



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2014

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

le 09 Décembre 2014, sur un sujet dédié au :

RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU PRÉMATURÉ : DE L'HÔPITAL À L'OFFICINE

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Laure-Elia LOUIS**

née le 26 Juillet 1990

Membres du Jury

Président :

Monsieur Bertrand RIHN,

Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges :

Madame Brigitte LEININGER-MULLER,

Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie de Nancy

Monsieur Jean-Claude BLOCK,

Professeur des Universités, Faculté de Pharmacie Nancy

Monsieur Gabriel TROCKLE,

Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie Nancy

Madame Isabelle MARQUES-ANTHOINE,

Pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2014-2015

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Brigitte LEININGER-MULLER

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Chantal FINANCE

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Francine KEDZIEREWICZ

Responsable de la filière Officine :

Béatrice FAIVRE

Responsables de la filière Industrie :

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital :

Béatrice DEMORE

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Raphaël DUVAL

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTSSection
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique

ENSEIGNANTS (suite)	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Hygiène sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

Ɔ' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

Ɔ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

Ɖe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR
AUTEUR ».

Remerciements

A mon président de jury et directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Bertrand RIHN, Professeur de Biochimie et de Biologie Moléculaire

En conjuguant talent et passion, vous nous avez fait découvrir toute la complexité et la subtilité des mécanismes de biologie moléculaire, avec l'enthousiasme que vous savez insuffler à vos étudiants.

Présenter ce travail sous votre égide est un grand honneur et je tiens à vous témoigner toute ma reconnaissance pour vos encouragements et la confiance que vous m'avez renouvelée.

A mes juges,

Madame le Professeur Brigitte LEININGER-MULLER, Professeur de Biochimie

Monsieur le Professeur Jean-Claude BLOCK, Professeur de Santé Publique

Monsieur Gabriel TROCKLE, Maître de Conférences en Pharmacologie

Tout au long de nos études, vous nous avez transmis votre précieux savoir, pour nous mener sur le chemin de la connaissance.

Votre présence au sein de ce jury nous honore et je tiens à vous en exprimer tous mes remerciements et ma gratitude.

Madame Isabelle MARQUES-ANTHOINE, Pharmacien titulaire

Au fil des jours, vous m'avez appris les bonnes pratiques officinales et transmis l'art de la pharmacie, exercé avec flamme et respect des valeurs humaines.

Je tiens à vous exprimer toute ma reconnaissance pour votre accueil chaleureux, l'intérêt que vous avez manifesté pour mes études et votre participation à mon jury, qui nous honore.

A Madame Le Doyen de la faculté de pharmacie de Nancy et l'ensemble des enseignants

Pour la richesse de vos enseignements, éclairant notre curiosité scientifique et contribuant à la réussite de ce parcours, soyez assurés de toute notre considération et de notre profond respect.

A l'ensemble des équipes de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy,

Je vous remercie vivement de m'avoir ouvert les portes de vos services pour connaître une expérience très enrichissante que j'ai tenté de partager à travers ce travail de thèse.

A toute l'équipe de la pharmacie MARQUES-ANTHOINE,

Lors de mes stages officinaux, vous m'avez entourée de tous vos conseils avisés et je vous remercie de votre disponibilité.

A Monsieur THIEBAUT, Madame DUSSEUX, pharmaciens, et leur équipe,

Je tiens à vous remercier de la confiance que vous m'avez accordée, en m'offrant une expérience professionnelle unique, dans le cadre pittoresque du port du Croisic, qui a déterminé le choix de ma carrière officinale.

A mes parents,

Eveillant ma curiosité, vous avez élevé mon regard aux beautés de la nature. Nourrie de votre passion scientifique, j'ai découvert très tôt les bancs de la faculté, pour une initiation à la mycologie. Portée par la force de votre Amour, j'ai donc été entraînée dans le courant de cette belle aventure familiale, qui m'a fait connaître très jeune la rigueur officinale.

A mes grands-parents maternels,

Merci pour l'exemple de votre générosité et pour toute l'affection que vous m'avez apportée, lors de vacances inoubliables passées à vos côtés. Quelle belle complicité avec toi, Mamie, qui m'a fait partager ton amour des animaux et ton intérêt pour l'homéopathie.

