

Evolution respiratoire des grands prématurés issus de grossesses simples et multiples

Etudiant

Nicolas Fourré

Tuteur

PD Dr. Matthias Roth-Kleiner
Service de néonatalogie, DMCP, CHUV

Co-tuteur

Dresse Isabelle Rochat
Unité de pneumologie pédiatrique, DMCP, CHUV

Expert

Professeur Bernard Laubscher
Département de pédiatrie, Hôpital Neuchâtelois

Lausanne, août 2014-décembre 2015

Table des matières

1. Introduction	3
1.1. Dysplasie broncho-pulmonaire (BPD) :	3
1.2. Etat des connaissances sur la BPD :	3
1.3. Prématurité :	6
1.4. Grossesses gémellaires :	8
2. Objectifs.....	9
3. Matériel et méthodes.....	9
3.1. Design de l'étude :	9
3.2. Critères d'inclusion :	9
3.3. Critères d'exclusions :	9
3.4. Sources à disposition :	9
3.5. Gestion des données :	10
3.6. Paramètres récoltés :	10
3.6.1. Pour les grossesses simples et multiples :	10
3.6.2. Pour les grossesses gémellaires uniquement :	10
3.7. Statistiques :	10
3.8. Considérations éthiques :	11
4. Résultats.....	12
4.1. Incidence de la BPD :	13
4.2. Identification de facteurs de risque de BPD :	13
4.2.1. Grossesses simples :	13
4.2.2. Grossesses multiples :	14
4.3. Mode de conception, BPD et facteurs de risque :	16
4.3.1. Grossesses multiples :	16
4.3.2. Grossesses simples :	18
4.4. Outcome combiné sévère :	19
5. Discussion	20
5.1. Facteurs de risque de BPD :	20
5.2. Procréation médicalement assistée et BPD :	21
5.3. Outcome combiné sévère :	21
5.4. Suivi des enfants dans le cadre de la consultation BPD :	22
5.5. Surreprésentation des grossesses multiples :	23
5.6. Limitation de l'étude :	23
6. Conclusions.....	24
7. Remerciements	24
8. Bibliographie.....	25

Evolution respiratoire des grands prématurés issus de grossesses simples et multiples

1. Introduction

1.1. Dysplasie broncho-pulmonaire :

La dysplasie broncho-pulmonaire (BPD) représente la complication pulmonaire principale des nouveau-nés prématurés. Il s'agit d'une pathologie chronique dont les causes sont multiples, mais souvent liées à la ventilation et l'oxygénothérapie dans les premiers jours de vie ^[1, 2, 3]. Elle peut toutefois apparaître chez des enfants présentant initialement relativement peu de difficultés respiratoires ^[4].

L'amélioration de la prise en charge des nouveau-nés prématurés au cours des dernières années a amené à une meilleure survie des grands prématurés de moins de 32 semaines d'âge gestationnel (*very preterm* (VP)) et de très petit poids de naissance de moins de 1.5 kg (*very low birth weight* (VLBW)) ^[2]. Malgré une mortalité à la baisse, l'incidence de la BPD est restée plus ou moins constante même si les complications graves chez les survivants sont à la baisse ^[5]. L'incidence de la BPD chez les nouveau-nés VP et VLBW est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel et au poids de naissance ; elle était de 13% en Suisse en l'an 2000 ^[6].

Le nombre de grossesses gémellaires (GG) est en augmentation constante au vu de l'âge croissant des mères et le recours de plus en plus fréquent à la procréation médicalement assistée (PMA). Les GG représentent un facteur de risque important pour une naissance prématurée et un petit poids de naissance. La gémellarité peut alors également être considérée comme un facteur de risque pour la BPD et présente un intérêt tout à fait particulier dans l'étude de cette dernière. En effet, des jumeaux au sein d'une fratrie auront été exposés au même environnement et partageront un génome similaire, voire identique lors de grossesses monozygotiques. Il sera donc intéressant de voir si les enfants au sein d'une même fratrie auront un risque similaire ou non de développer une BPD.

1.2. Etat des connaissances sur la BPD :

La définition clinique de la BPD a vu le jour pour la première fois en 1967 dans un article du NEJM écrit par Northway et al ^[7]. Vingt quatre ans plus tard, il a été démontré que les patients ayant souffert de BPD présentaient encore des séquelles respiratoires durant l'adolescence ainsi que dans les premières années de vie adulte ^[8] mettant ainsi en évidence l'aspect chronique de la maladie.

La physiopathologie de la BPD s'est modifiée au fil des années suite aux progrès dans la prise en charge des grands prématurés tels que l'administration anténatale de stéroïdes chez la mère présentant un risque d'avoir un enfant prématuré (accélération ainsi la maturation des poumons du fœtus), l'application du surfactant exogène permettant de réduire la tension de surface au niveau des alvéoles lors

d'immaturation pulmonaire ainsi que des techniques de ventilation moins agressives diminuant les lésions pulmonaires [2, 3, 9].

Ces avancées ont amené à l'apparition d'une « nouvelle » BPD, dont les lésions pulmonaires sont différentes de « l'ancienne » BPD décrite en 1967 [1, 2, 3].

En effet, « l'ancienne » BPD était souvent due à une ventilation agressive et à la toxicité de l'oxygène qui, ensemble, généraient une atteinte sévère des voies aériennes avec des changements histopathologiques très caractéristiques avec alternance de régions d'emphysème et de régions de fibrose. La « nouvelle BPD », malgré des changements structurels pulmonaires encore visibles, présente des caractéristiques moins marquées. Elle est désormais définie comme une pathologie multifactorielle amenant à une perturbation du développement pulmonaire pendant l'alvéolarisation et la croissance vasculaire, plutôt qu'à la conséquence d'un traumatisme iatrogène induit par une ventilation agressive et une oxygénothérapie importante nécessaire à la survie de l'enfant [2, 10].

Il reste, à ce jour, difficile de trouver un consensus général pour la définition de la BPD, ceci à cause d'un manque d'harmonisation par rapport à sa prise en charge. Malgré des critères diagnostiques cliniques précis (voir ci-dessous), des zones d'ombres subsistent. En effet, une étude a montré que le seuil de saturation en oxygène chez le nouveau-né à partir duquel de l'oxygène supplémentaire est administré, varie considérablement d'un hôpital à un autre, ce qui a comme conséquence de pouvoir drastiquement changer l'incidence de la BPD [11]. De plus la définition de la BPD n'a pas été réactualisée depuis 2001 [3, 12], alors que la prise en charge a énormément évolué.

La BPD est actuellement définie par la nécessité d'une oxygénothérapie ($FiO_2 > 0.21$) au minimum pendant 28 jours post natal avant d'atteindre 36 semaines d'âge corrigé. La sévérité est évaluée à 36 semaines en fonction du besoin en oxygène persistant et de la présence ou non d'une ventilation mécanique y compris non invasive (légère: pas d' O_2 à 36 semaines d'âge gestationnel, modérée: $FiO_2 < 0.3$, sévère : $FiO_2 \geq 0.3$ ou persistance d'une ventilation invasive ou CPAP) [1, 3, 9, 12].

La pathogenèse de la BPD reste complexe due à son étiologie multifactorielle. Tout d'abord l'immaturation pulmonaire qui est inversement proportionnelle à l'âge gestationnel s'avère être la cause principale de BPD chez les VP. Pour rappel, la maturation pulmonaire passe par 5 stades successifs : le stade embryonnaire (1) à partir de la 4^{ème} semaine de l'embryogenèse voit se développer la trachée et les bronches secondaires à partir d'une ébauche pulmonaire d'endoderme, le stade pseudoglandulaire (2) à partir de la 5^{ème} semaine avec formation des voies aériennes majeures et apparition du parenchyme respiratoire, le stade canaliculaire (3) à partir de la 16^{ème} semaine avec finalisation des voies aériennes, différenciation de l'épithélium de la partie respiratoire du poumon et création de la barrière alvéolo-capillaire, le stade sacculaire (4) à partir de la 24^{ème} semaine où une différenciation suffisante de l'épithélium de la partie respiratoire ainsi que la présence de capillaires en nombre suffisant peuvent permettre une certaine viabilité du fœtus en dehors de l'utérus et finalement le stade alvéolaire (5) à partir de la 36^{ème} semaine qui lui se termine durant l'adolescence avec la formation de septa qui divisent les alvéoles.

