

Prévalence de la dysplasie pulmonaire chez les grands prématurés admis pour maladie des membranes hyalines

Methlouthi. J ^(1,3), Bellaleh . M ^(1,3), Bouguila. J ^(2,3), Khelifi. A ^(1,3), Mghirbi. O ^(1,3),
Ghuith.A ^(1,3),
Ben Guedria. M ^(2,3), Mellasi. I ^(2,3), Nouri. S ^(1,3), Mahdhaoui. N ^(1,3)

⁽¹⁾ Service de réanimation néonatale de Sousse

⁽²⁾ Service de Pédiatrie, CHU F.Hached de Sousse

⁽³⁾ Faculté de médecine de Sousse

RESUMÉ

Depuis les premières descriptions il y a plus de 40 ans, l'épidémiologie et la physiopathologie de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) ont évolué. La nouvelle forme affecte principalement les nourrissons nés de moins de 1500 g et 32 semaines de gestation. Bien que plusieurs facteurs de risque individuels aient été identifiés, la DBP résulte probablement d'une interaction complexe entre des poumons immatures sur le plan du développement et de multiples expositions périnatales et postnatales. Sa prévalence en Tunisie est mal connue. Nous avons réalisé cette étude dans l'objectif principal d'identifier la prévalence de la DBP parmi les prématurés de moins de 33 SA admis dans notre service de réanimation néonatale au centre de maternité et de néonatalogie de Sousse (CMNS) pour maladie des membranes hyalines (MMH). Nous avons mené une étude descriptive corrélationnelle monocentrique, sur une période de trois ans, auprès des grands prématurés hospitalisés pour MMH. Le nombre de nouveau-nés répondant aux critères d'inclusion était de 206. Parmi eux 142 ont survécu plus de 28 jours dont 18 ont pu être diagnostiqués comme souffrant de DBP. Aucun nouveau-né n'est sorti à domicile sous oxygène. La prévalence de la DBP parmi les grands prématurés admis pour MMH était de 8.73%. Elle était de 12.7% survivants. Le terme moyen de ces 18 nouveau-nés était de 28,5 SA (+/- 1,9SA) et le poids moyen était de 1,274 (+/- 445g). Le sexe ratio était de 1,25. La corticothérapie anténatale était administrée chez 12 parturientes. La MMH était classée sévère de stade III ou IV dans 10 cas. Tous les nouveau-nés ont reçu le surfactant dans un délai médian de 4 heures [3-5 h]. Un seul avait eu besoin d'une deuxième dose pour une MMH sévère. Le nombre de nouveau-nés ayant eu besoin d'une ventilation mécanique était de 14. Les autres ont été gardés sous CPAP seule. La durée médiane de la CPAP, la VACI et l'OHF étaient respectivement de 312, 144 et 24 heures. Une infection associée aux soins (IAS) avait compliqué l'évolution de 88,9% des cas. Le décès était survenu secondairement chez 4 patients, il était en rapport avec une décompensation de la DBP par une infection virale (bronchiolite). Pour les survivants, la durée d'hospitalisation médiane était de 68 jours [46-82 jours].

Mots clés : Dysplasie broncho-pulmonaire, nouveau-né prématuré, maladie des membranes hyalines

ABSTRACT

Since the first descriptions over 40 years ago, the epidemiology and pathophysiology of bronchopulmonary dysplasia (BPD) have evolved. The new form mainly affects infants born under 1500g and 32 weeks gestation. Although several individual risk factors have been identified, BPD likely results from a complex interaction between developmentally immature lungs and multiple perinatal and postnatal exposures. Its prevalence in Tunisia is not well known. We carried out this study with the main objective of identifying the prevalence of BPD among premature infants less than 33 weeks old admitted to our neonatal intensive care unit at the Sousse maternity and neonatal center (CMNS) for respiratory distress syndrome (RDS). We conducted a single-center, descriptive correlational study, over a three-year period, among extremely premature infants hospitalized for RDS. The number of newborns meeting the inclusion criteria was 206. Of these 142 survived more than 28 days, 18 of which could be diagnosed as suffering from BPD. No newborn baby has been taken home on oxygen. The prevalence of BPD among very premature infants admitted for RDS was 8.73%. it was 12.7% among survivors. The mean term of these 18 newborns was 28.5 WA