A mes grands-parents paternels,

Vous m'avez accueillie et entourée de tant d'Amour. Que vos riches personnalités et vos multiples talents continuent de m'inspirer.

A Dominique et Gérald,

Devant l'océan, que de discussions enrichissantes, ravivant les souvenirs de notre faculté et évoquant la spécificité de votre exercice officinal dans une station balnéaire. Merci pour les belles découvertes maritimes et les subtilités gastronomiques dont vous avez le secret.

A tous mes amis,

A la faculté, nous avons partagé de belles années, riches en souvenirs. Nous étions sur le même bateau et à présent, nos voies divergent. Je souhaite à chacun le meilleur épanouissement professionnel et personnel.

A Frédéric,

Je te remercie d'avoir toujours respecté la priorité de mes études et contribué à ma sérénité. Tu m'as fait découvrir la beauté du massif vosgien et, ensemble, partageant la passion de la mycologie, nous en avons sillonné les chemins vallonnés.

Table des matières

Table des figures.....	4
Table des tableaux.....	5
Liste des abréviations.....	6
Introduction	7
I. Mieux connaître la prématurité.....	9
A. Premières notions	9
1. La période de grossesse	9
2. Les stades de prématurité	9
3. La notion d'âge corrigé.....	10
B. Bref historique de la néonatalogie	11
C. Quelques données chiffrées.....	12
1. Les taux de prématurité.....	12
2. L'espérance de vie des prématurés.....	13
D. Comprendre les causes et les facteurs de risque de la prématurité	14
E. Prendre conscience de l'importance de la prévention	16
II. Les modalités de prise en charge en anténatal de la MAP	20
A. La tocolyse.....	21
1. Définition	21
2. Les différents traitements tocolytiques.....	21
a) Les agonistes β_2 : salbutamol SALBUMOL® injectable et terbutaline BRICANYL® injectable.....	21
b) Les inhibiteurs calciques : nifédipine ADALATE® comprimés et nicardipine LOXEN® injectable	21
c) L'antagoniste du récepteur à l'ocytocine : atosiban TRACTOCILE® injectable.....	22
3. Le suivi.....	22
B. La corticothérapie anténatale pour maturation pulmonaire fœtale	23

1. Définition et intérêt	23
2. Les indications	23
3. Le protocole	24
C. L'orientation de la parturiente et du bébé	24
1. L'importance de l'organisation en réseaux.....	24
2. Le Transfert Materno-Fœtal (TMF) ou Transfert <i>In Utero</i>	27
3. Le Transfert Néonatal (TNN)	28
III. Approche globale des conséquences immédiates d'un début de vie fragilisé.....	29
A. Prise en charge du nouveau-né après la naissance.....	29
1. L'organisation du service de néonatalogie.....	30
2. Le prématuré et son environnement.....	31
3. Les précautions de soins au prématuré.....	34
B. L'alimentation	36
1. Les particularités du prématuré	36
2. La nutrition parentérale	36
a) Les indications.....	36
b) Les apports nutritionnels journaliers recommandés	37
c) La préparation des poches	38
d) Les modes d'administration	39
e) Le suivi et les complications	40
3. La nutrition entérale.....	40
a) Les indications.....	40
b) L'administration et la surveillance	41
c) Les différents types de lait	42
d) Les conditions de recueil et de conservation du lait maternel	44
e) Le rôle du lactarium	45
C. Morbidité du prématuré	47
1. Morbidité respiratoire.....	47
2. Morbidité cardio-vasculaire.....	48

3. Morbidité neurologique	49
4. Morbidité infectieuse	50
5. Morbidité métabolique	51
6. Problèmes sensoriels	52
D. La naissance du prématuré : une épreuve pour les parents	52
1. Contexte émotionnel	52
2. Décisions éthiques associant les parents	53
3. Rôle primordial de la présence parentale	55
IV. Le retour à domicile	56
A. Préparer la sortie du prématuré	56
B. L'alimentation à la sortie	57
1. L'allaitement maternel	57
2. Les laits artificiels	57
C. Les vaccinations	59
1. L'importance de la prévention vaccinale	59
2. Le calendrier vaccinal adapté au prématuré	59
3. La vaccination de l'entourage	62
D. Le devenir et le suivi à long terme des enfants prématurés	62
Conclusion	64
Annexes	65
Bibliographie	67
Glossaire	73