Plus une naissance sera prématurée, moins le développement pulmonaire sera avancé et plus le risque de BPD sera élevé ^[13].

Un deuxième facteur important semble être la toxicité de l'oxygène, dont l'administration génère la production de radicaux libres ne parvenant plus à être compensés par les défenses antioxydantes du nouveau-né, déficientes chez les enfants prématurés ^[14]. De plus, le traumatisme induit par la ventilation mécanique mentionné précédemment, génère un état pro-inflammatoire qui se rajoute à celui provoqué par la toxicité à l'oxygène. Ceci perturbe le développement pulmonaire à un stade précoce chez l'enfant prématuré provoquant ainsi une BPD.

Cet état inflammatoire va, si présent de manière chronique, également atteindre les vaisseaux pulmonaires, qui voient leurs résistances augmenter à cause de modifications structurelles et d'une vasoréactivité augmentée. L'apport d'oxygène administré aux enfants va viser à éviter une hypoxie chronique afin d'éviter une hypertension pulmonaire et ses conséquences (insuffisance cardiaque droite associée à une mortalité élevée), mais aura en même temps un effet inflammatoire par production de radicaux libres.

Il y a donc une ambivalence par rapport à l'administration d'oxygène thérapeutique, entre la volonté de garder une saturation suffisamment élevée pour le bien-être de l'enfant ainsi que pour diminuer le risque d'hypertension pulmonaire, et la volonté de limiter sa toxicité et l'inflammation qui en résulte.

Les autres facteurs de risque connus de la BPD sont la persistance du canal artériel, la chorioamnionite et le sepsis ^[1, 3, 4, 9, 10].

Le risque de développer une BPD ne semble pas être lié aux facteurs de risques environnementaux seulement, mais aussi à un ensemble de facteurs génétiques. En effet, la concordance pour la BPD entre deux jumeaux dans des GG monozygotes est plus importante que dans des GG dizygotes ^[15]. Une analyse du génome n'a pas réussi à déceler de « single-nucleotide polymorphism » (SNP) comme pouvant être la cause de la BPD de manière significative. La BPD semble être, de toute évidence, polygénique ^[16].

Il est intéressant de noter qu'au sein d'une GG avec une différence importante de poids, l'enfant ayant un retard de croissance intra-utérin (RCIU), a moins de risque de développer un syndrome de détresse respiratoire ^[17, 18]. Il a été suspecté que suite au stress intra-utérin provoqué par l'insuffisance placentaire, il y aurait une augmentation de la production endogène de stéroïdes qui permettrait une maturation plus rapide des poumons chez l'enfant avec RCIU ^[19]. Il sera intéressant de voir si la prévalence de la BPD est également moindre chez les jumeaux avec le poids de naissance le plus faible au sein de la fratrie.

Sur le long terme, les enfants ayant eu une BPD possèdent des fonctions pulmonaires souvent dans la partie inférieure de la norme. Cependant, des dysfonctionnements des voies aériennes restent parfois présents ^[20] tels que, entre autres, l'hyperréactivité bronchique, la présence de sibilances et une atteinte obstructive qui persistent jusqu'à l'adolescence et possiblement à l'âge adulte. D'ailleurs, le risque de ré-hospitalisation est important, en particulier durant la 1ère et

2^{ème} année de vie, en raison de problèmes respiratoires tels qu'une infection au virus respiratoire (RSV) [21].

Même si les données actuelles du suivi à l'âge adulte sont rares et concernent essentiellement l'ancienne forme de la BPD, il est possible que les personnes ayant eu une BPD en période néonatale présentent un risque augmenté à long terme, de développer une forme précoce de broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO). En effet, compte tenu de la réduction normale du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) avec l'âge, ces personnes, avec un VEMS déjà dans les limites inférieures (syndrome obstructif), pourraient devenir symptomatiques plus tôt à l'âge adulte, d'autant plus si elles sont fumeuses [1, 2, 22].

1.3. Prématurité :

La prématurité est définie comme étant une naissance à moins de 37^{0/7} semaines d'âge gestationnel (SAG), soit ≤ 258 jours de vie ou 36^{6/7} SAG.

Elle est classifiée en 3 catégories :

- « moderate or late preterm » (MP) : Entre 32^{0/7} - < 37^{0/7} SAG
- « very preterm » (VP) : Entre 28^{0/7} - < 32^{0/7} SAG
- « extremely preterm » (EP) : < 28^{0/7} SAG

Les comorbidités ainsi que la mortalité augmentent d'autant plus que l'âge gestationnel de l'enfant est petit. En effet, la mortalité est, en 2013 en Suisse, de 0.11% pour les naissances à terme, 1.39% pour les MP, 8.92% pour les VP et 39.5% chez les EP [23].

En 2013, 7.2% des enfants nés vivants en Suisse étaient prématurés, ce qui situe la Suisse dans le premier tiers du taux de prématurité à l'échelle européenne [24]. Il est à noter que l'incidence des enfants nés prématurément est en augmentation depuis les années 90 en partie dû à l'accroissement de l'âge maternel au premier enfant, ainsi qu'au recours de plus en plus fréquent à la procréation médicalement assistée. En effet, celle-ci étant une source accrue de grossesses gémellaires en raison de l'implantation d'embryons multiples, le risque d'accouchements prématurés est donc augmenté [25]. En Suisse, 60% des naissances multiples ont lieu avant 37 SAG.

Les conséquences de la prématurité sont importantes tant au niveau de la morbidité/mortalité, qu'au niveau socio-économique. En effet, la prématurité est la première cause de morbidité et de mortalité périnatales dans les pays industrialisés et est responsable de la majorité des morts néonatales non liées aux malformations [26]. La survie est étroitement corrélée au poids de naissance, lui-même souvent corrélé au terme de la grossesse.

Les facteurs de risque principaux de la prématurité sont le tabagisme, la toxicomanie, le bas niveau socio-économique, l'absence du partenaire, un âge maternel très bas ou très élevé, un antécédent d'accouchement prématuré, une hypertension maternelle, des malformations utérines ainsi que les grossesses multiples [27].

Les complications de la prématurité sont multiples et affectent plusieurs systèmes ^[27].

- Respiratoire : Les poumons, dont le développement commence très tôt dans l'embryogenèse, font partie des derniers organes du corps humain à maturer. Le surfactant, substance sécrétée par les pneumocytes de type 2 permettant de diminuer la tension de surface des alvéoles, est produit en quantité insuffisante avant 34/35 SAG ^[13] et ceci d'autant plus que l'âge gestationnel est bas. Un déficit en surfactant provoque une tension de surface élevée et donc une tendance à l'atélectasie pouvant provoquer un syndrome de détresse respiratoire dans les premières heures de vie. Une oxygénation ainsi qu'un apport de pression positive sous la forme de CPAP nasale (« continuous positive airway pressure ») voire de ventilation mécanique est donc parfois nécessaire. Si l'utilisation de celles-ci a lieu de manière prolongée, cela peut contribuer au développement d'une BPD. Cette dernière étant étroitement liée à l'immaturité pulmonaire, il n'est pas surprenant que la population néonatale la plus touchée par la BPD soit celle des prématurés, d'autant plus si ceux-ci ont également un petit poids de naissance.

Lors d'une menace d'accouchement prématuré (MAP) qui se manifeste par l'apparition de contractions utérines prématurées et associées à une modification du col de l'utérus, les obstétriciens peuvent administrer à la mère des stéroïdes qui, traversant la barrière placentaire, vont accélérer la maturation pulmonaire du fœtus diminuant son risque de syndrome de détresse respiratoire et autres complications pulmonaires si l'enfant venait réellement à naître prématurément.

