

- 64 % avant 7 jours de vie
- 27 % entre 7 jours et 1 mois de vie
- 9 % entre 1 mois et 1 ans de vie

Réanimation:

- 94% seront intubés en salle d'accouchement
- 7% avec massage cardiaque
- 1% avec adrénaline

Chez les < 27 SA s'attendre à :

- 50% d'infections nosocomiales
- 30% de BDP
- 30% d'hémorragie stade III-IV
- 10% de leucomalacie péri ventriculaire
- 5-10% de NEC

Traitements prévisibles :

- CPAPn pd 1 mois
- Amines vaso-actives dans 1/3 des cas
- AINS dans 50% des cas
- Chirurgie dans 1/3 des cas

< 27SA => Devenir neurologique à 2 ans:

- 1/3 normaux
- 1/3 avec atteinte neuro modérée
- 1/3 avec atteinte neuro sévère

Survie et devenir neurologique à l'âge corrigé de 2 ans des enfants nés extrêmement prématurés

Survival and neurologic outcomes after extremely preterm birth

G. Boussicault^{a,*}, B. Branger^b, C. Savagner^c, J.-C. Rozé^a

^a Service de réanimation néonatale, CHU de Nantes, 38, boulevard Jean-Monnet, 44093 Nantes cedex 1, France

^b Réseau sécurité naissance, 2, rue de la Loire, 44200 Nantes, France

^c Service de réanimation néonatale, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49033 Angers, France

SciVerse ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Summary

Objective. To determine survival and neurologic outcomes at 2 years after extremely preterm birth.

Methods. A retrospective study including all births (live births and stillbirths) and late terminations of pregnancy at 22–26 completed weeks' gestation in the Pays de la Loire region of France in 2004–2005. We determined survival rates, factors associated with death in neonatal intensive care units (NICUs), and neurologic assessment at the corrected age of 2 years by the Loire Infant Follow-up Team (LIFT).

Results. A total of 444 births were recorded, 37% were medical terminations of pregnancy, 34% were stillbirths, and 29% were live births. Among the 129 hospitalized live births, the survival rate at discharge was 47% (13.7% of all obstetrical outcomes). Mortality decreased with gestational age ($P = 0.02$) and cesarean section ($P = 0.03$). Mortality was higher after extrauterine transport (OR = 4.44; 95% CI [1.63–12.12]; $P < 0.01$) and in cases of grade III or IV intraventricular hemorrhage (OR = 13.7; 95% CI [4.85–38.5]; $P < 0.01$). The NICU where infants were admitted, gender, multiple birth, and birth weight did not alter mortality. At the corrected age of 2 years, 26% of survivors had a normal neurologic assessment, whereas 31% had severe abnormal neurologic outcome.

Conclusion. In our study, survival and neurologic outcomes of extremely preterm infants were poor. An extended neurologic follow-up seems necessary for these children, in order to diagnose and manage any subsequent disability.

© 2012 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

Les progrès médicaux et l'organisation territoriale des maternités françaises ont amélioré le pronostic des enfants nés extrêmement prématurés. L'objectif de cette étude était d'étudier la survie et le devenir neurologique à 2 ans de ces enfants. Les issues obstétricales survenues avant 27 semaines d'aménorrhée (SA) en 2004–2005 dans la région Pays de la Loire ont été rétrospectivement recensées. La survie, les facteurs liés au décès et le devenir neurologique des prématurissimes jusqu'à l'âge de 2 ans par le réseau « Grandir ensemble » (LIFT : Loire Infant Follow-up Team) ont été étudiés. Quatre cent quarante-quatre issues obstétricales ont été recensées : 37 % d'interruptions médicales de grossesse, 34 % de morts fœtales in utero et 29 % de naissances vivantes. Parmi les enfants admis en réanimation, 47 % étaient vivants en sortie d'hospitalisation (13,7 % de l'ensemble des issues obstétricales). Les facteurs liés au décès en réanimation étaient le transfert post-natal (Odds ratio [OR] = 4,44 ; intervalle de confiance à 95 % [IC95 %] [1,63–12,12] ; $p < 0,01$) et la survenue d'une hémorragie intraventriculaire de grade III ou IV (OR = 13,7 ; IC95 % [4,85–38,5] ; $p < 0,01$). Le risque de décès diminuait avec l'augmentation de l'âge gestationnel ($p = 0,02$) et la naissance par césarienne ($p = 0,03$). Le sexe, la gémeillarité, le poids de naissance et le lieu d'hospitalisation ne modifiaient pas la mortalité. À l'âge corrigé de 2 ans, 26 % des enfants évalués étaient considérés neurologiquement normaux et près d'un tiers présentaient des anomalies neurologiques sévères. Naître extrêmement prématuré expose à un risque majeur de décès et de séquelles neurologiques. Le suivi prolongé des prématurés semble nécessaire au diagnostic et à la prise en charge précoce d'un éventuel handicap ultérieur.

© 2012 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

e-mail : gerald.boussicault@chu-nantes.fr

1. Introduction

En France, la déclaration de naissance est obligatoire pour tout enfant né vivant **à partir de 22 semaines** d'aménorrhée (SA) ou pesant au moins **500 grammes**. L'extrême prématurité, d'autant plus qu'elle tend vers les limites de la viabilité, expose à un risque important de décès et de séquelles, notamment neurologiques [1]. La prise en charge néonatale du prématurissime pose donc de nombreux problèmes médicaux, éthiques et sociétaux. Ces dernières décennies, la survie des enfants nés extrêmement prématurés a été nettement améliorée par les progrès médicaux en matière de réanimation néonatale et l'organisation territoriale des maternités françaises, déterminée par le décret du 9 octobre 1998. Le suivi à long terme des prématurissimes semble indispensable pour diagnostiquer et prendre en charge précocement des déficiences neurologiques [2], dont les répercussions physiques, psychologiques et sociales retentissent sur le développement global de l'enfant. Le réseau « Sécurité Naissance – Naître Ensemble » des Pays de la Loire, mis en place en 2003, a notamment pour but de coordonner les actions de soins et de prévention en matière de prématurité, en harmonisant les pratiques au sein de la région. Le suivi des enfants nés prématurément est organisé dans le cadre du Réseau « Grandir ensemble » (LIFT : *Loire Infant Follow-up Team*).

L'objectif primaire de cette étude était d'évaluer la survie jusqu'à l'âge de 2 ans des enfants nés extrêmement prématurés (< 27 SA) dans la région Pays de la Loire et de déterminer les facteurs influençant la mortalité. L'objectif secondaire était de préciser l'état neurologique de ces enfants à l'âge corrigé de 2 ans. Nous avons recensé l'ensemble des issues obstétricales survenues entre 22 et 26 semaines et 6 j d'aménorrhée sur une période de 2 ans, dans l'ensemble de la région Pays de la Loire et avons étudié la morbi-mortalité de ces enfants jusqu'à l'âge de 2 ans.