Table des figures

Figure 1 : Définition du terme, de la grossesse prolongée et du terme dépassé (4).....	10
Figure 2 : Incidence de la prématurité dans le monde en 2010 (14).	13
Figure 3 : Conseils pour la préparation d'une grossesse (22).	19
Figure 4 : Charte du réseau périnatal lorrain (31).	25
Figure 5 : Carte des maternités et des centres périnatals de proximité en Lorraine (31).....	26
Figure 6 : Nouveau-né prématuré (37).	31
Figure 7 : Incubateur pour bébé prématuré (39).	32
Figure 8 : Infant Flow (40).	33
Figure 9 : Scope cardio-pulmonaire (40).....	33
Figure 10 : Pousse-seringues et pompe à perfusion (40).	34
Figure 11 : Carte des lactariums en France (52).....	46

Table des tableaux

Tableau I : Critères pour un transfert materno-foetal (32).....	27
Tableau II : Critères pour un transfert néonatal (34).	28
Tableau III : Les 5 paramètres évalués par le score d'Apgar (36).	30
Tableau IV : Comparaison de la composition des solutés standardisés (36).	38
Tableau V : Comparaison de la composition du lait maternel, supplémenté ou non, et des laits artificiels pour prématurés (36).....	44
Tableau VI : Recommandations pour le recueil, la conservation et le transport du lait maternel d'après l'ANSES (51).	45
Tableau VII : Procédures en cas de décès d'un nouveau-né, avant ou après la limite de viabilité (60).....	54
Tableau VIII : Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons d'après l'ANSES (51).	58
Tableau IX : Calendrier vaccinal des grands prématurés nés avant 33 SA (61).....	61

Liste des abréviations

AGPI LC : Acides Gras PolyInsaturés à Longue Chaîne

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'Environnement et du travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AMP : Assistance Médicale à la Procréation

CMV : CytoMégaloVirus

CRP : Protéine C Réactive

DBP : Dysplasie Broncho-Pulmonaire

DHA : Acide DocosaHexanéïque

DTPCoqHib : Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite inactivé-Coqueluche acellulaire-*Haemophilus Influenzae b*

ECUN : EntéroColite Ulcéro-Nécrosante

EPIPAGE : étude EPIdémiologique sur les Petits Ages GEstationnels

HPST : Hôpital Patients Santé Territoire

HTLV : Virus T-Lymphotropique Humain

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire

IV : IntraVeineux

IVG : Interruption Volontaire de Grossesse

MAP : Menace d'Accouchement Prématuro

MMH : Maladie des Membranes Hyalines

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PPC : Pression Positive Continue

QI : Quotient Intellectuel

RCIU : Retard de Croissance Intra Utérin

ROR : Rougeole - Oreillons - Rubéole

RPM : Rupture Prématuroe des Membranes

SA : Semaines d'Aménorrhée

TMF : Transfert Materno-Fœtal

TNN : Transfert NéoNatal

UI : Unité Internationale

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Le philosophe Luc Ferry évoque le sort malheureux réservé à bon nombre d'enfants au Moyen-Âge, semés, abandonnés ou livrés à des nourrices tristement renommées. Considérés comme des êtres imparfaits et inachevés, ils ne sont pas aimés. Depuis l'institution du mariage d'Amour en Europe, l'enfant, au cœur des attentions et des projets du couple, porte dorénavant toutes ses espérances.

Ainsi, brisant cette vision imaginaire de l'enfant rêvé, la brutalité d'un accouchement prématuré précipite les parents dans un état de choc, de sidération. Ils décrivent alors un "temps hors du temps", figé sur leur douleur et leur profonde tristesse, mêlé d'un sentiment d'échec et de culpabilité vivement ressenti par la mère éprouvée (1). Au-delà d'un drame individuel qui m'a été confié à l'officine, la prématurité est un problème de société qui nous concerne tous : plus de 50 000 naissances chaque année en France et 15 millions dans le monde, chiffres en constante augmentation.