- Cardio-vasculaire : En raison de l'immaturité du nouveau-né ainsi qu'un état général souvent diminué (acidose respiratoire et/ou métabolique, hypoxémie), la fermeture du canal artériel est retardée. Suite aux adaptations de la circulation postnatale, une persistance du canal artériel va amener à un shunt gauche-droite (sang oxygéné de l'aorte passant dans la circulation pulmonaire). Si le canal artériel, demeure perméable trop longtemps sans correction (médicale ou chirurgicale), le gros débit pulmonaire va mener à une surcharge du cœur gauche et donc à un œdème pulmonaire avec détresse respiratoire. Ceci nécessitera alors un soutien par CPAP et oxygène qui sera parfois responsable, par la suite, d'une BPD.

- Digestif : La fragilité du système digestif, expliquée par son immaturité, met le prématuré plus à risque de faire une entérococolite nécrisante. Celle-ci consiste en une nécrose de la muqueuse intestinale provoquée par l'invasion de germes pathogènes consécutive à une ischémie du tube digestif associée à une mortalité importante.

- Cérébral : L'hémorragie intracérébrale/ventriculaire est également provoquée par l'immaturité du système nerveux central et l'enfant prématuré en est d'autant plus à risque que son âge gestationnel est bas. Elle commence souvent dans la région sous-épendymaire fortement vascularisée, qui est la zone de départ de la migration des neurones et de la glie cérébrale, et peut se prolonger dans les ventricules où elle peut provoquer des dilatations pouvant elles-mêmes provoquer des atteintes neuro-développementales (infirmité motrice cérébrale/retard mental) au long terme.

De nombreuses autres complications sont liées à la prématurité comme la rétinopathie du prématuré, des apnées/bradycardies nécessitant un traitement par caféine, des infections/septicémies dues à des barrières cutanées et digestives moins résistantes aux pathogènes et à l'immaturation du système immunitaire, des hypotensions, des hyperbilirubinémies.

1.4. Grossesses gémellaires :

Une grossesse gémellaire (GG) peut résulter de deux mécanismes distincts qui détermineront la zygoté. Soit deux ovules différents vont se faire féconder par deux spermatozoïdes résultant en l'implantation de deux embryons distincts dans la muqueuse endométriale donnant une grossesse dizygotique (= « faux jumeaux »), soit un embryon unique va se cliver dans les premiers jours après la fécondation donnant une grossesse monozygotique (= « vrais jumeaux »). Une grossesse dizygotique résultera en une grossesse bichoriale biamniotique, alors qu'une grossesse monozygotique pourra parfois être monochorionique et présentera alors plus de risque de complications ^[28].

Les naissances issues de GG représentent 3.6% de l'ensemble des naissances (mortinaissances et naissances vivantes) pour l'année 2013 en Suisse ^[29].

Les GG sont en augmentation constante depuis plus de 30 ans en grande partie à cause de l'utilisation croissante des méthodes de procréation médicalement assistée (PMA) telles que la fécondation in vitro (FIV) et l'injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI) comme traitement de l'infertilité alors que le taux de GG spontanées est lui resté stable pendant cette même période.

En effet, pour augmenter les chances de grossesses lors d'une PMA, au moins 2 embryons sont implantés simultanément pouvant amener à une grossesse dizygotique bichoriale biamniotique ^[28, 30]. Ceci explique en partie pourquoi en 2013, 15.5% des accouchements suite à une PMA étaient multiples contre 1.8% pour l'ensemble des accouchements en Suisse ^[29, 31].

Les autres facteurs de risque pour une GG sont un âge maternel avancé, l'hérédité, certaines familles ayant plus facilement des GG, et l'ethnicité (plus fréquent chez les femmes de l'Afrique de l'Ouest) ^[28].

La complication principale des GG est la prématurité, puisqu'environ 60% des GG aboutissent à un accouchement prématuré et 9% à des VP. En Suisse, les naissances multiples constituent 27% des naissances prématurées ^[32]. Par conséquent, les complications de la prématurité décrites précédemment, seront fréquentes lors de GG.

Il est intéressant de noter que le taux de complications (morbidité et mortalité), y compris pour la BPD, est plus élevé pour des jumeaux de même sexe, indépendamment du mode de conception ^[33].

Les complications obstétricales sont également d'autant plus nombreuses si les jumeaux partagent le même placenta (grossesse monochoriale) à cause du risque du syndrome transfuseur-transfusé. Un accouchement provoqué et prématuré (entre 32 et 36 SAG) est alors souvent indiqué ^[34].

2. Objectifs

- 1° : Evaluer s'il y a une différence de l'incidence de la broncho-dysplasie pulmonaire (BPD) entre les nouveau-nés prématurés issus de grossesses multiples (GM comprenant les jumeaux et les triplés) comparativement à ceux issus de grossesses simples (GS).
- 2° : Mettre en évidence les facteurs de risques de développer une BPD et déterminer si ces facteurs sont différents lors de GM comparativement aux GS.
- 3° : Corréler ces mêmes facteurs au mode de conception (PMA vs Spontané) au sein du groupe des GM et des GS.
- 4° : Evaluer et comparer l'outcome combiné sévère (BPD sévères + décès) pour les GM et pour les GS.

3. Matériel et méthodes

3.1. Design de l'étude :

Etude rétrospective descriptive monocentrique par consultation de dossiers électroniques du service de néonatalogie (NAT) et de la consultation BPD sur trois ans.

3.2. Critères d'inclusion :

- a) Hospitalisation en NAT, CHUV
- b) Naissances entre 01.01.2011 et 31.12.2013
- c) Âge gestationnel < 32 semaines et/ou poids de naissance < 1.5 kg

3.3. Critères d'exclusion :

- Malformations congénitales graves

3.4. Sources à disposition :

- a) Données des patients du CHUV, introduites dans la base nationale suisse de néonatalogie MNDS (« Minimal Neonatal Data Set »)
- b) Lettres de sorties des enfants du service de néonatalogie du CHUV
- c) Système informatique Diamm, regroupant les lettres de sortie ainsi que les informations obstétriques et néonatales
- d) Système informatique METAVISION dédié à la surveillance en continu des enfants hospitalisés en NAT
- e) Dossiers des consultations BPD

3.5. Gestion des données :

- a) Un tableau Excel contenant les informations de la population d'étude. À partir de celui-ci, un nouveau tableau Excel a été établi avec des données supplémentaires.
- b) Les informations manquantes à ce nouveau tableau, ont été rajoutées à partir des autres sources électroniques.

3.6. Paramètres récoltés :

3.6.1. Pour les grossesses simples et multiples :

Données anténatales :

- Présence d'une chorioamnionite [oui/non]
- Méthode de conception [PMA/spontané]

Données postnatales :

- Nombre d'enfants au sein de la grossesse [1, 2, 3]
- Âge gestationnel [semaines]
- Poids de naissance [grammes]
- Sexe du patient [M/F]
- Durée de l'oxygénothérapie [jours]
- Présence d'une BPD [oui/non] → « Outcome principal »
- Sévérité de la BPD [légère, modérée, sévère]
- Persistance du canal artériel [oui/non]
- Hémorragie cérébrale de grade 3-4 [oui/non]
- Décès [oui/non]
- Administration de stéroïdes postnataux [oui/non]
- Administration de surfactant [oui/non]
- 1^{ère} valeur d'hémoglobine (≤24h de vie) [g/dL]
- Suivi des BPD modérées et sévères à la consultation spécialisée [oui/non]

3.6.2. Pour les grossesses gémellaires uniquement :

- Plus petit poids de naissance du jumeau [oui/non]

3.7. Statistiques :

L'analyse statistique a été effectuée avec l'aide de Mr. Pasquier, statisticien de l'institut universitaire de médecine sociale et préventive à Lausanne (IUMSP). Une analyse univariée a été faite pour l'ensemble des facteurs de risque, puis une analyse multivariée pour ceux qui étaient significatifs, tout en tenant compte des limitations liées au nombre de patients de l'étude.