2. Population et méthode

2.1. Population

Il s'est agi d'une étude rétrospective incluant l'ensemble des naissances vivantes, des morts fœtales in utero (MFIU) et des interruptions médicales de grossesse (IMG), survenues entre 22 et 26⁺⁶ SA, dans les maternités de la région Pays de la Loire, entre le 1^{er} janvier 2004 et le 31 décembre 2005. Les naissances regroupent les naissances vivantes et les morts fœtales in utero ; les naissances vivantes regroupent les nouveau-nés décédés en salle de naissance et les nouveau-nés admis en réanimation néonatale. En 2004–2005, la région Pays de la Loire comptait 24 maternités, dont 3 de type III : Nantes (centre hospitalier universitaire [CHU]), Angers (CHU) et Le Mans (CH). Il avait été enregistré 88 655 naissances durant

cette période (données de l'Institut national de la statistique et des études économiques [INSEE]).

2.2. Recueil de données

Les données concernant les IMG, les MFIU et les enfants décédés en salle de naissance ont été collectées dans les registres de maternité, consultés sur place. Les données concernant les nouveau-nés admis en réanimation néonatale ont été colligées à partir des dossiers de réanimation néonatale ou des dossiers maternels, informatisés ou manuscrits. Les informations concernant le suivi jusqu'à l'âge corrigé de 2 ans ont été colligées dans la base de données du réseau « Grandir Ensemble (LIFT) » pour les enfants inclus dans le réseau à leur sortie d'hospitalisation. Pour les enfants non inclus dans le réseau, les informations ont été collectées par appel du médecin traitant ou des parents.

2.3. Données maternelles, obstétricales et néonatales

Les données sont rapportées sur l'**Annexe 1**. Concernant les données obstétricales, l'âge gestationnel pour chaque grossesse a été déterminé par la date des dernières règles ou par la datation échographique. En cas de grossesse multiple, la perte d'un (ou plusieurs) embryon ou fœtus avant la limite de viabilité ne modifiait pas le caractère multiple de la grossesse. Parmi les complications de la grossesse, les complications vasculaires incluaient toutes les pathologies liées à l'hypertension artérielle maternelle (hypertension artérielle gravidique, toxémie gravidique, syndrome HELLP [*haemolysis, elevated liver enzyme, platelet count*] et hématome rétroplacentaire).

Les enfants nés dans une maternité de type III étaient dits « *inborn* » ; les enfants nés dans une maternité d'un autre type puis transférés secondairement en réanimation néonatale étaient dits « *outborn* ». Pour les enfants hospitalisés en réanimation néonatale, le score d'Apgar, évalué à la 1^{re} et à la 5^e minute de vie, a été recueilli. **Un score inférieur à 7 à la 5^e minute a été considéré comme péjoratif, car il s'agit d'un marqueur clinique d'asphyxie per-partum, rapporté comme étant lié à une mortalité et à un risque d'infirmité motrice d'origine cérébrale accrus [3,4]**. Le retard de croissance intra-utérin (RCIU) a été défini par un poids de naissance inférieur à 2 déviations standard selon Kramer et al. [5]. Concernant les pathologies présentées par les nouveau-nés, l'entérococolite ulcéronécrosante (ECUN) a été prise en compte à partir du stade II de Bell : ECUN prouvée [6]. Pour les infections materno-fœtales et nosocomiales, seules les infections probables (signes cliniques et augmentation de la protéine C réactive) ou certaines (prélèvement bactériologique central positif) ont été prises en compte. Le grade des hémorragies intraventriculaires (HIV) a été défini par l'échographie transfontanelle (ETF), toute leucomalacie périventriculaire (LMPV) a été prise en compte : kystique ou non, diagnostiquée

par l'ETF ou par l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Enfin, la limitation de soins en réanimation néonatale était définie comme un arrêt ou une limitation des thérapeutiques actives de la réanimation de l'enfant, clairement notifiée dans le dossier médical.

2.4. Suivi jusqu'à l'âge corrigé de 2 ans

L'inclusion dans le réseau « Grandir Ensemble (LIFT) » a été proposée pour chaque enfant au cours de l'hospitalisation en réanimation néonatale, dans le cadre du suivi régional des nouveau-nés à risque de développer un handicap [7]. Pour les enfants suivis dans le cadre du réseau, la surveillance consistait en 4 consultations de neurodéveloppement au cours de la 1^{re} année de vie, puis 2 consultations la 2^e année. À l'âge corrigé de 2 ans, l'évaluation neurodéveloppementale comprenait, en plus d'une consultation avec un médecin référent du réseau à la recherche d'une déficience neuromotrice ou de troubles sensoriels, une consultation avec un psychologue incluant un calcul du quotient de développement (QD). Le QD global était établi à partir du test de Brunet-Lézine révisé, évaluant 4 sous-ensembles : la posture, la coordination oculomotrice, le langage et la socialisation [8]. L'examen clinique permettait d'identifier une infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) sévère, c'est-à-dire une atteinte neurologique ne permettant pas la marche : diplégie ou quadriplégie. L'existence d'une spasticité distale du triceps avec ou sans anomalie associée, mais n'empêchant pas la marche, déterminait le stade d'IMOC mineure ou « infra-IMOC ». L'examen recherchait également l'existence de signes de la triade Amiel-Tison [9] ou d'autres signes neurologiques pathologiques (hypotonie axiale...). L'existence de l'une de ces entités définissait la déficience neuromotrice. La catégorisation des enfants à l'âge corrigé de 2 ans a reposé sur une classification à 3 groupes basée sur le QD, les problèmes sensoriels et les déficiences neuromotrices : évaluation normale, anomalie neurologique intermédiaire (QD entre 70 et 85 ou troubles moteurs en dehors d'une IMOC sévère), anomalie neurologique sévère (QD < 70 ou IMOC sévère ou déficit sensoriel sévère) [10].

Dans le fonctionnement habituel du réseau « Grandir Ensemble Pays de la Loire », les enfants présentant un examen pathologique avec handicap, à n'importe quel moment du suivi, sont exclus du réseau. En effet, l'objectif du réseau est de dépister les enfants à risque de développer un handicap. Ces enfants exclus ont été considérés dans notre étude comme atteints d'une anomalie neurologique sévère. Pour les enfants non inclus dans le réseau, le suivi a été réalisé par appel du médecin traitant ou des parents.