Aussi, j'ai souhaité intégrer les services de la Maternité Régionale Universitaire de Nancy lors de la 5^{ème} année hospitalo-universitaire, pour découvrir ce monde méconnu de la néonatalogie, tel une "ruche active" où s'agitent, en un ballet incessant, au rythme des appels sonores et lumineux, des soignants dévoués au service de ces vies fragilisées (1).

Le travail d'équipe pluridisciplinaire, enrichi de la spécificité de chacun, s'y poursuit jour et nuit en une chaîne de compétences, dont la qualité et la rapidité d'intervention conditionnent la survie des bébés. En étroite synergie avec les équipes médicales, le pharmacien, professionnel de santé conjuguant rigueur, formation scientifique à la pointe des avancées et humanité bienveillante, s'inscrit de façon justifiée au cœur de ce combat pour la vie.

À la maternité, le pharmacien hospitalier assure le contrôle et la dispensation des prescriptions médicales, ainsi que les préparations magistrales adaptées au très faible poids des bébés ; il établit et surveille l'exécution de protocoles, pour la réalisation quotidienne de poches de nutriments et pour le traitement du lait dans le service du lactarium. Au sein des laboratoires hospitaliers, le pharmacien biologiste, suivant une démarche de qualité, vérifie les conditions de prélèvement et le respect des méthodes d'analyse, avant de valider les résultats des examens biologiques.

Lorsqu'après de longues semaines, voire des mois d'hospitalisation, le retour à domicile de l'enfant se profile, les parents, seuls face à leurs inquiétudes, sollicitent légitimement le soutien et les conseils avisés de leur pharmacien. En effet, le pharmacien d'officine, au contact de la population, formé à l'écoute empathique, et toujours soucieux des progrès thérapeutiques et des pratiques hospitalières en constante évolution, occupe un rôle privilégié dans la prévention.

Aussi, j'ai conçu ce projet de thèse avec le souhait de partager avec mes confrères officinaux cette expérience unique, riche en émotions et en enseignements. Ce travail comprend 4 parties, consacrées successivement à des notions générales sur la prématurité, à la prise en charge maternelle avant la naissance, à l'exposé des techniques de soins en néonatalogie, ainsi qu'aux conditions de sortie d'hospitalisation. Tout au long de cette étude, sont soulignés les rôles scientifiques et humains du pharmacien, de l'hôpital à l'officine, tel un lien entre ces deux mondes unis par la même volonté de soigner ces bébés en difficulté, nés "aux portes de la vie" (1).

I. Mieux connaître la prématurité

Cette première partie, consacrée à un rappel de notions essentielles sur la prématurité, est destinée à sensibiliser le pharmacien et son équipe sur leur rôle dans la prévention de ce problème de santé publique.

A. Premières notions

1. La période de grossesse

François Jacob, éminent biologiste et prix Nobel de médecine en 1965, définit en 1970, dans *La logique du vivant* : le but de tout être vivant, "c'est de préparer un programme identique pour la génération suivante, c'est de se reproduire" (2). Ainsi, pour assurer la pérennité de l'espèce, depuis des millions d'années se développe l'humanité, au fil des naissances, après 9 mois au creux du ventre maternel, ce processus s'étant répété une centaine de milliards de fois depuis son origine. En obstétrique, la durée d'une grossesse, calculée à partir de la date des dernières règles, est exprimée en semaines d'aménorrhée (SA), soit 40 SA pour une grossesse normale d'une durée réelle de 38 semaines (3).

2. Les stades de prématurité

Selon l'OMS, est qualifiée de prématurée toute naissance survenant avant 37 SA révolues, le terme normal étant estimé entre 38 et 41 SA (Figure 1).