Les tests utilisés étaient le χ^2 , le Fischer, le t-test. Un résultat a été considéré comme statistiquement significatif lorsque la p-value était < 0.05 .

3.8. Considérations éthiques :

S'agissant d'une étude rétrospective de dossiers de patients, celle-ci n'a eu aucune influence sur la qualité de la prise en charge des patients.

Toutes les données des patients ont été codées et seuls les investigateurs impliqués, ont pu accéder aux dossiers médicaux sous l'égide du secret médical en respect avec les règles du CHUV. Cette étude a été validée avant son commencement par la commission cantonale (VD) d'éthique de la recherche sur l'être humain (n° protocole 263/14).

4. Résultats

Entre le 01.01.2011 et le 31.12.2013, 466 patients hospitalisés dans le service de néonatalogie du CHUV remplissaient les critères d'inclusion, à savoir nés avant 32 SAG et/ou poids de naissance < 1.5 kg. De ceux-ci, 9 ont été exclus à cause de malformations congénitales graves (critère d'exclusion).

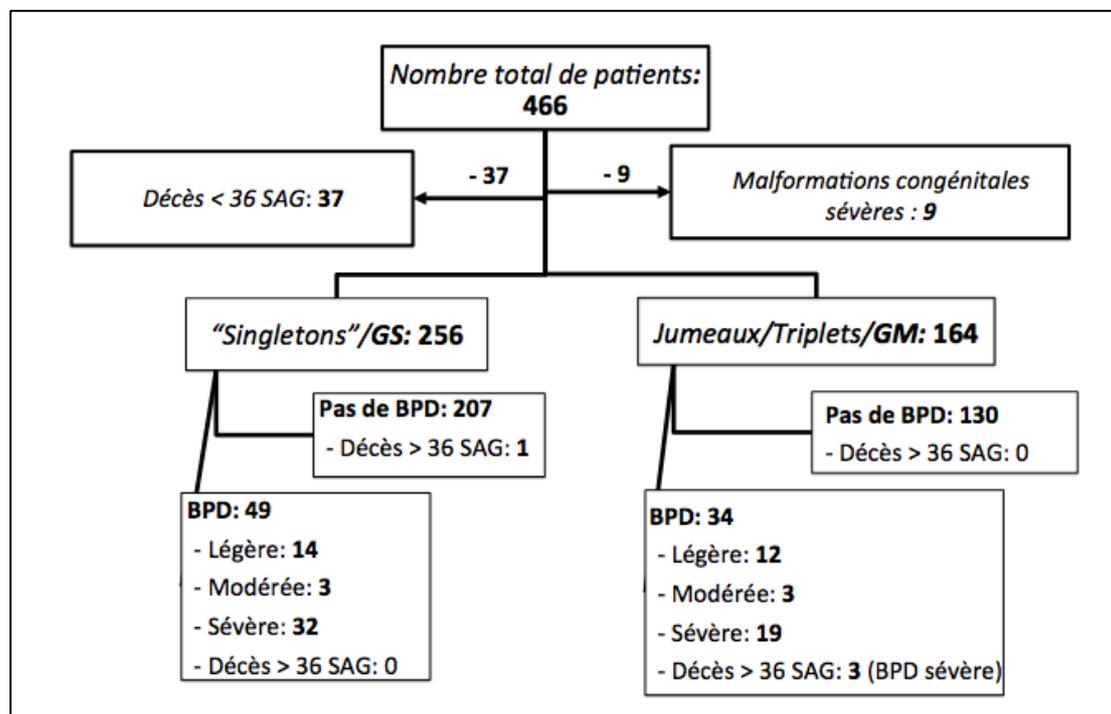


Figure 1 : « Flowchart » des patients inclus dans l'étude

Sur les 457 patients restant, 37 sont décédés avant 36 SAG et n'ont donc pas pu être comptabilisés pour calculer le taux de BPD (cf. figure 1) mais ont été inclus dans l'évaluation de l'outcome combiné sévère (cf. chapitre 4.4). Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude sans les décès < 36 SAG se trouvent dans le tableau ci-dessous (cf. tableau 1).

Tableau 1 : Caractéristiques des enfants inclus (N=420) de l'étude :

	GS	GM
Nombre [N]	256 (61.0%)	164 (39.0%)
Âge gestationnel moyen [semaines]	29.9 [SD : 2.23]	30.4 [SD : 1.62]
Poids de naissance moyen [grammes]	1198 [SD : 361]	1215 [SD : 120]
Sexe [%]	Filles : 50.0%	Filles : 54.3%

4.1. Incidence de la BPD :

L'incidence de la BPD de tout degré parmi les patients avec âge gestationnel de < 32 semaines et/ou poids de naissance de < 1.5 kg est similaire dans les GS (49/256=**19.1%**) et dans les GM (34/164=**20.7%**).

4.2. Identification de facteurs de risque de BPD :

4.2.1. Grossesses simples (GS) :

En analyse univariée lors de GS (cf. tableau 2), la présence d'un canal artériel persistant, d'une hémorragie cérébrale de grade 3-4, l'administration de surfactant et de stéroïdes post-nataux, tout comme le jeune âge gestationnel, un petit poids de naissance et une faible valeur de la première hémoglobine sont des facteurs de risque significatifs pour une BPD.

En analyse multivariée (cf. tableau 3), seuls le jeune âge gestationnel, le petit poids de naissance et l'administration de surfactant ou de stéroïdes post-nataux, demeurent des facteurs de risque significatifs pour une BPD dans les GS.

Tableau 2 : Grossesses simples (GS) : Analyses univariées

	Pas de BPD (N=207)	BPD (N=49)	OR [IC +/- 95%]	p-value
Sexe masculin [%]	49	55.1	1.28 [0.68 ; 2.40]	0.44
Chorioamnionite [%]	25.2	34.7	1.57 [0.79 ; 3.04]	0.18
Conception par PMA [%]	7.3	2	0.26 [0.01 ; 1.36]	0.20
Persistance du canal artériel [%]	19.4	67.3	8.56 [4.36 ; 17.44]	<0.01*
Surfactant [%]	29.6	79.6	9.27 [4.51 ; 20.73]	<0.01*
Stéroïdes post-nataux [%]	0.5	20.4	52.56 [9.67 ; 978.52]	<0.01*
Hémorragie cérébrale de grade 3-4 [%]	1.0	6.1	6.65 [1.07 ; 51.59]	0.04*
Âge gestationnel [semaines]	30.4	27.6	0.44 [0.34 ; 0.55]	<0.01*
Poids de naissance par tranche de 100gr	12.7	8.8	0.65 [0.56 ; 0.74]	<0.01*
1^{ère} valeur d'Hb [g/dL]	16.2	15.3	0.85 [0.74 ; 0.97]	0.02*

* : Statistiquement significatif

Tableau 3 : Grossesses simples (GS) : Analyses multivariées

	OR [IC +/- 95%]	p-value
Hémorragie cérébrale de grade 3-4 [%]	13.9 [0.70 ; 230.74]	0.06
Surfactant [%]	5.3 [2.21 ; 13.71]	<0.01*
Stéroïdes post-nataux [%]	9.9 [1.40 ; 207.70]	0.05*
Âge gestationnel [semaines]	0.6 [0.42 ; 0.78]	<0.01*
Poids de naissance par tranche de 100gr	0.8 [0.64 ; 0.95]	<0.01*

* : Statistiquement significatif

4.2.2. Grossesses multiples (GM) :

En analyse univariée lors de GM (cf. tableau 4), la présence d'un canal artériel persistant, d'une hémorragie cérébrale de grade 3-4, l'administration de surfactant et de stéroïdes post-nataux, tout comme le jeune âge gestationnel, le petit poids de naissance sont des facteurs de risque significatifs pour une BPD.