(+/- 1.9 weeks) and the mean weight was 1.274 (+/- 445g). The sex ratio was 1.25. Antenatal corticosteroid therapy was administered to 12 mothers. RDS was classified as severe stage III or IV in 10 cases. All newborns received the surfactant within a median of 4 hours [3-5 h]. Only one needed a second dose for severe RDS. The number of newborns requiring mechanical ventilation was 14. The others were kept on CPAP alone. The median duration of CPAP, SIMV, and OHF were 312, 144 and 24 hours, respectively. A healthcare associated infection (HAI) complicated the course of 88.9% of cases. Death occurred secondarily in 4 patients, it was related to BPD decompensation by viral infection (bronchiolitis). For survivors, the median length of hospital stay was 68 days [46-82 days].

Key words: Bronchopulmonary dysplasia, premature newborn, respiratory distress syndrom

INTRODUCTION

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est l'une des séquelles les plus fréquentes chez les nouveau-nés prématurés. Aux États-Unis, elle touche 10 000 à 15 000 nouveau-nés par an, dont environ 50% sont des nouveau-nés dont le poids à la naissance est inférieur à 1000 g [1]. Elle découle de multiples agressions anté et post-natales sur un poumon immature. La DBP prédispose les nouveau-nés à une hospitalisation prolongée en période néonatale et à une mortalité et une morbidité infantiles importantes. Cette morbidité est essentiellement respiratoire, cardiovasculaire chronique et neurologique [2].

Sa prévalence en Tunisie est mal connue. Nous avons réalisé cette étude dans l'objectif principal d'identifier la prévalence de la DBP parmi les prématurés de moins de 33 SA admis dans notre service de réanimation néonatale de niveau III pour maladie des membranes hyalines.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Pour répondre à nos objectifs, nous avons mené une étude descriptive corrélationnelle monocentrique menée, sur une période de trois ans, auprès des grands prématurés hospitalisés au service de néonatalogie du centre de maternité et de néonatalogie de Sousse (CMNS) pour maladie des membranes hyalines.

RÉSULTATS

Durant la période d'étude, nous avons recensé 30099 naissances vivantes (NV) au CMNS, parmi lesquelles 2547 étaient nés prématurés, soit un taux de prématurité de 8,5% NV. Une maladie des membranes hyalines (MMH) a été diagnostiquée chez 297 parmi 2119 nouveau-nés admis dans le service de réanimation néonatale pour détresse respiratoire. Ainsi, L'incidence de la MMH parmi les nouveau-nés ayant une détresse respiratoire était de 14%. Parmi les 297 nouveau-nés, 206 répondaient à nos critères d'inclusion et étaient nés entre 26 et 32SA+6j. Parmi eux 142 ont survécu plus de 28 jours dont 18 ont pu être diagnos-

tiqués comme souffrant de DBP. Aucun nouveau-né n'est sorti à domicile sous oxygène.

La prévalence de la DBP parmi les grands prématurés admis pour MMH était de 8.73%. Elle était de 11.7% survivants. Le terme moyen des 206 nouveau-nés inclus dans notre étude, était de 29,3 SA (+/-1,9) et le poids de naissance moyen était de 1352g (+/-3 96). Le sexe ratio était de 1,17. La grossesse était mono-foetale dans 67,5% des cas. Une pathologie gravidique était présente dans 75,2% des cas. Il s'agissait d'un diabète dans 11 cas et d'une pré-éclampsie dans 37 cas. Cette grossesse était induite dans 9,7% des cas. L'accouchement a eu lieu par césarienne dans 52,9% des cas. Une chorioamniotite a compliqué sept de ces grossesses. Un peu plus que la moitié (51%) des femmes ont eu des corticoïdes anténataux. Les autres ont consulté tardivement et leurs accouchements étaient imminents. La MMH était de stade III ou IV dans 58,7% des cas. Le surfactant a été administré chez 94,7% des nouveau-nés. Deux doses étaient nécessaires chez 45 nouveau-nés. Un canal artériel hémodynamiquement significatif était diagnostiqué chez 18 nouveau-nés (8,7%).

Une ventilation mécanique était nécessaire chez 124 nouveau-nés. Le monoxyde d'azote était administré chez 21 nouveau-nés chez qui une HTAP clinique et échographique a été mise en évidence. Le taux de mortalité était de 38,3% (Tableau I).