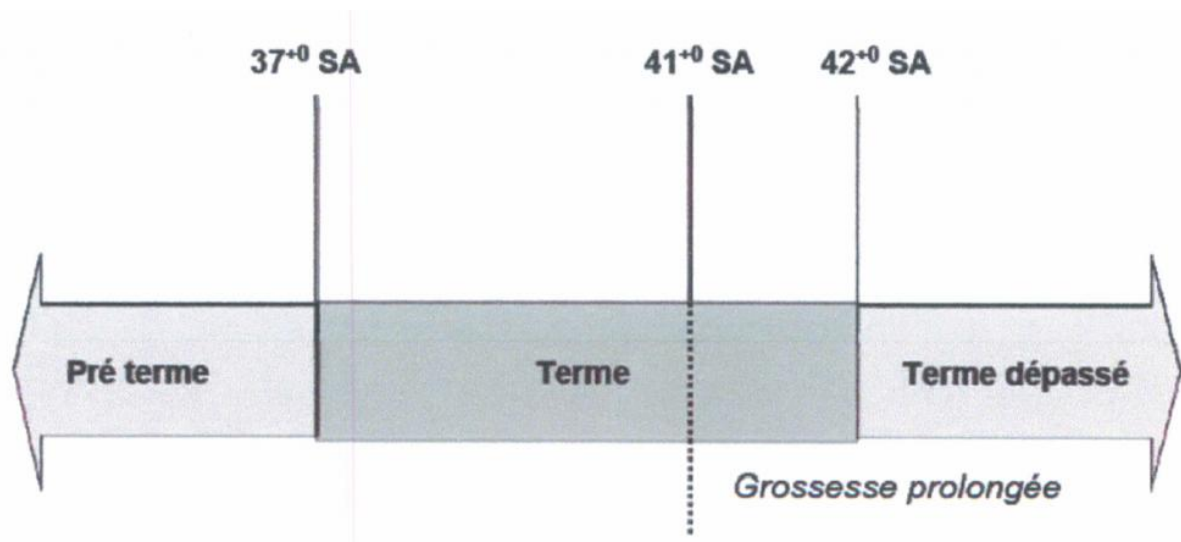


Figure 1 : Définition du terme, de la grossesse prolongée et du terme dépassé (4).

Les naissances prématurées sont classées en fonction de la durée de gestation. On distingue le plus souvent 3 groupes, présentant des degrés de prématurité différents :

- la prématurité dite légère ou modérée pour une naissance entre 32 et 37 SA,
- la grande prématurité pour une naissance entre 28 et 32 SA,
- l'extrême prématurité pour une naissance avant 28 SA (5).

3. La notion d'âge corrigé

L'âge réel ou chronologique, pour un enfant prématuré ou non, est établi à partir de sa date effective de naissance ; c'est l'âge officiel reconnu par toutes les administrations. L'âge corrigé d'un enfant prématuré est calculé en déduisant, de son âge réel, le nombre de semaines de prématurité, soit 8 semaines pour un bébé né à 32 SA ($40 \text{ SA} - 32 \text{ SA} = 8 \text{ SA}$). Ainsi, à 6 mois d'âge réel, son âge corrigé n'est que de 4 mois. Son évolution dépend de cet âge corrigé, auquel on se réfère pour suivre la croissance staturo-pondérale et évaluer le développement psychomoteur jusqu'à l'âge de 2 ans (6).

B. Bref historique de la néonatalogie

Hippocrate (460-377 av. J.-C.), père de la médecine occidentale, évoquait déjà dans le traité *De la génération* l'éventualité d'une prématurité liée à une insuffisance de nutriments et il estimait qu'une grossesse normale durait 10 mois. Il constatait également l'incidence du degré de prématurité sur le pronostic vital qu'il énonçait très réservé pour les bébés nés avant 7 mois de gestation (7). Pendant des siècles, ont été dispensés les principes de cette "philosophie Hippocratique", basés sur la confiance accordée à la nature et à ses vertus curatives (8). Ainsi, livrés à la seule bonne nature, ont survécu, dans tous les pays du monde, des enfants prématurés de faible poids, grâce "à la chaleur, au lait et à l'amour" de leur mère (9).

L'ère de la pédiatrie débute véritablement avec l'œuvre de Granger, premier titulaire de la chaire de pédiatrie et élève de Pasteur, qui définit en 1877 une organisation de lutte contre la contagion au sein des hôpitaux d'enfants. Parallèlement, en 1878, le professeur Stéphane Tarnier (1828-1897), accoucheur émérite, s'inspirant d'incubateurs à poulets expérimentés au jardin d'acclimatation, fait construire les premières couveuses pour nouveau-nés (10).