En analyse multivariée (cf. tableau 5), seuls le jeune âge gestationnel, le petit poids de naissance et l'administration de surfactant demeurent des facteurs de risque significatifs pour une BPD dans les GM.

Tableau 4 : Grossesses multiples (GM) : Analyses univariées

	Pas de BPD (N=130)	BPD (N=34)	OR [IC +/- 95%]	p-value
Sexe masculin [%]	46.9	41.2	0.79 [0.36 ; 1.69]	0.55
Chorioamnionite [%]	17.7	26.5	1.67 [0.67 ; 3.98]	0.25
Conception par PMA [%]	46.9	61.8	1.83 [0.85 ; 4.04]	0.13
Jumeau le plus léger [%]	47.7	58.6	1.55 [0.67 ; 3.69]	0.31
Enfants issus de grossesses triples [%]	9.2	8.8	0.95 [0.21 ; 3.22]	0.94
Persistance du canal artériel [%]	10	64.7	16.50 [6.84 ; 42.42]	<0.01*
Surfactant [%]	23.8	82.4	14.90 [6.00 ; 42.90]	<0.01*

Stéroïdes post-nataux [%]	1.5	26.5	23.04 [5.54 ; 157.27]	<0.01*
Hémorragie cérébrale de grade 3-4 [%]	1.6	11.8	8.47 [1.58 ; 63.15]	0.02*
1 ^{ère} valeur d'Hb [g/dL]	16.5	15.7	0.89 [0.76 ; 1.03]	0.13
Discrépance de poids entre jumeaux (%)	13.9	15.6	1.01 [0.98 ; 1.05]	0.49
Âge gestationnel [semaines]	31.1	27.7	0.34 [0.25 ; 0.48]	<0.01*
Poids de naissance par tranche de 100gr	13.1	8.6	0.47 [0.35 ; 0.59]	<0.01*

* : Statistiquement significatif

Tableau 5 : Grossesses multiples (GM) : Analyses multivariées

	OR [IC +/- 95%]	p-value
Surfactant [%]	14.0 [3.85 ; 64.23]	<0.01*
Âge gestationnel [semaines]	0.6 [0.38 ; 0.83]	0.01*
Poids de naissance par tranche de 100gr	0.6 [0.41 ; 0.78]	<0.01*

* : Statistiquement significatif

4.3. Mode de conception, BPD et facteurs de risque :

Nous cherchons à savoir si la BPD ou les facteurs de risque du chapitre précédent dans les groupes des GS et des GM sont différents entre les enfants issus d'une PMA ou d'une procréation naturelle.

4.3.1. Grossesses multiples (GM) :

Nous avons trouvé que l'incidence de la BPD dans les GM après PMA était plus élevée (25.6%) que lors de grossesses spontanées (15.9%) (cf. figure 2).

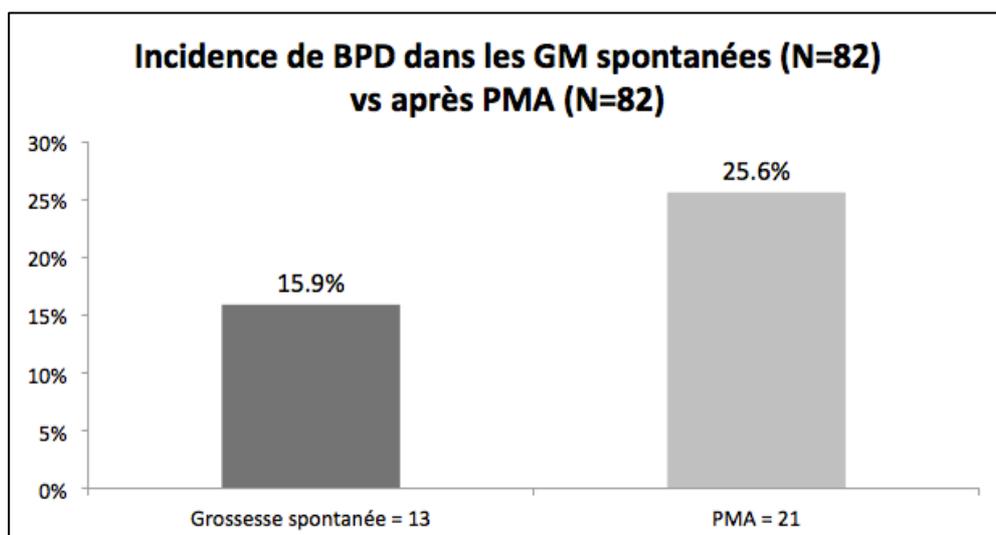


Figure 2 : Incidence de BPD dans les GM spontanées vs après PMA

Suite à l'analyse statistique, la présence d'une BPD n'est pas significativement plus fréquente dans les GM après PMA que dans les GM spontanées (cf. tableau 6).

Les facteurs de risque analysés ne présentent pas non plus de différences significatives entre les GM spontanées versus après PMA, mais la PMA est responsable de l'intégralité des triplés de notre étude ($p < 0.01$), ce qui représente 18.3% de tous les enfants nés suite à une PMA. Il y a également une différence significative ($p = 0.03$) au niveau de l'âge gestationnel moyen à la naissance des GM entre ceux nés suite à une PMA en comparaison avec ceux nés suite à une procréation naturelle, même si cette différence est petite passant de 30 semaines et 1 jour d'âge gestationnel pour les PMA, à 30 semaines et 6 jours d'âge gestationnel pour les procréations naturelles. Ceci signifie que les enfants compris dans notre étude issus de GM après PMA naissent 5.25 jours plus tôt que ceux conçus de manière naturelle.

Tableau 6 : Grossesses multiples (GM) : Analyses univariées

	Procréation spontanée (N=82)	Procréation médicalement assistée (PMA) (N=82)	Chi2 (p-value)	Fischer (p-value)
Présence d'une BPD [%]	15.9	25.6	0.12	0.18
Sexe Masculin [%]	42.7	48.8	0.43	0.53
Chorioamnionite [%]	22.0	17.1	0.43	0.55
Persistance du canal artériel [%]	17.1	25.6	0.18	0.25
Surfactant [%]	35.4	36.6	0.87	1.00
Stéroïdes post-nataux [%]	3.7	9.8		0.21
Hémorragie cérébrale de grade 3-4 [%]	3.7	3.7		1.00
Jumeau le plus léger [%]	50.8	50.0	0.93	1.00
Enfants issus de grossesses triples [%]	0	18.3		<0.01*
	Procréation spontanée (N=82) [SD]	PMA (N=82) [SD]	T. test (p-value)	
Âge gestationnel [semaines]	30.8 [2.15]	30.0 [2.38]	0.03*	
Poids de naissance par tranche de 100gr	12.4 [2.70]	11.9 [3.57]	0.36	
1 ^{ère} valeur d'Hb [g/L]	16.4 [2.16]	16.2 [2.90]	0.68	
Discrépance de poids entre jumeaux [%]	15.6 [12.68]	12.9 [10.41]	0.22	

* : Statistiquement significatif

4.3.2. Grossesses simples (GS) :

En analyse univariée lors de GS (cf. tableau 7), il n'y a aucune différence statistiquement significative du taux de BPD ni des autres facteurs de risque dans le groupe des grossesses spontanées versus après PMA.