2.5. Analyse statistique

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS[®] version 15.0. Les variables quantitatives ont été exprimées en médiane, moyenne et écart-type, les variables qualitatives en

effectif observé ou en pourcentage correspondant. Les comparaisons de données qualitatives ont été étudiées à l'aide du test du Chi² de Pearson, ou du test exact de Fisher (en cas d'effectif inférieur à 5). Les comparaisons de données quantitatives ont été étudiées à l'aide du test de Mann-Whitney pour 2 échantillons, à l'aide du test de Kruskal-Wallis pour plus de 2 échantillons. L'analyse univariée a été réalisée à l'aide du calcul de l'Odds ratio (OR). Une analyse multivariée, dans un modèle de régression logistique descendante pas-à-pas, a été réalisée afin de contrôler les variables confondantes. Les résultats ont été exprimés en OR avec un intervalle de confiance à 95 % (IC95 %). Les variables étudiées dans l'analyse multivariée étaient les variables dont la significativité était inférieure ou égale à 0,10 en analyse univariée, et tous les facteurs étaient ajustés entre eux. Dans notre étude, le risque d'erreur de première espèce alpha a été fixé à 5 % ; le seuil de significativité correspondait à une valeur de *p* inférieure ou égale à 0,05.

3. Résultats

Au cours des années 2004 et 2005, 444 issues obstétricales d'âge gestationnel compris entre 22 et 26⁺⁶ SA ont été enregistrées dans la région Pays de la Loire : 163 IMG, 152 MFIU et 129 naissances vivantes (fig. 1). L'âge gestationnel médian était de 24 SA (moyenne = 24,07 SA ; écart-type = 1,36). La proportion des naissances vivantes croissait avec l'âge gestationnel ($p < 0,01$). À l'inverse, l'incidence des IMG baissait avec l'âge gestationnel ($p < 0,001$ avec le χ^2 de tendance), de même que les MFIU de manière plus marquée ($p < 10^{-4}$) (fig. 2). Parmi les 129 naissances vivantes, 21 nouveau-nés (16,3 %) étaient décédés en salle de naissance et 108 (83,7 %) avaient été admis en service de réanimation néonatale. **Tous les enfants de 22 et 23 SA nés vivants étaient décédés en salle de naissance.** Parmi les nouveau-nés admis en réanimation, 60 % étaient vivants en sortie d'hospitalisation, soit 51 % des naissances vivantes et 23 % de l'ensemble des naissances. **L'âge médian de décès était de 5,5 j (moyenne = 13,80 ; écart-type = 34,2) et variait de 1 à**

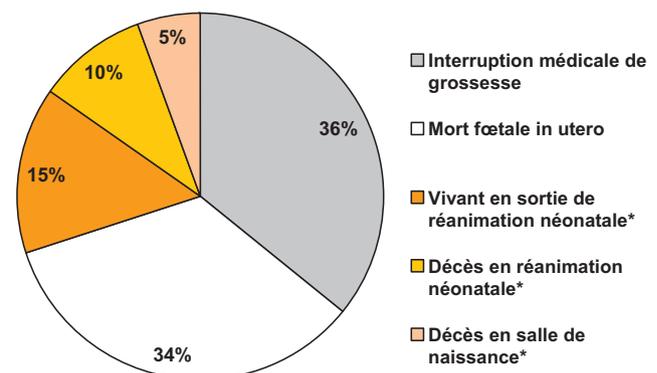


Figure 1. Répartition des issues obstétricales. * : naissance vivante.

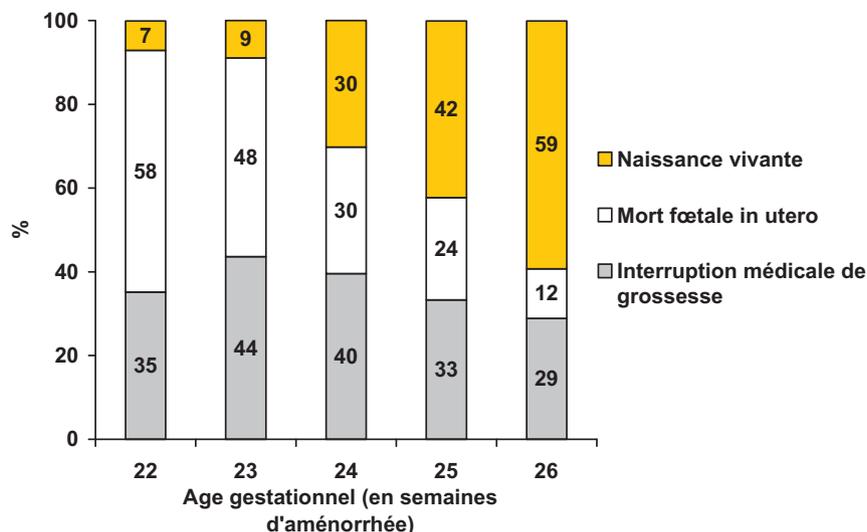


Figure 2. Répartition des naissances selon l'âge gestationnel.

227 j. Près de 64 % des décès étaient survenus dans la 1^{re} semaine de vie, 27 % entre le 8^e et le 27^e jour de vie, et 9 % entre le 28^e jour et 1 an de vie. Seul l'enfant décédé au 227^e jour de vie était décédé après la sortie d'hospitalisation en réanimation néonatale, du fait d'une insuffisance cardiaque. À l'âge de 2 ans, 56 % des enfants admis en réanimation néonatale étaient vivants, soit 47 % des naissances vivantes et 22 % de l'ensemble des naissances (tableau I). Parmi les enfants hospitalisés en réanimation néonatale, 20 % étaient « outborn » (tableau II).

En salle de naissance, la médiane du score d'Apgar à 1 min des enfants hospitalisés en réanimation néonatale était de 5. À la 5^e minute, le score d'Apgar était strictement inférieur à 7 chez 22 % des nouveau-nés. Une intubation en salle de naissance avait été réalisée chez 94,3 % des nouveau-nés, un massage cardiaque et l'administration d'adrénaline avaient été réalisés dans respectivement 7,4 et 0,9 % des cas.