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques des nouveau-nés ayant survécu au-delà de 28 jours

| Caractéristiques cliniques | Survivants au-delà de 28j avec DBP | Survivants au-delà de 28j sans DBP |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| PN (Moyenne ET) | 1274 (+/- 445g) | 1477 (+/-366g) |
| AG (Moyenne ET) | 28,5 (+/- 1,9 SA) | 30 (+/- 1,6 SA) |
| Male/femelle (N) | 10/8 | 67/57 |
| Isolée (N) | 0 | 11 (8,9%) |
| Monofœtale (N) | 15 | 97 (78,2%) |
| Pathologie gravidique (N): | 15 | 98 (79%) |
| - Diabète | 2 | 8 |
| - Pré-éclampsie | 4 | 22 |
| Césarienne (N) | 10 | 72 (58%) |
| Appar<5 à 5 min (N) | 12 | 108 (87%) |
| Chorioamniotite (N) | 1 | 4 |
| Corticoides anténataux (N) | 12 | 66 (53,2%) |
| MMH stade (N): | | |
| - III | 8 | 43 (34,6%) |
| - IV | 2 | 12 |
| Surfactant (N): | | |
| - 1 dose seulement | 17 | 117 (94,4%) |
| - 2 doses | 1 | 14 |
| INSURE | 1 | 45 (38,5%) |
| INHFP (N) | 8 | 42 (33,9%) |
| Délai entre naissance et surfactant | 4h [3-5h] | 4h [3-6h] |
| Troubles hémodynamiques (N) | 8 | 28 (22,6%) |
| CAP traité (N) | 3 | 10 (8%) |
| Ventilation mécanique (N): | | |
| - VNI | 18 | 111 (89,5%) |
| - VACI | 13 | 75 (60,5%) |
| - OHF | 2 | 13 (10,5%) |
| Durée de la VNI (Médiane) | 312 h Q[72-720h] | 48 h Q[24-108] |
| Durée de la VACI (Médiane) | 144 h Q [36, 431] | 58 h Q[24-144] |
| Durée OHF (Médiane) | 24 h [24-24] | 24h Q[14-155] |
| HTAP-ND | 1 | 3 (2,4%) |
| IAS | 16 | 61 (49,2%) |
| ECUN | 2 | 7 (5,6%) |
| Durée de l'hospitalisation (Médiane) | 68j Q [46-82] | 33,5j Q[22-46] |
| Mortalité | 4 (22,2%) | 11 (8,87%) |
| Total | 18 | 124 |

Parmi les 142 nouveau-nés ayant survécu au-delà de 28 jours, 18 avaient une DBP. Le terme moyen de ces 18 nouveau-nés était de 28,5 SA (+/- 1,9SA) et le poids moyen était de 1,274 (+/-445g). Le sexe ratio était de 1,25. La grossesse était spontanée dans tous les cas et mono-foetale dans 83,3% des cas. Une pathologie gravidique était retrouvée dans 15 cas, il s'agissait d'un diabète gestationnel dans 2 cas et d'une toxémie gravidique dans 4 cas. Une chorioamnionite a compliqué l'évolution d'une grossesse monofoetale.

L'accouchement a eu lieu par césarienne dans 55,6% des cas. Le score d'Apgar à 5 min était supérieur à 5 chez 12 nouveau-nés.

Les corticoïdes anténataux étaient administrés dans 66,7% des cas. Une MMH sévère de stade III ou IV a été retrouvée dans 55,6% des cas. 94,4% des nouveau-nés ont nécessité le surfactant. Un seul n'a pas eu le surfactant puisqu'il était initialement sous CPAP avec une FIO₂ inférieure à 30%.

Un nouveau-né a, par ailleurs, eu besoin de deux doses de surfactant pour une MMH sévère. Ce surfactant était administré par la technique « INSURE » dans un cas. Le délai médian entre la naissance et l'administration de surfactant était de 4 heures [3-6 h]. Le nombre de nouveau-nés ayant eu besoin d'une ventilation mécanique était de 14. Les autres ont été gardés sous CPAP seule. Les délais médians de la CPAP, la VACI et l'OHF étaient respectivement de 312, 144 et 24 heures. Un nouveau-né avait une HTAP clinique et échographique traitée par monoxyde d'azote. Une infection associée aux soins (IAS) a compliqué l'évolution de 88,9% des nouveau-nés. Le taux de mortalité secondaire de ces patients était de 22,2% des cas et c'était en rapport avec une décompensation de sa DBP par une infection virale (bronchiolite) dans tous les cas. La durée d'hospitalisation médiane était de 68 jours [46-82 jours].

