relationship with antepartum surveillance parameters. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 44–50.
 35. Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, de la Rochebrochard E, Savagner C, Bertie I, Roze JC. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS One* 2011; **6**: e20004.
 36. Kerstjens JM, Nijhuis A, Hulzebos CV, van Imhoff DE, van Wassenaer-Leemhuis AG, van Haastert IC, Lopriore, E, Katgert T, Swarte RM, van Lingen RA, Mulde TL, Laarman C, Steiner K, Dijk PH. The Ages and Stages Questionnaire and neurodevelopmental impairment in two-year-old preterm-born children. *PLoS One* 2015; **10**: e0133087.
 37. Moriette G, Rameix S, Azria E, Fournié A, Andrini P, Caeyaens L, Dageville C, Gold F, Kuhn P, Storme L, Siméoni U; Groupe de réflexion sur les aspects éthiques de la périnatalogie. Very premature births: Dilemmas and management. Part 1. Outcome of infants born before 28 weeks of postmenstrual age, and definition of a gray zone. *Arch Pediatr* 2010; **17**: 518–526. [Review, in French].
 38. Perlberg J, Ancel PY, Khoshnood B, Durox M, Boileau P, Garel M, Kaminski M, Goffinet F, Foix-L'Hélias L; EpiPAGE-2 Ethics group. Delivery room management of extremely preterm infants: the EPIPAGE-2 study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; **101**: F384–390.
 39. Turan OM, Turan S, Gungor S, Berg C, Moyano D, Gembruch U, Nicolaides KH, Harman CR, Baschat AA. Progression of Doppler abnormalities in intrauterine growth restriction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; **32**: 160–167.
 40. Lees CC, Marlow N, van Wassenaer-Leemhuis A, Arabin B, Bilardo CM, Brezinka C, Calvert S, Derks JB, Diemert A, Duvoko JJ, Ferrazzi E, Frusca T, Ganzevoort W, Hecher K, Martinelli P, Ostermayer, Papageorghiou AT, Schlembach D, Schneider KT, Thilaganathan B, Todros T, Valcamonica A, Visser GH, Wolf H. 2 year neurodevelopmental and intermediate perinatal outcomes in infants with very preterm fetal growth restriction (TRUFFLE): a randomised trial. *Lancet* 2015; **385**: 2162–2172.
 41. Baschat AA. Neurodevelopment following fetal growth restriction and its relationship with antepartum parameters of placental dysfunction. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; **37**: 501–514.

SUPPORTING INFORMATION ON THE INTERNET

The following supporting information may be found in the online version of this article:


 **Table S1** Characteristics and neurodevelopmental outcome in 728 pregnancies that delivered very preterm due to hypertensive disorder and/or suspected fetal growth restriction, according to whether umbilical artery Doppler was available