Parmi les nouveau-nés pris en charge en réanimation néonatale, seuls 2 enfants ont été considérés comme présentant un RCIU selon le calcul du Z-score de Fenton. Selon Kramer et al., ces 2 enfants présentaient un RCIU sévère (poids inférieur au 3^e percentile), et au total, 12 enfants présentaient un RCIU (poids inférieur au 10^e percentile). Concernant les enfants nés à un terme supérieur ou égal à 26 SA, les temps avec cathéter intracave et sous intubation avaient été significativement plus courts, alors que la durée de ventilation en pression positive continue (CPAP) avait été plus longue ($p < 0,01$). La mortalité au cours de l'hospitalisation des enfants « outborn » avait été plus importante que celle des enfants « inborn » : 68 % versus 33 % ($p < 0,01$). Une limitation des soins avait concerné 58 % des enfants décédés au cours de l'hospitalisation ; dans 64 % des cas, les enfants présentaient une HIV de grade III ou IV. Plus de la moitié des enfants présentant une HIV de grade III ou IV avaient été l'objet d'une

Tableau I
Naissances, décès et survie à 2 ans, n (%).

	Âge gestationnel					Total (n = 444)
	22 SA (n = 71)	23 SA (n = 101)	24 SA (n = 106)	25 SA (n = 90)	26 SA (n = 76)	
IMG ^a	25 (35)	44 (44)	42 (40)	30 (33)	22 (29)	163 (37)
Morts fœtales in utero ^a	41 (58)	48 (47)	32 (30)	22 (25)	9 (12)	152 (34)
Naissances vivantes ^a	5 (7)	9 (9)	32 (30)	38 (42)	45 (59)	129 (29)
Décès en SDN ^b	5 (100)	9 (100)	6 (18)	1 (3)	0 (0)	21 (16)
Admission en RN ^b	0 (0)	0 (0)	26 (82)	37 (97)	45 (100)	108 (84)
Décès en RN ^b	- (-)	- (-)	14 (44)	17 (44)	12 (27)	43 (33)
Vivants en sortie de RN ^b	- (-)	- (-)	12 (38)	20 (53)	33 (73)	65 (51)
Vivants à 2 ans ^b	- (-)	- (-)	11 (34)	20 (53)	30 (70)	61 (47)

SA : semaines d'aménorrhée ; IMG : interruption médicale de grossesse ; SDN : salle de naissance ; RN : réanimation néonatale.

^a Effectif (pourcentage des issues obstétricales).

^b Effectif (pourcentage des naissances vivantes).

Tableau II
Caractéristiques maternelles et obstétricales, n (%).

	Lieu de naissance		Total (n = 108)	p
	Type III (n = 86)	Hors type III (n = 22)		
Âge maternel, en années				0,67
Moyenne (écart-type)	28,7 (5,5)	27,5 (7,1)	28,5 (5,7)	
Médiane	29	28	29	
Minimum–maximum	18–42	14–36	14–42	
Grossesse multiple ^a	22 (26)	4 (18)	26 (24)	0,34
Grossesse induite ou AMP ^a	13 (15)	2 (9)	15 (14)	0,37
MAP inexplicite ^a	37 (43)	16 (73)	53 (49)	0,01
Complications de la grossesse				
Vasculaire ^a	24 (28)	2 (9)	26 (24)	0,05
RPDE > 24 heures ^a	16 (19)	2 (9)	18 (17)	0,23
Chorioamniotite ^a	10 (12)	2 (9)	12 (11)	0,5
Corticothérapie anténatale ^a	62 (72)	3 (17)	65/104 (63)	< 0,01
Accouchement par césarienne ^a	40 (47)	4 (19)	44/107 (41)	0,02

AMP : assistance médicale à la procréation ; MAP : menace d'accouchement prématuré ; RPDE : rupture de la poche des eaux.

^a Effectif (pourcentage des nouveau-nés admis en réanimation).

limitation des soins. Aucun enfant ayant fait l'objet d'une limitation des soins ne présentait de LMPV. L'indication de limitation de soins n'avait pas été modifiée par l'âge gestationnel ($p = 0,99$) (tableau III).

Les facteurs maternels et néonataux modifiant la survie des enfants hospitalisés ont été étudiés en analyse univariée puis en analyse multivariée (tableau IV). En analyse multivariée,

seuls ont été pris en compte l'âge gestationnel, la survenue d'une HIV de grade III ou IV et le transfert post-natal. L'accouchement par césarienne n'a pas été retenu, car il s'agissait d'un facteur confondant en raison du moindre taux d'accouchement par césarienne chez les enfants « *outborn* ». Parmi les 65 enfants sortis vivants d'hospitalisation, 60 (92,3 %) ont été inclus dans le réseau « Grandir Ensemble (LIFT) ». Les

Tableau III
Caractéristiques néonatales, n (%).

	Âge gestationnel			Total (n = 108)	p
	24 SA (n = 26)	25 SA (n = 37)	26 SA (n = 45)		
Poids de naissance, en grammes					< 0,01
Médiane	670	768	852	770	
Moyenne (écart-type)	691 (79)	777 (129)	828 (136)	772 (137)	
RCIU selon Kramer (< 10 ^e percentile) ^a	1 (4)	6 (16)	5 (11)	12 (11)	0,31
Sexe masculin ^a	15 (58)	25 (68)	20 (44)	60 (56)	0,11
Pathologie					
Hémorragie intraventriculaire grade III ou IV ^a	10 (39)	10 (27)	11 (24)	31 (29)	0,44
Leucomalacie périvericulaire ^a	3 (12)	1 (3)	5 (11)	9 (8)	0,31
Oxygénodépendance à j28 ^a	12 (46)	18 (49)	27 (60)	57 (53)	0,44
Dysplasie bronchopulmonaire à 36 SA ^a	8 (31)	12 (32)	18 (40)	38 (35)	0,67
Infection maternofoetale ^a	10 (39)	7 (19)	7 (16)	24 (22)	0,07
Infection nosocomiale ^a	12 (46)	16 (43)	22 (49)	50 (46)	0,88
Entérocolite ulcéronécrosante ^a	1 (4)	2 (5)	4 (9)	7 (7)	0,67
Prise en charge					
Durée intubation trachéale (en jours), médiane	26	20	22	14	0,78
Durée CPAP nasale (en jours), médiane	11	29	33	24	< 0,01
Durée cathéter intracave (en jours), médiane	51	46	33	36	0,29
Amines vasoactives ^a	10 (39)	15 (41)	15 (33)	40 (37)	0,79
Corticothérapie systémique ^a	4 (15)	17 (46)	9 (20)	30 (28)	< 0,01
Anti-inflammatoires non stéroïdiens ^a	12 (46)	22 (60)	19 (42)	53 (49)	0,28
Chirurgie ^a	9 (35)	12 (32)	13 (29)	34 (32)	0,87
Décès au cours de l'hospitalisation ^a	14 (54)	17 (46)	12 (27)	43 (40)	0,05
Limitation de soins ^a	8 (31)	10 (27)	7 (16)	25 (23)	0,27

SA : semaines d'aménorrhée ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; j28 : 28^e jour de vie ; CPAP : continuous positive airway pressure.