En 1892, l'obstétricien français Pierre Budin "pose les bases essentielles des modalités de surveillance et de soins préconisés pour les enfants de faible poids de naissance :

- maintien de l'équilibre thermique,
- prévention de l'infection par l'asepsie,
- alimentation précoce au lait maternel,
- présence constante de la mère auprès de l'enfant"(9).

Il faut encore attendre la seconde moitié du XX^{ème} siècle pour que le taux de mortalité de ces enfants soit divisé par 3 ou 4.

En effet, la pédiatrie néonatale est une science toute jeune : elle doit son nom à Alexander Schaffer qui, en 1962, appelle "*neonatology*" la médecine prenant en charge les nouveau-nés. Son origine est liée à un événement dramatique : en août 1963, le fils du président J.F. Kennedy, né avec seulement 6 semaines d'avance, décède de défaillance cardio-respiratoire.

Toute l'Amérique se mobilise et, grâce à d'importantes donations, engage alors les moyens financiers nécessaires au développement de la recherche en néonatalogie (11). Le premier traité de médecine néonatale, en langue française rédigé sous l'égide de l'éminent Professeur nancéien Paul Vert et de Leo Stern paraît en 1984 (12). Depuis, grâce aux progrès mondiaux de la connaissance en physiologie et physiopathologie du prématuré et à l'élaboration des techniques de soins intensifs, cette spécialité médicale connaît des progrès considérables. L'application de cette technologie coûteuse nécessite des moyens matériels, humains et financiers, auxquels tous les pays ne peuvent néanmoins encore prétendre (9).