Tableau 7 : Grossesses simples (GS) : Analyses univariées

	Procréation spontanée (N=240)	Procréation médicalement assistée (PMA) (N=16)	Chi2 (p-value)	Fischer (p-value)
Présence d'une BPD [%]	20.0	6.3		0.32
Sexe Masculin [%]	51.3	31.3	0.12	0.19
Chorioamnionite [%]	27.1	25.0		1.00
Persistance du canal artériel [%]	30.0	12.5		0.16
Surfactant [%]	40.0	25.0		0.30
Stéroïdes post-nataux [%]	4.6	0		1.00
Hémorragie cérébrale de grade 3-4 [%]	4.2	6.3		0.52
	Procréation spontanée (N=240) [SD]	PMA (N=16) [SD]	T. test (p-value)	
Âge gestationnel [semaines]	29.9 [2.25]	29.8 [2.06]	0.91	
Poids de naissance par tranche de 100gr	12.0 [3.66]	11.3 [2.79]	0.37	
1 ^{ère} valeur d'Hb [g/dL]	16.1 [2.49]	16.5 [1.67]	0.38	

* : Statistiquement significatif

4.4. Outcome combiné sévère :

L'outcome combiné sévère est défini par l'ensemble des décès et des BPD sévères. Dans le groupe des GS, nous avons 64 enfants avec outcome combiné sévère (32 BPD sévères, 31 décès < 36 SAG, 1 décès > 36 SAG) sur 287 (22.3%), et dans le groupe des GM nous avons 25 enfants (19 BPD sévères dont 3 sont décédés, et 6 décès < 36 SAG) sur 170 (14.7%) (cf. figure 3).

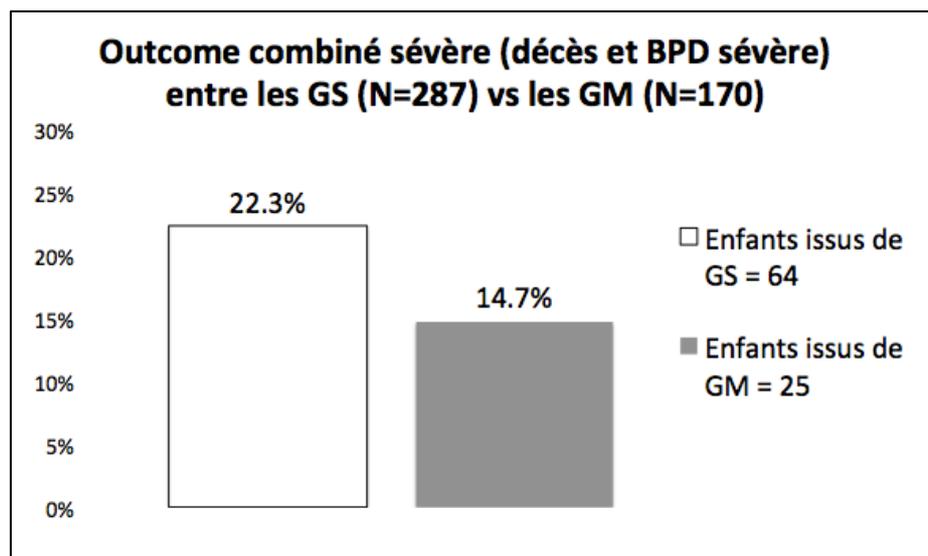


Figure 3 : Prévalence de l'outcome combiné sévère

Le test de Fischer (cf. tableau 8) montre un trend ($p = 0.051$) à un outcome combiné sévère plus marqué dans les GS que dans les GM.

Tableau 8 : Outcome combiné sévère

	Grossesses simples (GS)	Grossesses multiples (GM)	Fischer (p-value)
Pas d'outcome combiné sévère [%]	77.8% (N=224)	85.3% (N=145)	0.051
Outcome combiné sévère [%]	22.3% (N=64)	14.7% (N=25)	

5. Discussion

La BPD est définie comme étant la nécessité d'une oxygénothérapie chez les prématurés pendant plus de 28 jours avant 36 SAG. Nous observons que l'incidence moyenne de la BPD dans notre étude entre 2011-2013 est, chez des enfants VP et/ou VLBW, de 19.1% dans les GS et de 20.7% dans les GM soit un taux plus élevé à celui de la moyenne suisse qui était de 16.9% en 2004 et de 14.7% en 2008 ^[5]. Il est important de mentionner que l'incidence de la BPD dans la littérature varie énormément probablement dû à un manque d'harmonisation par rapport au seuil auquel il est recommandé d'administrer de l'oxygène ^[11].

5.1. Facteurs de risque de BPD :

- D'après la littérature, l'immaturation pulmonaire est le facteur de risque principal pour la « nouvelle » BPD ce qui explique le choix pour la population de notre étude, les enfants inclus étant VP et/ou VLBW. En effet, le risque de BPD est inversement proportionnel à l'âge gestationnel ^[2, 6]. Ceci est confirmé dans notre étude tout comme un petit poids de naissance pour les GS et les GM. Ces résultats, statistiquement significatifs, confirment ce qui est décrit dans la littérature et nous laisse penser que la base de données a été correctement établie et que l'échantillon de population de notre étude est représentatif des populations néonatales en général.

- Le taux de BPD dans les GM s'avère très similaire à celui des enfants issus de GS, respectivement 20.7% et 19.1%. Ceci signifie que, dans une population sélectionnée telle que dans notre étude (enfants VP et/ou VLBW), le fait d'être issu d'une GM n'est pas un facteur de risque supplémentaire de développer une BPD par rapport aux enfants issus d'une GS. Ceci aurait été probablement très différent si nous avions décidé de ne pas sélectionner notre population néonatale en fonction de l'âge, le taux de prématurité ainsi que le taux de BPD auraient alors été très probablement nettement plus conséquent dans le groupe des GM que dans celui des GS.

- Les stéroïdes post-nataux sont utilisés pour diminuer la composante inflammatoire, permettant ainsi de sevrer les enfants sous oxygène plus rapidement du ventilateur et donc de réduire les effets secondaires du traumatisme ventilatoire et de la toxicité à l'oxygène pour ainsi réduire l'incidence de la BPD. C'est pour cette raison que les stéroïdes sont parfois administrés de manière préventive à partir de la 2^{ème} semaine de vie chez certains nouveau-nés sélectionnés ^[35]. Ce facteur est donc plutôt un facteur associé de la BPD qu'un facteur de risque de par le fait que les corticoïdes sont utilisés pour traiter celle-ci. Il est donc normal et attendu que l'on trouve une corrélation statistiquement significative pour les enfants avec BPD issus de GM. Celle-ci n'est pas confirmée dans les GS très probablement dû à un nombre de cas insuffisants.

- Le surfactant est administré précocement aux nouveau-nés avec syndrome de détresse respiratoire qui présentent un déficit primaire en lien avec leur prématurité et l'immaturité pulmonaire. Il a pour but de pallier au manque de production endogène de surfactant qui est d'autant plus grand que l'âge gestationnel est bas et que l'immaturité pulmonaire est importante ^[27]. Son association statistiquement significative avec la BPD est donc logique et attendue dans notre population.

- La chorioamnionite et la persistance du canal artériel décrit comme des facteurs de risque de la BPD dans la littérature ne sont pas statistiquement significatifs.

- Le jumeau le plus léger à la naissance n'est pas plus à risque de développer une BPD.

5.2. Procréation médicalement assistée (PMA) et BPD :

Il semble y avoir une influence du mode de conception sur le taux de BPD au sein des GM, puisque 15.9% des enfants nés suite à une procréation naturelle ont développé une BPD contre 25.6% dans le groupe des PMA. Cette tendance ne s'avère pas statistiquement significative.

Une étude canadienne de 2013, comparant des jumeaux issus de grossesses spontanées vs après PMA, ne montre pas de différence significative du taux de BPD ni de la mortalité dans les deux groupes ^[33]. Malgré les nombreuses craintes concernant la PMA, une augmentation du nombre de malformations et de complications chez les enfants issus de celle-ci par rapport à ceux nés suite à une procréation spontanée, n'a pas été démontrée ^[30, 33]. La PMA reste néanmoins encore aujourd'hui un sujet à controverses et soulève de nombreuses questions sur de potentielles complications.

5.3. Outcome combiné sévère :

L'outcome combiné sévère, qui comprend l'ensemble des décès et des BPD sévères, se révèle plus important dans les GS (22.3%) que dans les GM (14.7%) avec une p-value proche de ce qui peut être considéré comme statistiquement significatif. Ce trend s'explique par un taux de décès plus important dans les GS que dans les GM, la proportion de BPD sévères étant similaire dans les deux groupes.