^a Effectif (pourcentage du nombre d'enfants admis en réanimation).

Tableau IV
Risque de décès des enfants admis en réanimation néonatale.

	n	Analyse univariée			Analyse multivariée ^a		
		OR	(IC 95 %)	p	OR	(IC 95 %)	p
Âge maternel (ans)	99	1,02	(0,95-1,09)	0,57			
< 29	48	1					
≥ 29	51	1,07	(0,48-2,42)	0,80			
Grossesse induite ou AMP	108	1,01	(0,33-3,07)	0,99			
Grossesse multiple	108	0,93	(0,38-2,29)	0,87			
Complications de la grossesse	108	0,64	(0,29-1,39)	0,25			
Vasculaire	108	0,47	(0,18-1,24)	0,12			
RPDE > 24 h	108	0,53	(0,17-1,60)	0,25			
Chorioamniotite	108	0,73	(0,21-2,60)	0,63			
Corticothérapie anténatale	104	0,79	(0,35-1,78)	0,57			
Accouchement par césarienne	107	0,41	(0,18-0,94)	0,03			
Transfert post-natal en type III	108	4,44	(1,63-12,1)	< 0,01	3,32	(1,02-10,9)	< 0,05
Âge gestationnel, par SA	108	0,55	(0,39-0,91)	0,02			
24-25	63	1			1		
26	45	0,37	(0,16-0,86)	0,02	0,35	(0,13-0,98)	< 0,05
Poids de naissance (grammes)	107	0,99	(0,99-1,00)	0,16			
< 750	48	1					
750-999	52	0,74	(0,33-1,65)	0,46			
1000-1249	7	0,51	(0,09-2,90)	0,45			
RCIU selon Kramer (< 10 ^e percentile)	107	1,09	(0,32-3,69)	0,89			
Score d'Apgar < 7 à 5 min	60	2,54	(0,61-10,6)	0,19			
Sexe masculin/féminin	108	1,39	(0,64-3,05)	0,40			
HIV III-IV/absence d'HIV	108	13,7	(4,85-38,5)	< 0,01	13,4	(4,43-40,5)	< 0,01
Infection maternofoetale	108	0,88	(0,35-2,25)	0,79			

OR : odds ratio ; IC : intervalle de confiance ; AMP : assistance médicale à la procréation ; RPDE : rupture de la poche des eaux ; SA : semaines d'aménorrhée ; RCIU : retard de croissance intra-utérin ; HIV : hémorragie intraventriculaire.

^a Ajustement sur les variables avec $p \leq 0,10$.

raisons des 5 non-inclusions étaient un refus parental, 3 domiciliations en dehors des Pays de la Loire et des hospitalisations répétées empêchant le suivi pour le dernier. Trois enfants (5 %) avaient été perdus de vue à l'âge corrigé de 2 ans. L'un n'avait pas été inclus dans le réseau (habitant hors des Pays de la Loire) et les 2 autres, inclus initialement, n'avaient pas été revus après l'âge de 6 mois corrigé.

Sur les 62 enfants non perdus de vue à l'âge corrigé de 2 ans, seul un enfant était décédé à l'âge de 7 mois d'une insuffisance cardiaque. Parmi les 61 enfants vivants, l'examen neu-

rologique et l'existence d'une marche autonome à 2 ans étaient connus pour respectivement 90,3 et 95,2 % d'entre eux. L'évaluation du QD global avait été réalisée chez 34 des 58 enfants suivis dans le réseau. Lorsque le QD global était manquant, il s'était agi dans plus de 80 % des cas d'une incapacité pour le psychologue à calculer tout ou partie des 4 sous-ensembles du QD global en raison d'un manque de coopération de l'enfant. Dans les autres cas, il s'agissait d'enfants qui ne s'étaient pas présentés à la consultation d'évaluation neurodéveloppementale (tableau V) (fig. 3). Il

Tableau V
Évaluation neurologique à 2 ans d'âge corrigé, n (%).

	Âge gestationnel			Total (n = 62)
	24 SA (n = 12)	25 SA (n = 20)	26 SA (n = 30)	
Déficience neuromotrice	5/10 (50)	8/19 (42)	16/29 (55)	29/58 (50)
Dont IMOC sévère	2/10 (20)	2/19 (11)	4/29 (14)	8/58 (14)
Déficit sensoriel sévère	0/10 (0)	3/20 (15)	5/27 (19)	8/57 (14)
QD ≥ 85	5/6 (83)	8/12 (67)	11/16 (69)	24/34 (71)
Catégorisation à 2 ans d'âge corrigé				
Évaluation normale	2/7 (29)	4/15 (27)	5/20 (25)	11/42 (26)
Anomalies intermédiaires	3/7 (42)	6/15 (40)	9/20 (45)	18/42 (43)
Anomalies sévères	2/7 (29)	5/15 (33)	6/20 (30)	13/42 (31)

SA : semaines d'aménorrhée ; IMOC : infirmité motrice d'origine cérébrale ; QD : coefficient de développement.

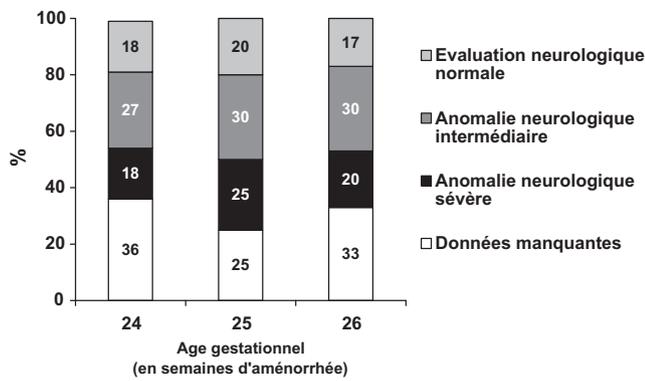


Figure 3. Évaluation neurologique à 2 ans selon l'âge gestationnel.

n'existait par ailleurs aucune différence significative entre les enfants ayant eu une évaluation du QD et les autres, que ce soit en termes de données obstétricales, néonatales ou en termes de pathologies, notamment neurologiques, présentes au cours de l'hospitalisation en réanimation.