DISCUSSION

La DBP a été décrite pour la première fois en 1964, par Shepard et al. [3] qui ont rapporté la fibrose pulmonaire chez une série de nouveau-nés prématurés ventilés mécaniquement. Trois ans plus tard, Northway et al. (1967) [4] ont inventé le terme dysplasie broncho-pulmonaire dans une description fondamentale des caractéristiques cliniques, pathologiques et radiographiques de la maladie pulmonaire observée chez 32 prématurés, dont l'âge gestationnel moyen était de 34 semaines et le poids de naissance moyen était de 2200 g, après une exposition prolongée à l'oxygène et à la ventilation mécanique. En 1978, le National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) [5] a défini la DBP comme une exposition à l'oxygène de 28 jours avec des changements radiographiques caractéristiques [6]. Dix ans plus tard, Shennan et al. (1988) [6] ont rapporté que l'oxygénodépendance à 36 semaines d'âge gestationnel prédisait mieux les séquelles pulmonaires de la DBP chez les moins 1500 g.

L'introduction de stratégies de ventilation plus douces, de corticostéroïdes prénatals et d'un traitement par

surfactant dans les dernières décennies ont changé la physiopathologie de la DBP associée à la prématurité. La DBP est maintenant une constatation peu fréquente chez les nouveau-nés avec un poids de naissance supérieur à 1500 g et dépassant 32 semaines de gestation [7].

En 1998, Hussain et al. [8] ont comparé l'histologie pulmonaire des nouveau-nés prématurés exposés et non exposés au surfactant, atteints de DBP. Les nouveau-nés ayant reçu le surfactant présentaient un modèle de DBP plus diffus. Le nombre d'alvéoles et de capillaires est réduit, mais avec moins de zones d'hyperinflation et de collapsus focal classique chez les nouveau-nés n'ayant pas reçu de surfactant. Les lésions des voies respiratoires, l'inflammation et la fibrose parenchymateuse étaient également moins importants chez les nouveau-nés traités par le surfactant. Ces différences histologiques ainsi que le changement de prévalence de la DBP après l'introduction du surfactant a conduit à la distinction entre « ancienne » et « nouvelle » BPD [9].

Depuis 2000, le diagnostic de DBP et l'évaluation de sa sévérité répondent à une définition consensuelle basée sur une double évaluation de l'oxygénodépendance à 28 jours de vie et au terme corrigé de 36 semaines d'aménorrhée (SA) [10]. C'est le degré d'oxygénodépendance à 36 SA qui définit la sévérité de la DBP.

Le premier facteur identifié et probablement le plus important, est celui de l'immaturation de l'hôte. En effet, la prévalence de la DBP augmente significativement avec le degré de prématurité [11].

En Europe, le taux moyen de DBP à 36 SA est de 15,8 % chez les prématurés de moins de 32 SA avec des variations de 10,5 à 21,8 % selon les pays [12]. En France, la cohorte EPIPAGE 2 (2011) retrouvait des taux de DBP sévères de 8 % à 28 SA, 3 % à 29 SA, moins de 2 % entre 30 et 31 SA et nuls entre 32 et 34 SA [13].

Dans le cas de la prématurité extrême, les taux de DBP modérée ou sévère, étaient évalués dans les cohortes EPICURE 2 [14], EXPRESS [15] et le réseau américain NICHD [16] à 85-100 % à 22 SA, 75-85 % à 23 SA, 70-80 % à 24 SA, 55-75 % à 25 SA et 45-60 % à 26 SA.

Besnard et al. [12] avaient rapporté un taux de DBP de 16,2 % avec une répartition selon l'âge gestationnel de : 36% chez les moins de 28 SA, 20% entre 28-30 SA et 4,5% pour un AG > 30 SA.

Dans les séries tunisiennes, Ben Belhassen [17] a rapporté une prévalence de DBP de 0,5 %. SMAALI [20] a rapporté un taux de DBP de 8,8%.

Notre travail a mis en évidence une prévalence de 8,73 % grands prématurés admis pour détresse respiratoire néonatale en rapport avec une maladie des membranes hyalines. La prévalence de la DBP parmi les grands prématurés ayant survécu au-delà de 28 jours était de 12,7%.