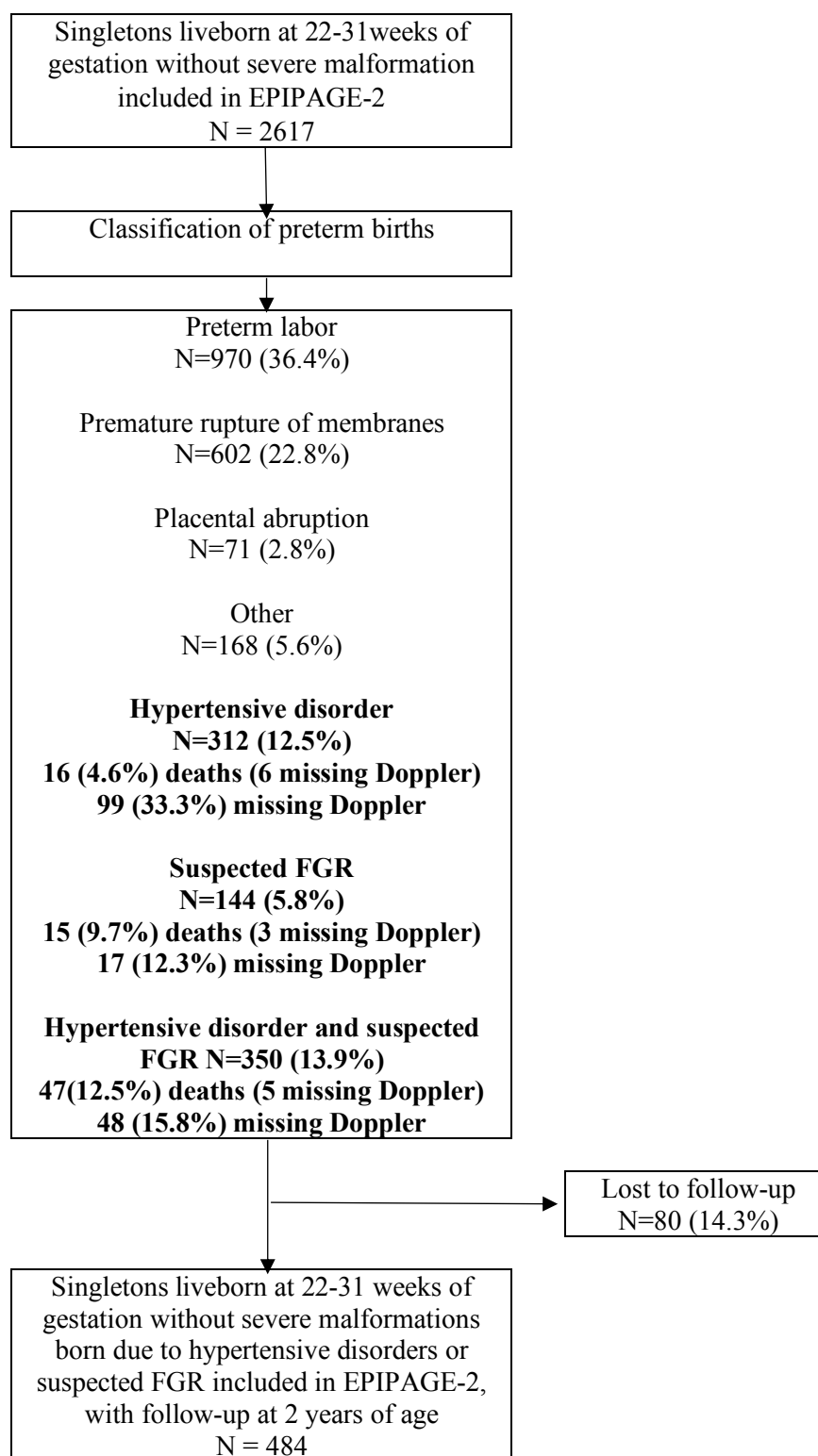
Table S2 Characteristics of 564 pregnancies that delivered very preterm due to hypertensive disorder and/or suspected fetal growth restriction, according to whether case was lost to follow-up

Table S3 Multivariable analysis of association between absent or reversed end-diastolic flow in umbilical artery and neurodevelopmental outcome in pregnancies that delivered very preterm due to hypertensive disorder and/or suspected fetal growth restriction

Table S4 Multivariable analysis of association between absent or reversed end-diastolic flow in umbilical artery and death or severe or moderate neuromotor and/or sensory disability in pregnancies that delivered very preterm due to hypertensive disorder and/or suspected fetal growth restriction

Figure S1 Classification of preterm births.

Figure S1



Descriptive statistics and bivariate tests were weighted according to the duration of the inclusion period

Table S1 Characteristics and neurodevelopmental outcome in 728 pregnancies that delivered very preterm due to hypertensive disorder and/or suspected fetal growth restriction, according to whether umbilical artery Doppler was available

		Available data for Doppler	Missing data for Doppler	<i>P</i>
		n=564	n=164	
Social and epidemiologic				
	n (%)			
Maternal age				0.62
	<20	14 (2.4)	6 (3.7)	
	20-35	408 (72.2)	119 (72.6)	
	>35	142 (24.4)	39 (23.7)	
Previous deliveries				1
	0	331 (58.9)	94 (58.9)	
	1	107 (19.2)	31 (19.4)	
	2 or more	123 (21.9)	34 (21.7)	
Geographic region of birth				0.37
	Europe	409 (75.9)	116 (77.9)	
	N Africa	48 (8.9)	9 (5.8)	
	SS Africa	46 (8.5)	17 (11.5)	
	Other	36 (6.7)	7 (4.8)	
Health insurance				0.41
	Workers	451 (88.0)	128 (87.1)	
	Low-income	58 (11.2)	16 (10.9)	
	None	4 (0.8)	3 (2.0)	
Smoking		114 (21.0)	34 (22.2)	0.73
Obstetric characteristics				
Birth weight (g)	mean (sd)	1,033 (276)	1,123 (291)	<0.001
	n (%)			
Antenatally suspected fetal growth restriction		367 (65.0)	65 (40.0)	<0.001
Hypertensive disorder		452 (79.9)	147 (89.6)	<0.01
Male fetal sex		267 (47.6)	72 (44.1)	0.46
Antenatal steroids		514 (92.2)	119 (75.0)	<0.001
Inborn		433 (76.7)	113 (68.7)	0.04
Gestational age	n (%)			
median (Q25, Q75)		30 (28, 31)	30 (29, 31)	0.02
25/26 weeks of gestation		42 (5.7)	14 (6.6)	<0.01
27/28 weeks of gestation		135 (24.4)	26 (16.2)	
29/30 weeks of gestation		241 (43.5)	61 (38.0)	
31 weeks of gestation		146 (26.4)	63 (39.2)	
Neurodevelopmental outcome at 2 years available		n=484	n=142	
Severe or moderate neuromotor or sensory disabilities		8 (1.6)	4 (2.3)	0.52
	Moderate to very severe cerebral palsy	6 (1.1)	1 (0.1)	
	Deafness/blindness	4 (0.8)	3 (1.9)	
ASQ applicable		342 (70.6)	94 (66)	
ASQ below thresholds		156 (45.4)	31(33.4)	0.07