Parmi les atteintes sensorielles, 7 étaient des atteintes visuelles et une seule était une atteinte auditive. L'âge gestationnel ne modifiait pas significativement l'existence d'anomalies neurologiques, ni la valeur du QD à l'âge de 2 ans ($p = \text{NS}$). En revanche, aucun enfant issu d'une grossesse multiple n'avait été considéré comme neurologiquement indemne à 2 ans. Quatre-vingt-douze pour cent des enfants ayant reçu une corticothérapie systémique au cours de leur hospitalisation en réanimation néonatale présentaient des anomalies neurologiques. Le même pourcentage avait été trouvé pour les enfants bronchodysplasiques. Enfin, aucun enfant présentant une HIV de grade III–IV ou une LMPV n'avait été considéré comme neurologiquement normal à 2 ans. Aucun test statistique n'a été réalisé sur l'évaluation à 2 ans en raison d'un faible effectif.

L'évaluation neurologique était manquante dans 31 % des cas (absence d'évaluation du QD principalement). En prenant en compte les enfants non évalués, 18 % des enfants avaient été considérés comme ayant un examen neurologique normal, alors que respectivement 30 et 21 % d'entre eux avaient présenté des anomalies neurologiques intermédiaires et sévères.

4. Discussion

En 2004–2005 dans la région des Pays de la Loire, 444 issues obstétricales ont été recensées, dont environ un tiers d'IMG, un tiers de MFIU et un tiers d'enfants nés vivants. La consultation systématique des registres de naissances dans chaque maternité de la région a permis l'exhaustivité du recueil des issues obstétricales. Comme dans l'étude française EPIPAGE 1 [11], menée sur une cohorte d'enfants nés prématurément en 1997, aucun nouveau-né de 22 ou 23 SA n'avait survécu. L'inclusion des MFIU a permis d'analyser précisément la survie globale des nouveau-nés extrêmement prématurés [12]. Dans

notre étude, les MFIU représentaient 54 % des naissances survenues entre 22 et 26 SA ; pour ces mêmes termes, une proportion identique avait été observée dans l'étude EPIPAGE 1 [11], ainsi que dans la cohorte française de l'étude européenne MOSAIC [13,14]. Concernant les IMG, elles sont autorisées en France jusqu'à la date du terme et peuvent être réalisées pour raisons maternelles ou fœtales. La prise en compte des IMG dans la mortalité anténatale modifie grandement celle-ci, puisque les IMG représentent en France plus de la moitié des morts fœtales entre 22 et 32 SA [11,15]. En cas d'IMG pour cause fœtale, le terme de réalisation de l'interruption ne peut être considéré comme le terme auquel le fœtus serait décédé sans IMG. Ainsi, comme dans l'étude EPIPAGE, les IMG ont été incluses dans notre étude, mais exclues de l'analyse de survie [11].

4.1. Survie des enfants nés extrêmement prématurés

Parmi les enfants nés vivants entre 22 et 26⁺⁶ SA, 47 % étaient vivants à l'âge de 2 ans, soit un peu moins de 14 % de l'ensemble des issues obstétricales survenues à ces âges gestationnels. La survie en sortie d'hospitalisation des prématurissimes était de 38 % à 24 SA, 53 % à 25 SA et 73 % à 26 SA ($p = 0,02$), évoluant dans les mêmes proportions que dans les études EPIPAGE [10,11,16], EPICure [17] et EPIBEL [18] (tableau VI). L'accroissement de l'âge gestationnel diminue donc le risque de décès (OR = 0,55 ; IC 95 % [0,39–0,91] ; $p = 0,02$) : l'analyse multivariée montrait que les enfants nés à 26 SA présentaient un moindre risque de décès par rapport aux enfants nés à 24–25 SA (OR = 0,35 ; IC 95 % [0,16–0,86] ; $p = 0,05$). Rijken et al. ont rapporté des données similaires, avec une mortalité de 52 % chez les 23–25 SA versus 17 % chez les 26 SA [19]. Les résultats de l'analyse univariée montraient également que l'accouchement par césarienne était associé à un risque moindre de décès au cours de l'hospitalisation (OR = 0,41 ; IC 95 % [0,18–0,94] ; $p = 0,03$). Si Malloy et al. ont montré récemment une diminution de la mortalité chez les enfants nés par césarienne à un terme inférieur ou égal à 25 SA ou inférieur à 27 SA en cas de grossesse à risque [20], le bénéfice de ce mode d'accouchement sur la survie des extrêmes prématurés reste discuté [21]. Dans notre étude, nous n'avons pas pu conclure sur l'effet protecteur de l'accouchement par césarienne. En effet, les enfants nés par césarienne étaient plus souvent nés dans un centre de type III et le transfert post-natal exposait à un plus fort taux de décès au cours de l'hospitalisation (OR = 4,44 ; IC 95 % [1,63–12,12] ; $p < 0,01$), en accord avec les données de la littérature [19]. Les enfants « *outborn* » avaient moins souvent reçu une corticothérapie anténatale que les enfants « *inborn* » ($p < 0,01$), la grossesse était moins souvent compliquée ($p = 0,01$) et l'accouchement par césarienne moins fréquent que dans les maternités de type III ($p = 0,02$), comme d'autres études l'ont montré [22,23]. Les naissances en dehors d'une maternité de type III semblaient donc être plus souvent des naissances

Tableau VI
Comparaison avec les études EPIPAGE, EPICure et EPIBEL (%).

	Étude			
	Étude actuelle	EPIPAGE	EPICure	EPIBEL
Pays	France	France	Royaume-Uni	Belgique
Année(s)	2004–2005	1997	1995	1999–2000
Survie en sortie d'hospitalisation (% naissances vivantes)				
22 SA	0	0	1	0
23 SA	0	0	11	6
24 SA	38	31	26	29
25 SA	53	50	44	56
26 SA	73	56	-	72
Limitation de soins, % décès en RN	58	51	55	50
LMPV, % enfants hospitalisés en RN	8	9	5	7
HIV, % enfants hospitalisés en RN	29 (grade III–IV)	14 (grade IV)	18 (grade IV)	25 (grade III–IV)

SA : semaines d'aménorrhée ; RN : réanimation néonatale ; LMPV : leucomalacie périventriculaire ; HIV : hémorragie intraventriculaire.