À première vue, ce résultat peut paraître inattendu étant donné le risque plus élevé de complications que les enfants issus de naissances multiples ont comparativement aux enfants issus de grossesses simples, tant au niveau néonatal qu'au niveau obstétrical tel que décrit dans l'introduction. Comment peut-on donc expliquer cette tendance inattendue ? Les raisons de ce taux de décès plus important chez les GS que chez les GM sont possiblement un taux de malformations plus important, un suivi moins rapproché pendant la grossesse et une mortalité plus importante à âge gestationnel égal chez les GS.

En effet, de nombreuses études mettant en évidence les complications supplémentaires des jumeaux par rapport aux enfants issus de GS, sont effectuées sans comparer des enfants d'âge gestationnel similaires ^[28, 32]. Elles permettent ainsi de démontrer un plus haut taux de prématurité dans les GM avec les complications

qui l'accompagnent. Elles mettent également en évidence les complications obstétricales qui sont nettement majorées pour les naissances multiples.

Notre étude ne comprend pas le même type de population, puisqu'elle ne sélectionne que les grands prématurés avec un très petit poids de naissance indépendamment du fait qu'ils soient issus d'une GM ou d'une GS.

Une étude effectuée en Belgique publiée en 2003, met en évidence une mortalité périnatale plus importante dans les GS que dans les GG pour des enfants d'âge gestationnel et de poids similaire qui s'explique en grande partie due à une mortalité intra-utérine plus élevée ^[36]. Une autre étude de Mizrahi et al. (1999), avec une grande population (435 paires de jumeaux et 4754 singletons) confirme cette tendance avec des taux de mortalités inférieurs chez les GG comparativement aux GS pour tout groupe d'âge gestationnel identique comparé ^[37]. Elle explique celle-ci notamment par un taux d'hémorragies cérébrales sévères et un taux de chorioamnionites plus élevé chez les enfants issus de GS que ceux issus de GM. De plus, la proportion d'hématomes rétroplacentaires est également plus importante chez les GS possiblement parce que l'hypertension artérielle maternelle, facteur causal principal, est monitoré de manière beaucoup plus minutieuse lors de GM que lors de GS. À noter que ces 2 études montrent également un taux de malformations congénitales plus faible chez les GG que chez les « singletons » sans qu'elles ne donnent une explication à cela. Ceci est également le cas dans notre population puisque sur les 9 malformations congénitales sévères qui ont été exclues de notre étude, 8 étaient issues de GS.

5.4. Suivi des enfants dans le cadre de la consultation BPD :

Une consultation pour le suivi des enfants avec BPD modérée et sévère a été mise en place au CHUV début 2011 conjointement par un néonatalogue, le Dr. Roth-Kleiner, médecin-adjoint du service de néonatalogie, et une pneumologue pédiatre, la Dresse Rochat. Sur les 3 années de cette étude, le suivi moyen des patients à la consultation a été de 61% (N=54). Cinq patients supplémentaires avec BPD modérée à sévère de notre étude ont été confiés pour leur suivi à d'autres hôpitaux plus proches du lieu d'habitation de leur famille.

Le suivi a été en 2011 de 60% (N=20), 54.5% (N=22) en 2012, et de 75% (N=12) en 2013. Il reste à voir si cette amélioration notable en 2013 se confirme dans les années à venir et si les enfants suivis à la consultation évoluent mieux à l'adolescence et à l'âge adulte que ceux qui ne l'ont pas été.

Il est important de noter que sur les 21 enfants non-suivis sur les 3 années, 6 ne l'ont pas été parce qu'ils avaient été classifiés à tort de manière clinique comme ayant une BPD légère. En rétrospective, lors de l'établissement de la base de données, ces erreurs ont été corrigées. Une meilleure connaissance des critères cliniques pour la classification de la BPD, et des critères adaptés à la prise en charge actuelle, peut être souhaitable et envisageable dans le futur afin d'assurer la meilleure prise en charge possible pour ces enfants.

5.5. Surreprésentation des GM :

Nous avons un pourcentage nettement plus important d'enfants issus de GM (36.7%) dans notre étude en comparaison aux nouveau-nés VP issus de GM au niveau national en 2013 (9%) ^[32]. Cette surreprésentation de GM s'explique en grande partie par la proportion importante d'enfants issus de PMA. En effet, presque une moitié des enfants issus de GM (49.1%) le sont suite à une PMA dans notre étude. Des taux également élevés sont retrouvés dans la littérature pour des populations similairement sélectionnées ^[38]. Ces résultats peuvent soulever des craintes puisque la PMA engendre plus de GM et donc un nombre plus important de prématurés. En effet, une étude du CDC américain montre que 6.6% des enfants nés après PMA sont VP contre seulement 1.9% pour l'ensemble des naissances et 34.9% de tous les prématurés après PMA contre 11.6% pour le reste de la population ^[39]. Même si certaines études se montrent rassurantes, ne mettant pas en évidence une mortalité ou un taux de malformation plus important dans les enfants issus de la PMA ^[33, 30], le taux important d'enfants issus de GM et le nombre important de prématurés qui en découlent continueront de soulever des questions tant au niveau éthique que socio-économique dans les années à venir, dans un monde où la médecine devient de plus en plus omniprésente avec des coûts de plus en plus importants.

5.6. Limitation de l'étude :

L'objectif premier de notre étude était de faire des comparaisons intra-gémellaires au sein de différentes fratries afin de mettre en évidence des facteurs de risque différenciant un jumeau de l'autre par rapport au risque de développer une BPD. Cet objectif n'a pas pu être réalisé, les 62 grossesses gémellaires sur les 3 ans de l'étude étant insuffisantes en nombre pour dégager des résultats statistiquement significatifs. Nous avons donc dû modifier l'objectif premier de notre étude en comparant des enfants issus de grossesses simples à des enfants issus de grossesses multiples (jumeaux et triplés) sans comparaison intra-gémellaire, « l'outcome principal » étant toujours la présence ou non d'une BPD.

6. Conclusions

- L'incidence de la BPD dans les GS (19.1%) est similaire à celle des GM (20.7%) chez les enfants très prématurés et/ou avec très petit poids de naissance. Elle est plus élevée que la moyenne Suisse ^[6].
- Les facteurs associés/de risque de la BPD mis en évidence sont :
 - Un petit âge gestationnel
 - Un petit poids de naissance
 - L'utilisation de surfactant
 - L'utilisation de stéroïdes post-nataux
- La PMA :
 - N'est pas un facteur de risque pour le développement d'une BPD.
 - Augmente le nombre de GM, en particulier des grossesses triples (responsable de la moitié des GM et de l'intégralité des grossesses triples).
 - Est associée avec un plus petit âge gestationnel d'environ 5 jours chez les GM après PMA comparativement au GM spontanées.
- L'outcome combiné sévère est plus élevé chez les GS (22.3%) que chez les GM (14.7%) avec un fort trend.
- Consultation BPD :
 - Un meilleur suivi des enfants peut être envisagé dans le futur par une meilleure classification clinique de la BPD, certains enfants n'ayant pas, à tort, été diagnostiqué/classifié comme ayant une BPD et n'ayant de ce fait pas pu bénéficier de la consultation.

7. Remerciements

L'auteur tient à remercier Mme. Corinne Stadelmann-Diaw, infirmière clinicienne au service de néonatalogie du CHUV pour son aide précieuse pour l'établissement de la base de données, Mr. Jérôme Pasquier, statisticien du CHUV pour son analyse détaillée ainsi que le Professeur Laubscher pour sa participation en tant qu'expert.