Le premier facteur identifié, et probablement le plus important, est celui de l'immaturation de l'hôte. L'incidence de la DBP augmentant très significati-

vement avec le degré de prématurité [18,19,25]. Le terme a été retrouvé dans notre étude comme un facteur statistiquement associé à la DBP avec un p à 0.01. Les prématurés de moins de 28SA avaient un risque de 6.64 plus important d'avoir une DBP par rapport aux autres.

Indépendamment du terme, le poids de naissance joue également un rôle majeur selon les études (18). Ce facteur n'a pas été retrouvé dans notre étude. Ceci est probablement expliqué par le taux de mortalité avoisinant les 40% des moins de 1000 g.

Les enfants hypotrophes ayant un risque majoré de DBP [19]. Dans la population des nouveau-nés ayant un très faible poids de naissance, cette prévalence était de 36% dans la série de Cheng [11] et de 27% dans la série de Lapeyre [20].

Les corticostéroïdes anténataux accélèrent la maturation des poumons ainsi que d'autres organes et représentent les piliers du traitement prophylactique des prématurés.

Malgré la diminution du nombre des décès néonataux des prématurés, la fréquence de la MMH, de l'hémorragie intra-ventriculaire et de l'entérocolite ulcéro-nécrosante, les taux de DBP ne se sont pas améliorés [21].

Ceci a été également retrouvé dans notre étude puisque la corticothérapie anténatale n'a pas été retrouvée comme facteur associé à la DBP. Il est incertain si ce résultat est dû à un véritable manque d'effet bénéfique des corticostéroïdes anténataux ou à une puissance statistique insuffisante pour ce critère de jugement particulier.

Une récente revue Cochrane a révélé une réduction des besoins d'assistance respiratoire, des pressions ventilatoires, des besoins en oxygènes et de la durée de la ventilation chez les prématurés ayant eu des corticoïdes anténataux [21]. Cependant, la DBP n'a pas été significativement réduite.

Le sexe masculin est également associé à un risque plus élevé de DBP [18]. Ceci n'a également pas été validé dans notre étude.

La ventilation mécanique et la supplémentation en oxygène sont essentielles pour sauver la vie des prématurés gravement malades. Il y a, cependant, des inquiétudes quant aux séquelles préjudiciables de ces thérapies. Les études expérimentales montrent un lien direct entre le barotraumatisme et volotraumatisme induits par la ventilation mécanique et modifications pathologiques structurales et inflammatoires dans les poumons d'animaux qui miment la DBP humaine [22].

L'oxygène supplémentaire peut provoquer une toxicité conduisant à des effets indésirables dans le poumon en développement et d'autres organes [18].

L'utilisation précoce de la ventilation non invasive ainsi que les méthodes « less invasive surfactant therapy :LISA » et « intubation surfactant extubation et relais CPAP : INSURE) ont été retrouvées dans les études comme moyens protecteurs contre la dysplasie bronchi-pulmonaire.

Dans une analyse secondaire de l'essai Caffeine for

Apnea of Prematurity (CAP), deMauro et al. [23] ont trouvé des taux plus élevés de DBP chez les nourrissons qui ont été intubés à la naissance par rapport à ceux qui ont été stabilisés avec une ventilation non invasive en pression positive (CPAP).

Notre étude a révélé que la méthode « INSURE » était un facteur protecteur contre la DBP avec un $p=0.019$ et un OR à 0.12. En revanche une ventilation mécanique de plus de 10 jours était un facteur indépendant associé à la survenue de la DBP.

En revanche dans notre étude, l'IAS a été retrouvée comme associée à un risque important de DBP ($P=0.022$ et OR= 5.11). En effet, l'alvéolite infectieuse entraîne une destruction locale et/ou une inactivation permanente de α -1-antitrypsine ce qui entraîne une levée d'inhibition sur l'élastase à l'origine d'une destruction alvéolaire [24].