inopinées, en dehors d'un contexte de grossesse pathologique, ne permettant pas la réalisation d'une corticothérapie anténatale ou d'un transfert in utero vers une maternité de type III. En revanche en type III, il est probable que la prématurité soit plus souvent consentie, dans des situations de grossesses pathologiques. L'accouchement serait plus fréquemment réalisé par césarienne avant le début du travail et **après la réalisation d'une corticothérapie anténatale**. Une étude réalisée au CHU de Nantes, l'un des centres de type III de la région Pays de la Loire, avait montré que la prématurité médicalement consentie représentait 50 % de la très grande prématurité en 2004–2005 [24]. Dans notre étude, il n'a pas été possible de déterminer pour chaque grossesse si la prématurité était consentie ou non. L'existence d'une HIV de grade III ou IV était également associée à un plus fort taux de décès (OR = 13,7 ; IC 95 % [4,85–38,5] ; $p < 0,01$). Plus la prématurité est importante, plus le risque de survenue d'une HIV de grade III ou IV est important : Dani et al. ont mis en évidence récemment que les prématurés de 27–28 SA présentaient significativement moins d'HIV que ceux de moins de 27 SA [25]. Dans notre étude, le taux d'HIV de grade III–IV était équivalent entre les différents âges gestationnels, tout comme les taux de LMPV, suggérant que les prématurés de moins de 27 SA représentaient une catégorie homogène à haut risque neurologique. Dans 64 % des cas de limitation des soins, les enfants présentaient une HIV de grade III ou IV. En cas d'HIV de grade III–IV, l'augmentation de la mortalité serait liée non seulement à la pathologie par elle-même, mais aussi à la limitation des soins réalisée dans ce contexte, en raison du pronostic neurologique défavorable [26]. Dans notre étude, une limitation des soins avait été réalisée dans 58,1 % des décès survenus en réanimation néonatale, ces résultats sont comparables aux données de la littérature [11,18,19,27] (tableau VI). À l'inverse de nombreuses études, nous n'avons pas observé d'augmentation de la mortalité liée au petit poids de naissance, au RCIU (selon Kramer), au sexe masculin, à la grossesse multiple et l'assistance médicale à la procréation [11,19,27].

4.2. Évaluation neurologique à l'âge corrigé de 2 ans

Concernant l'évaluation neurologique à l'âge corrigé de 2 ans, seuls 26 % des enfants évalués avaient un examen neurologique normal, alors que 31 % présentaient des anomalies neurologiques sévères (IMOC ou QD global < 70). L'IMOC concernait 14 % des enfants vivants à 2 ans. Dans la littérature, l'incidence de l'IMOC varie de 9 à 22 % selon les études [10,28,29]. Ancel et al. ont observé dans la cohorte EPIPAGE un taux d'IMOC de 19,4 % et 22 % pour les enfants de 2 ans nés respectivement à 24–25 SA et 26 SA. Ce taux diminuait à 12,3 % pour les enfants nés à 27 SA [30]. Cela montre que la population des enfants nés à un terme strictement inférieur à 27 SA est une population à très fort risque d'IMOC et globalement de séquelles neurologiques. L'évaluation neurologique à l'âge de 5 ans n'a pas été recueillie dans cette étude, mais semble primordiale pour affiner le pronostic neurologique des enfants nés extrêmement prématurés. En effet, parmi les enfants présentant un examen neurologique normal à 2 ans, certains présentent à 5 ans des anomalies neurologiques (anomalies de la motricité fine, dyspraxies...) mais également des troubles du comportement et de la socialisation, des difficultés d'apprentissage [28].

Du fait du **caractère rétrospectif de cette étude**, le recueil de données n'a pu être exhaustif pour chaque enfant. Ainsi l'analyse des facteurs maternels et obstétricaux n'a pu être effectuée que pour les nouveau-nés admis en réanimation néonatale. Pour les MFIU et les enfants décédés en salle de naissance, les informations maternelles et obstétricales étaient rarement consignées et disponibles, en raison d'une absence d'informatisation systématique des maternités en 2004 et 2005. Cela biaise l'analyse des facteurs maternels et obstétricaux liés au décès des nouveau-nés extrêmement prématurés. De même, les données socioéconomiques parentales étaient rarement consignées dans les dossiers, alors qu'elles jouent un rôle important dans le développement

psychomoteur de l'enfant. Cependant, leur implication intervenant plus dans le domaine cognitif que dans le domaine moteur, leur rôle semblerait moins important à l'âge corrigé de 2 ans qu'à 5 ans. Ce manque d'exhaustivité reste cependant un biais pour l'analyse de l'évaluation neurologique à l'âge corrigé de 2 ans, comme l'absence d'évaluation du QD global dans 45 % des cas. Toutefois il n'y avait aucune différence significative entre les enfants dont le QD avait été évalué et les autres. L'évaluation neurologique complète n'a pu être réalisée que chez 42 des 61 enfants suivis à 2 ans. Cela peut s'expliquer par une difficulté de coopération de l'enfant à l'âge de 2 ans, rendant parfois impossible l'évaluation de certains sous-ensembles du QD et ainsi le calcul du QD global à cet âge. Ces résultats soulignent l'importance du suivi jusqu'à l'âge de 5 ans de ces enfants.

Par ailleurs, nos résultats sont à l'échelle de la région Pays de la Loire et nous n'avons pas étudié l'influence de chaque centre de type III sur la survie et le devenir neurologique des extrêmes prématurés. Dans une étude comparant les résultats des études EPIPAGE et EPICure, il a été mis en évidence des différences notables concernant la prise en charge des nouveau-nés prématurés, sans qu'il n'y ait de différence en matière de survie et de taux de séquelles neurologiques chez ces enfants [17]. Il serait intéressant de comparer les prises en charge et les conséquences en matière de morbi-mortalité au sein d'une même région. Cette étude permettrait d'analyser l'impact des mesures d'harmonisation mises en place par les réseaux régionaux de périnatalité.

5. Conclusion

Sur l'ensemble des 444 issues obstétricales survenues entre 22 et 26⁺⁶ SA dans la région Pays de la Loire en 2004–2005, 1 sur 7 avait abouti à la survie d'un enfant à l'âge de 2 ans. Les facteurs en lien avec le décès au cours de la prise en charge en réanimation néonatale étaient l'âge gestationnel, la naissance en dehors d'un centre de type III et la survenue d'une HIV de grade III ou IV. À l'âge corrigé de 2 ans, 14 % des survivants présentaient une IMOC. **Parmi les enfants évalués à cet âge, plus de 70 % présentaient des anomalies neurologiques, dont 31 % des anomalies neurologiques sévères.**

Une fois le spectre du décès néonatal passé, le suivi et le dépistage précoce d'anomalies neurologiques paraissent indispensables à la prise en charge des extrêmes prématurés, à très fort risque de morbidité neurologique, source de handicap.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Annexe 1. Données maternelles, obstétricales et néonatales recueillies dans les dossiers de soins de l'enfant et/ou de sa mère

Données maternelles :

- âge maternel à la naissance de l'enfant ;
- gestité et parité.