8. Bibliographie

1. Baraldi E, Filippone M. Chronic Lung Disease after Premature Birth. *N Engl J Med*. 2007 Nov 8;357(19):1946–55.
2. Mornand A, Roth-Kleiner M, Hafen G, Barazzone-Argiroffo C, Rochat I. Ancien prématuré avec dysplasie bronchopulmonaire : quelle prise en charge en 2014 ? *Rev Med Suisse*. 2014 Feb 19;Volume 418(7):430–4.
3. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet*. 2006 May 5;367(9520):1421–31.
4. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 1995 Apr;126(4):605–10.
5. Rügger C, Hegglin M, Adams M, Bucher HU. Population based trends in mortality, morbidity and treatment for very preterm- and very low birth weight infants over 12 years. *BMC Pediatr*. 2012 Feb 22;12(1):17.
6. Hentschel J, Berger TM, Tschopp A, Müller M, Adams M, Bucher H-U, et al. Population-based study of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants in Switzerland. *Eur J Pediatr*. 2005 May 1;164(5):292–7.
7. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respiratory Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *N Engl J Med*. 1967 Feb 16;276(7):357–68.
8. Northway WH, Moss RB, Carlisle KB, Parker BR, Popp RL, Pitlick PT, et al. Late Pulmonary Sequelae of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 1990 Dec 27;323(26):1793–9.
9. Sahni R, Ammari A, Suri MS, Milisavljevic V, Ohira-Kist K, Wung JT, et al. Is the New Definition of Bronchopulmonary Dysplasia More Useful? *J Perinatol*. 2004 Nov 11;25(1):41–6.
10. Jobe AJ. The New BPD: An Arrest of Lung Development. *Pediatr Res*. 1999 Dec;46(6):641–3.
11. Ellsbury DL, Acarregui MJ, McGuinness GA, Klein JM. Variability in the use of supplemental oxygen for bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2002 Feb;140(2):247–9.
12. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun 1;163(7):1723–9.
13. Kotecha S. Lung growth for beginners. *Paediatr Respir Rev*. 2000 Dec 1;1(4):308–13.
14. Bonikos DS, Bensch KG, Northway WH. Oxygen toxicity in the newborn. The effect of chronic continuous 100 percent oxygen exposure on the lungs of newborn mice. *Am J Pathol*. 1976 Dec;85(3):623–50.
15. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al. Familial and Genetic Susceptibility to Major Neonatal Morbidities in Preterm Twins. *Pediatrics*. 2006 Jan 6;117(6):1901–6.
16. Wang H, Julien KRS, Stevenson DK, Hoffmann TJ, Witte JS, Lazzeroni LC, et al. A Genome-Wide Association Study (GWAS) for Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*. 2013 Jan 8;132(2):290–7.

17. Lopriore E, Sluimers C, Pasma SA, Middeldorp JM, Oepkes D, Walther FJ. Neonatal Morbidity in Growth-Discordant Monochorionic Twins: Comparison Between the Larger and the Smaller Twin. *Twin Res Hum Genet.* 2012 Aug;15(04):541–6.
18. Manzanares S, Sanchez-Gila M, Moreno-Martinez MD, Ramirez-Arredondo A, Pineda A. Perinatal Outcomes in Preterm Growth-Restricted Twins: Effects of Gestational Age and Fetal Condition. *Twin Res Hum Genet.* 2013 Jun;16(03):727–31.
19. van Stralen G, van der Bos J, Lopriore E, te Pas AB, Bloemenkamp KWM, Walther FJ, et al. No short-term benefits of antenatal corticosteroid treatment in severely preterm growth restricted fetuses: A case–control study. *Early Hum Dev.* 2009 Apr;85(4):253–7.
20. Fawke J, Lum S, Kirkby J, Hennessy E, Marlow N, Rowell V, et al. Lung Function and Respiratory Symptoms at 11 Years in Children Born Extremely Preterm. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Jul 15;182(2):237–45.
21. Vrijlandt EJLE, Boezen HM, Gerritsen J, Stremmelaar EF, Duiverman EJ. Respiratory Health in Prematurely Born Preschool Children with and without Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* 2007 Mar;150(3):256–61.
22. Hayes D, Meadows JT, Murphy BS, Feola DJ, Shook LA, Ballard HO. Pulmonary function outcomes in bronchopulmonary dysplasia through childhood and into adulthood: implications for primary care. *Prim Care Respir J.* 2011 Feb 18;20(2):128–33.
23. Procréation, santé des nouveau-nés - Données, indicateurs. Mortalité infantile [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 23]. Available from: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/02/03/key/01.html>
24. Office fédéral des statistiques. Procréation, santé des nouveau-nés - Données, indicateurs > Santé des nouveau-nés [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/02/03/key/04.htm>
25. Beck S, Wojdyla D, Lale S, Ana PB, Mario M, Jennifer HR, et al. WHO | The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity [Internet]. 2010 [cited 2015 Sep 1]. Available from: <http://www.who.int/bulletin/volumes/88/1/08-062554/en/>
26. Callaghan WM, MacDorman MF, Rasmussen SA, Qin C, Lackritz EM. The Contribution of Preterm Birth to Infant Mortality Rates in the United States. *Pediatrics.* 2006 Jan 10;118(4):1566–73.
27. Institute of Medicine (US) Committee on Understanding Premature Birth and Assuring Healthy Outcomes. Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. Behrman RE, Butler AS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2007. 1-772 p.
28. M. Kliegman R, Stanton B, St. Geme J, Schor N, E. Behrman R. Chapter 91.1 Multiple Gestation Pregnancies. In: Nelson Textbook of Pediatrics. 19th Edition. p. 553–5.
29. Mouvements de la population - Indicateurs. Naissances et accouchements [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 2]. Available from: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/01/06/blank/key/02/01.html>
30. De Geyter C. Assisted reproductive medicine in Switzerland. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2012 May 2 [cited 2014 Nov 23]; Available from: <http://www.smw.ch/content/smw-2012-13569/>

31. Procréation, santé des nouveau-nés - Données, indicateurs. Procréation médicalement assistée [Internet]. 2015 [cited 2015 Sep 2]. Available from: <http://www.bfs.admin.ch/bfs/portal/fr/index/themen/14/02/03/key/02.html>
32. Santé des nouveau-nés 2008. Prématurité, grossesses multiples et retard de croissance. Off Fédéral Stat OFS. 2010 Mar 30;1–4.
33. Mirea L, Yang J, Paterson AD, Shah V, Bassil KL, Lee SK, et al. Relationship of Mode of Conception and Sex Concordance With Mortality/Morbidity in Preterm Twins. *Twin Res Hum Genet*. 2013 Oct;16(05):985–93.
34. Vayssière C, Benoist G, Blondel B, Deruelle P, Favre R, Gallot D, et al. Twin pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011 May 1;156(1):12–7.
35. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2003 [cited 2015 Sep 28]. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001144/abstract>
36. Jacquemyn Y, Martens G, Ruysinck G, Michiels I, Van Overmeire B. A Matched Cohort Comparison of the Outcome of Twin Versus Singleton Pregnancies in Flanders, Belgium. *Twin Res*. 2003 Feb 1;6(1):7–11.
37. Mizrahi M, Furman B, Shoham-Vardi I, Vardi H, Maymon E, Mazor M. Perinatal outcome and peripartum complications in preterm singleton and twins deliveries: a comparative study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999 Nov;87(1):55–61.
38. Tul N, Lucovnik M, Verdenik I, Druskovic M, Novak Z, Blickstein I. The contribution of twins conceived by assisted reproduction technology to the very preterm birth rate: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2013 Dec;171(2):311–3.
39. Assisted Reproductive Technology Surveillance — United States, 2012 [Internet]. [cited 2016 Jan 11]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/ss6406a1.htm>

Illustrations : Les graphiques ont été produits sur Excel par l'auteur dans le cadre de la création d'un poster intitulé « Evolution respiratoire des grands prématurés issus de grossesses simples et multiples : Résultats préliminaires » qui a été présenté à la journée de recherche du département médico-chirurgical de pédiatrie (DMCP) du CHUV le 28 janvier 2015.