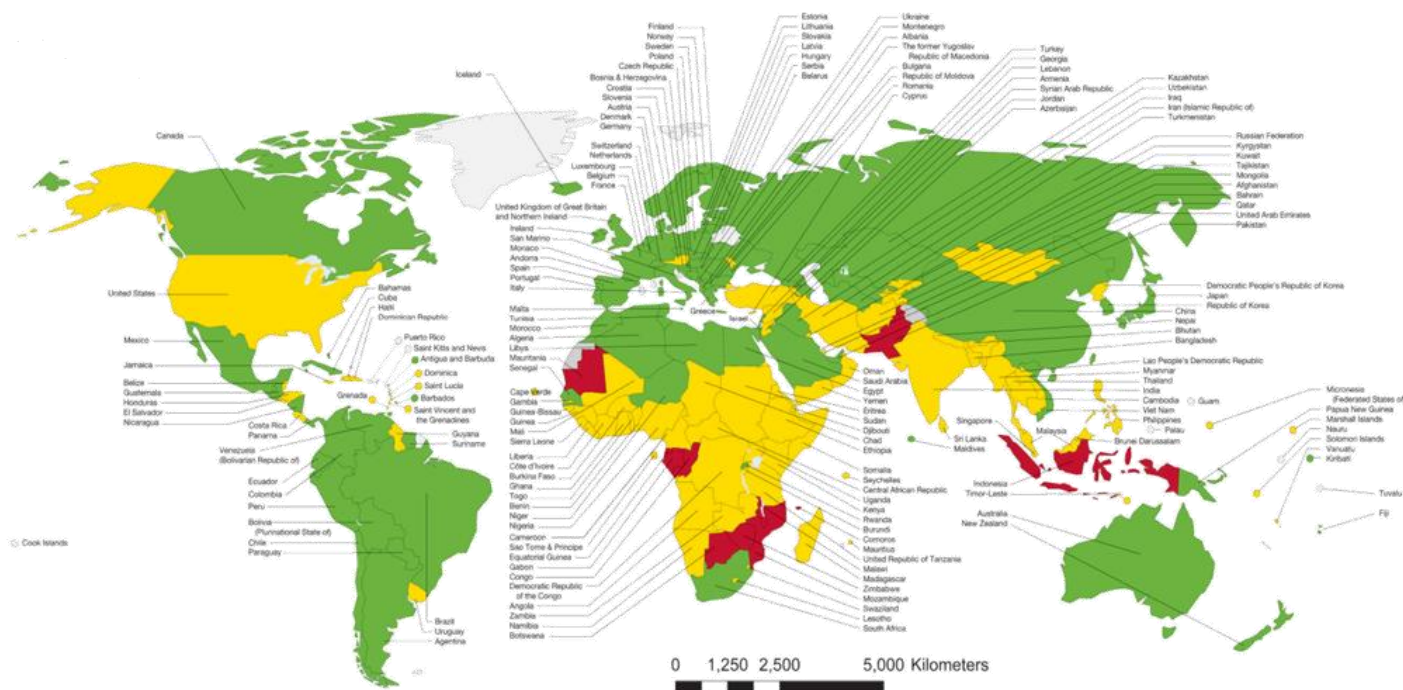
C. Quelques données chiffrées

1. Les taux de prématurité

Dans le monde, en 2014, plus d'une naissance sur 10 est prématurée, ce qui représente environ 15 millions de prématurés, parmi les 139 millions de naissances. Le taux de prématurité est ainsi estimé à 11,1 % des naissances vivantes mondiales, ce chiffre variant de 5 à 18 % selon les pays (Figure 2). Il est à noter que, sur le nombre total de naissances prématurées dans le monde, 60 % sont localisées en Afrique, essentiellement subsaharienne, et en Asie du Sud (5). En France, en 2010, 792 600 naissances sont enregistrées dont 53 100 prématurées, ainsi réparties selon leur degré de prématurité :

- 85 % de prématurité légère,
- 10 % de grande prématurité,
- 5 % d'extrême prématurité.

Le taux de prématurité ne cesse d'augmenter depuis les 20 dernières années, passant de 5,9 % en 1995 à 6,7 % en 2010, soit une augmentation de 15 % en 15 ans (13).



Taux de prématurité en 2010

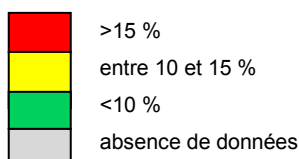


Figure 2 : Incidence de la prématurité dans le monde en 2010 (14).

2. L'espérance de vie des prématurés

La prématurité est responsable de la moitié des décès de nourrissons dans le monde, soit plus d'un million de morts chaque année. Elle représente encore la deuxième cause mondiale de décès chez les enfants de moins de 5 ans (5). Les résultats de l'enquête française Etude EPIdémiologique sur les Petits Ages GEStationnels (EPIPAGE) confirment que le taux de survie des nouveau-nés prématurés est proportionnel à leur âge gestationnel, selon les estimations suivantes (15) :

- 31 % de survie pour les prématurés nés à 24 SA,
- 50 % de survie pour les prématurés nés à 25 SA,
- 71 % de survie pour les prématurés nés à 27 SA,

- 80 % de survie pour les prématurés nés à 28 SA,
- 95 % de survie pour les prématurés nés à 31 SA,
- 97 % de survie pour les prématurés nés à 32 SA (6).

Au même âge gestationnel, d'autres facteurs influencent favorablement le pronostic vital comme le poids à la naissance, le sexe féminin et le caractère monofoetal de la grossesse (15). Néanmoins, de très grandes inégalités d'espérance de vie subsistent entre les pays : ainsi, né avant 28 SA, un prématuré a 90 % de chances de survie dans un pays industrialisé, mais seulement 10 % dans un pays en voie de développement (5).

D. Comprendre les causes et les facteurs de risque de la prématurité

Dans 60 % des cas, les naissances prématurées sont d'origine spontanée, le déclenchement précoce des contractions étant précédé :

- d'une Menace d'Accouchement Prématuré (MAP), caractérisée par une association de modifications cervicales et de contractions utérines régulières, soit au moins 3 en 30 min, et douloureuses, entre 22 et 36 SA révolues. Elle concerne plus de 10 % des grossesses et, dans 25 % des cas, conduit à une naissance prématurée (16),
- ou d'une Rupture Prématurée des Membranes (RPM) correspondant à une rupture des membranes fœtales avant 37 SA. Elle intervient dans 5 à 10 % des grossesses et entraîne plus de 30 % des naissances prématurées.