Données obstétricales :

- mode de grossesse (spontanée, induite, AMP) ;
- type de grossesse (simple, multiple) ;
- pathologies au cours de la grossesse ;
- étiologie principale de la prématurité ;
- corticothérapie anténatale ;
- mode d'accouchement (voie basse, césarienne) ;
- lieu de l'accouchement.

Données néonatales :

- âge gestationnel (en semaines d'aménorrhée) ;
- poids de naissance (en grammes) ;
- taille de naissance (en centimètres) ;
- périmètre crânien de naissance (en centimètres) ;
- score d'Apgar à la première et à la 5^e minute ;
- gestes de réanimation en salle de naissance ;
- décès en salle de naissance ;
- transfert post-natal ;
- lieu d'admission en réanimation néonatale ;
- oxygénodépendance à j28 de vie ; dysplasie bronchopulmonaire à l'âge corrigé de 36 SA ;
- hémorragie intraventriculaire : grade I = hémorragie sous-épendymaire, grade II = hémorragie intraventriculaire sans dilatation, grade III = hémorragie intraventriculaire avec dilatation et grade IV = hémorragie intraventriculaire avec extension intraparenchymateuse ; leucomalacie périventriculaire ;
- infection materno-fœtale ; infection nosocomiale ;
- persistance du canal artériel ;
- pathologie digestive ;
- pathologie métabolique ;
- syndrome malformatif ;
- durée d'intubation, de CPAP nasale ;
- durée de cathéter central ;
- administration de surfactant, d'amines vaso-actives, de monoxyde d'azote, d'antibiotiques, d'anti-épileptiques, de diurétiques, de corticoïdes systémiques, d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ;
- traitement chirurgical ;
- décès au cours de l'hospitalisation ;
- âge au décès ;
- cause du décès ;
- limitation de soins.

SA : semaines d'aménorrhée ; AMP : assistance médicale à la procréation ; CPAP : *continuous positive airway pressure*.

Références

- [1] Roze JC, Breart G. Care of very premature infants: looking to the future. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;117(Suppl. 1):29–32.
- [2] McCarton CM, Brooks-Gunn J, Wallace IF, et al. Results at age 8 years of early intervention for low-birth-weight premature infants. The Infant Health and Development Program. *JAMA* 1997;277:126–32.
- [3] Hogan L, Ingemarsson I, Thorngren-Jerneck K, et al. How often is a low 5-min Apgar score in term newborns due to asphyxia? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;130:169–75.
- [4] Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med* 2001;344:467–71.
- [5] Kramer MS, Platt RW, Wen SW, et al. A new and improved population-based Canadian reference for birth weight for gestational age. *Pediatrics* 2001;108:E35.
- [6] Bell MJ, Ternberg JL, Feigin RD, et al. Neonatal necrotizing enterocolitis. Therapeutic decisions based upon clinical staging. *Ann Surg* 1978;187:1–7.
- [7] Flamant C, Branger B, Nguyen The Tich S, et al. Parent-completed developmental screening in premature children: a valid tool for follow-up programs. *PLoS One* 2011;6:e20004.
- [8] Josse D. Brunet-Lezine révisé : échelle de développement psychomoteur de la première enfance. Paris, France: Établissement d'Applications Psychotechniques; 1997.
- [9] Amiel-Tison C, Njikiktjien C, Vaivre-Douret L, et al. Relation of early neuromotor and cranial signs with neuropsychological outcome at 4 years. *Brain Dev* 1996;18:280–6.
- [10] Fily A, Pierrat V, Delporte V, et al. Factors associated with neurodevelopmental outcome at 2 years after very preterm birth: the population-based Nord-Pas-de-Calais EPIPAGE cohort. *Pediatrics* 2006;117:357–66.
- [11] Larroque B, Breart G, Kaminski M, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F139–44.
- [12] Evans DJ, Levene MI. Evidence of selection bias in preterm survival studies: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2001;84:F79–84.
- [13] Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, et al. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics* 2008;121:e936–44.
- [14] Draper ES, Zeitlin J, Fenton AC, et al. Investigating the variations in survival rates for very preterm infants in 10 European regions: the MOSAIC birth cohort. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F158–63.
- [15] Papiernik E, Zeitlin J, Delmas D, et al. Termination of pregnancy among very preterm births and its impact on very preterm mortality: results from ten European population-based cohorts in the MOSAIC study. *BJOG* 2008;115:361–8.
- [16] Larroque B. ÉPIPAGE : étude épidémiologique sur les petits âges gestationnels. Protocole de l'enquête. *Arch Pediatr* 2000;7 (Suppl. 2):339–42.
- [17] Bodeau-Livinec F, Marlow N, Ancel PY, et al. Impact of intensive care practices on short-term and long-term outcomes for extremely preterm infants: comparison between the British Isles and France. *Pediatrics* 2008;122:e1014–21.
- [18] Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, et al. The EPIBEL study: outcomes to discharge from hospital for extremely preterm infants in Belgium. *Pediatrics* 2004;114:663–75.
- [19] Rijken M, Stoelhorst GM, Martens SE, et al. Mortality and neurologic, mental, and psychomotor development at 2 years in infants born less than 27 weeks' gestation: the Leiden follow-up project on prematurity. *Pediatrics* 2003;112:351–8.
- [20] Malloy MH. Impact of cesarean section on neonatal mortality rates among very preterm infants in the United States, 2000–2003. *Pediatrics* 2008;122:285–92.
- [21] Arpino C, Brescianini S, Ticconi C, et al. Does cesarean section prevent mortality and cerebral ultrasound abnormalities in preterm newborns? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:151–9.
- [22] Chien LY, Whyte R, Aziz K, et al. Improved outcome of preterm infants when delivered in tertiary care centers. *Obstet Gynecol* 2001;98:247–52.
- [23] Fischer N, Steurer MA, Adams M, et al. Survival rates of extremely preterm infants (gestational age < 26 weeks) in Switzerland: impact of the Swiss guidelines for the care of infants born at the limit of viability. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009;94:F407–13.
- [24] Roze JC, Muller JB, Baraton L, et al. The very preterm newborn in 2007. *Reanimation* 2007;16:408–12.
- [25] Dani C, Poggi C, Bertini G, et al. Method of delivery and intraventricular haemorrhage in extremely preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:1419–23.
- [26] Larroque B, Marret S, Ancel PY, et al. White matter damage and intraventricular hemorrhage in very preterm infants: the EPIPAGE study. *J Pediatr* 2003;143:477–83.
- [27] Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, et al. The EPICure study: outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics* 2000;106:659–71.
- [28] Marlow N. Neurocognitive outcome after very preterm birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F224–8.
- [29] Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:378–84.
- [30] Ancel PY, Livinec F, Larroque B, et al. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics* 2006;117:828–35.