Concernant les facteurs environnementaux, la durée et le degré d'exposition à l'oxygène, et la durée de ventilation mécanique sont les facteurs de risque les plus fréquemment rapportés [18]. Les études expérimentales sur modèles animaux ont confirmé les effets délétères de ces facteurs sur le développement pulmonaire distal, avec des alvéoles simplifiées et larges témoignant d'un arrêt de l'alvéologénèse. L'inflammation anté- et postnatale contribue également très significativement au développement d'une DBP, aussi bien expérimentalement qu'en clinique humaine [24]. La présence de certains agents infectieux spécifiques dans les voies aériennes comme *Ureaplasma urealyticum* ou Adenovirus a été associée à un plus grand risque de DBP [18]. Les infections bactériennes postnatales précoces ou tardives augmentent également le risque de DBP. L'existence d'un stimulus inflammatoire anténatal comme la chorioamniotite serait aussi susceptible de moduler le risque de DBP avec cependant des résultats contradictoires d'une étude à l'autre [24]. Enfin, des facteurs hémodynamiques contribuent également au risque de DBP comme la persistance du canal artériel et des apports hydro-sodés excessifs au cours des premiers jours de vie [24].

Les facteurs retrouvés comme associés à un risque important de survenue de la DBP étaient : un terme inférieur à 28 SA, une ventilation non invasive de plus de 07 jours, une ventilation mécanique de plus de 10 jours et une infection associée aux soins. En revanche la méthode « Intubation-surfactant -extubation : INSURE » qui consiste en une administration de surfactant et une extubation sans ventilation mécanique était un facteur protecteur contre la DBP.

Une régression logistique linéaire a été réalisée afin d'enlever les facteurs de confusion. Nous avons retenu comme facteurs indépendants à la survenue d'une DBP un terme inférieur à 28SA, une ventilation mécanique de plus de dix jours et une infection associée aux soins.

REFERENCES

- [1] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD neonatal research network. *Pediatrics* 2010;126:443–456.
- [2] Cotten MC, Oh W, McDonald S, et al. Prolonged hospital stay for extremely premature Infants :risk factors, center differences, and the impact of mortality on selecting a best performing center. *J Perinatol* 2005(25):650–65
- [3] Shepard F, Gray J, Stahlman MT. Occurrence of pulmonary fibrosis in children who had idiopathic RDS. *J Pediatr* 1964; 65:1078.
- [4] Northway W, Rosan R, Porter D. Pulmonary disease following respiratory therapy of hyaline membrane disease. *Broncho pulmonary dysplasia*. *N Engl J Med* 1967; 276:357–368.
- [5] Washington, DC: National Institutes of Health. Report of Workshop on Bronchopulmonary Dysplasia. 1979:80–1660.
- [6] Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, et al. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics* 1988; 82:527–532.
- [7] Bancalari E, Claure N, Sosenko I. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8:63–71
- [8] Hussain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in Post surfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol* 1998; 29:710–717.
- [9] Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. 1999; 46:641–643.
- [10] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1723–9
- [11] Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(12):1715–22
- [12] Zeitlin J, Draper ES, Kollee L, Milligan D, Boerch K, Agostino R 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(4):e936–44
- [13] Ancel PY, Goffinet F, Group EW. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr*. 2014;14:97
- [14] 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 EPI Cure studies). *BMJ*. 2012;345:e7976
- [15] Serenius F, Sjors G, Blennow M, Fellman V, Holmstrom G, Marsal K et al. EXPRESS study shows significant regional differences in 1-year outcome of extremely preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr*. 2014;103(1):27–37
- [16] 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(3):443–56.
- [17] BEN BELHASSEN R. La prématurité : épidémiologie, étiologies et pronostic néonatal. Etude prospective au centre de maternité et de néonatalogie de Tunis. . Thèse de Médecine, Tunis. 2011
- [18] A. Hadchouel, C. Delacourt. Dysplasie bronchopulmonaire du nouveau-né prématuré : d’hier à aujourd’hui. *Revue de Pneumologie Clinique* 2013 ;69 (4) : Pages 207–216.
- [19] Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 2005; 116(6):1353–60.
- [20] Lapeyre D, Klosowski S, Liska A. et al. Grands prématurés (<32 semaines) vs nouveau-nés de très faible poids de naissance (<1500 grammes): comparaison de deux cohortes. *Arch Pédiatr*. 2004;11:412–6.
- [21] Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 3 2006:CD004454
- [22] Mokres LM, Parai K, Hilgenforff A. Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am J Physiol* 2010 ; 298:L23–L35.
- [23] De Mauro SB, Roberts RS, Davis P, et al. 2011. Impact of delivery room resuscitation on outcomes up to 18 months in very low birth weight infants. *J Pediatr* 159:546–550.
- [24] E A. Jensen and B Schmidt. Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia. *Birth Defects Research* 100:145–157, 2014.