Table S2 Characteristics of 564 pregnancies that delivered very preterm due to hypertensive disorder and/or suspected fetal growth restriction, according to whether case was lost to follow-up

		2 years follow up	No follow up	<i>P</i>
		n=484	n=80	
Social and epidemiologic	n (%)			
Maternal age				
	<20	10 (2.0)	4 (5.0)	0.05
	20-35	358 (73.9)	50 (62.1)	
	>35	116 (24.1)	26 (32.8)	
Previous deliveries				
	0	289 (59.9)	42 (53.0)	<0.001
	1	101 (21.1)	6 (7.7)	
	2 or more	92 (19.0)	31 (39.3)	
Geographic region of birth				
	Europe	358 (77.0)	51 (68.7)	0.32
	N Africa	40 (8.6)	8 (10.9)	
	SS Africa	36 (7.7)	10 (13.6)	
	Other	31 (6.7)	5 (6.8)	
Health insurance				
	Workers	394 (89.3)	57 (80.1)	0.09
	Low-income	45 (10.0)	13 (18.4)	
	None	3 (0.7)	1 (1.4)	
Smoking		93 (19.8)	21 (28.3)	0.09
Obstetric characteristics				
Birth weight (g)	mean (sd)	1029 (283)	1052 (233)	0.44
Antenatally suspected fetal growth restriction	n (%)	318 (65.6)	49 (61.8)	0.52
Hypertensive disorder		389 (80.1)	63 (78.5)	0.75
Male fetal sex		230 (47.8)	37 (46.1)	0.77
Antenatal steroids		447(93.2)	67 (86.1)	0.03
Inborn		379 (78.3)	54 (67.5)	0.04
Gestational age	n (%)			
	median (Q25, Q75)	30 (28, 31)	30 (29, 30)	0.47
	25/26 weeks of gestation	39 (6.1)	3 (2.8)	0.09
	27/28 weeks of gestation	119 (25.1)	16 (20.2)	
	29/30 weeks of gestation	197 (41.5)	44 (55.5)	
	31 weeks of gestation	129 (27.1)	17 (21.4)	

Table S3 Multivariable analysis of association between ARED and neurodevelopmental outcome in pregnancies that delivered very preterm due to hypertensive disorder and/or suspected fetal growth restriction

		Crude analysis	Model 1*	Model 2†	Model 3§
	(n, %)	OR (95%CI)	aOR (95%CI)	aOR (95%CI)	aOR (95%CI)
484 (100)					
Severe or moderate neuromotor or sensory disabilities	8 (1.6)	12.4 (1.5-101.9)	11.3 (1.4-93.4)	14.5 (1.5-140.4)	12.3 (1.03-147.6)
		Crude analysis	Model 2*	Model 2†	Model 3§
	(n, %)	OR (95%CI)	aOR (95%CI)	aOR (95%CI)	aOR (95%CI)
342 (100)					
ASQ below thresholds	156 (45.4)	1.2 (0.8-1.8)	1.2 (0.8-1.9)	1.1 (0.7-1.8)	1.2 (0.8-1.9)

*Model 1 was adjusted for gestational age at birth

†Model 2 was adjusted for gestational age at birth, antenatal steroids, inborn status, fetal sex, and geographic region of birth and magnesium sulfate.

§ Model 3 was adjusted for gestational age at birth, prenatal steroids, inborn status, fetal sex, geographic region of birth, magnesium sulfate, and suspected FGR

1 **Table S4** Multivariable analysis of association between ARED and death or severe or
 2 moderate neuromotor and/or sensory disability in pregnancies that delivered very preterm due
 3 to hypertensive disorder and/or suspected fetal growth restriction
 4

		Crude analysis	Model 1*	Model 2†
	(n, %)	OR (95%CI)	aOR (95%CI)	aOR (95%CI)
	548 (100)			
Death or Severe or moderate neuromotor or sensory disabilities	72 (12.4)	2.6 (1.6-4.4)	2.2 (1.2-3.8)	2.4 (1.3-4.5)

*Model 1 was adjusted for gestational age at birth

†Model 2 was adjusted for gestational age at birth, prenatal steroids, inborn status, fetal sex, geographic region of birth, and magnesium sulfate.

5
 6
 7
 8