Le plus souvent, la cause en est maternelle, liée à :

- une anomalie utéro-placentaire,
- une infection génito-urinaire,
- une grossesse multiple.

Dans 40 % des cas, les naissances prématurées sont provoquées après décision médicale : lorsque le pronostic vital de la mère ou du fœtus est engagé, l'accouchement est déclenché avant le terme de la grossesse (6).

Les principales causes relevées sont :

- d'origine fœtale : Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU), arrêt de croissance, souffrance fœtale aigüe,
- d'origine maternelle : hypertension, pré-éclampsie, hématome rétro-placentaire, placenta *prævia* hémorragique, diabète gestationnel, toute maladie maternelle grave (3).

Un facteur de risque est un déterminant qui augmente la probabilité de survenue d'un évènement. Les nombreux facteurs impliqués dans la prématurité sont classés ainsi :

- facteurs constitutionnels liés à l'âge, inférieur à 20 ans ou supérieur à 35 ans, et aux antécédents médicaux et obstétricaux de la mère : accouchement prématuré, IVG, décès périnatal,
- facteurs cliniques, biologiques et génétiques,
- facteurs comportementaux liés à l'alimentation, l'hygiène de vie, la consommation d'alcool, de tabac, de drogues,
- facteurs environnementaux et socio-économiques : pénibilité du travail, activité professionnelle impliquant le port de charges lourdes et la station debout plus de 6 h/j, niveau scolaire (6).

Dans tous les pays occidentaux, une progression récente des taux de prématurité est causée par le report de la maternité à un âge plus avancé, en moyenne 28 ans pour le premier enfant. En effet, ces femmes choisissent le moment de leur maternité, programmé après la fin de longues études et souvent retardé par l'exigence de postes à responsabilité qu'elles occupent et souhaitent conserver.

Un recours à l'Assistance Médicale à la Procréation (AMP) est alors de plus en plus fréquemment envisagé et concerne en 2010 une naissance sur 40 en France (17). Ces traitements de l'infertilité sont souvent à l'origine de grossesses gémellaires, voire multiples, qui augmentent considérablement le risque de prématurité, jusqu'à le multiplier par 10 dans le cas de grossesses multiples (18).

Parmi les facteurs de risque précités, on distingue :

- des facteurs inhérents à l'individu, qui exposent une femme tout au long de sa vie féconde,
- et d'autres, dont le caractère transitoire laisse la place à une intervention humaine bénéfique.

Aussi, des programmes de recherche sont encore préconisés par l'OMS, pour une amélioration de la connaissance de ces facteurs, indispensable à leur maîtrise (5).

E. Prendre conscience de l'importance de la prévention

La prématurité représente un véritable problème de santé publique mondial, dont il réunit tous les critères de définition :

- une fréquence élevée,
- un caractère de gravité et des conséquences délétères, tant sur la morbidité que sur la mortalité,
- des coûts élevés de prise en charge,
- la nécessité d'une implication de l'ensemble du système de soins (19).

Approfondir ses connaissances avec la volonté de les transmettre, rappeler les précautions à observer au cours de la grossesse, tel est le rôle de prévention auquel cette étude souhaite sensibiliser le pharmacien, acteur de santé publique. La prévention constitue l'ensemble des actions destinées à promouvoir la santé individuelle et collective, pour éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies ou des accidents.

On en distingue 3 niveaux :

- la prévention **primaire** visant à diminuer l'incidence d'un problème de santé en empêchant son apparition,
- la prévention **secondaire** comprenant dépistage et traitement précoces d'un problème, pour en réduire la durée d'évolution,
- la prévention **tertiaire** ayant pour but d'éviter les récives ou les complications d'un problème avéré.

Ainsi, dans le cadre de la prématurité, l'OMS définit les objectifs de ces 3 méthodes de prévention, respectivement :

- la réduction du nombre des naissances prématurées, par des actions ciblées pour lutter contre les facteurs de risque précités,
- l'optimisation de la prise en charge des accouchements prématurés,
- la réduction de la morbidité et de la mortalité des bébés prématurés (14).

La prévention mobilise donc des équipes multidisciplinaires de professionnels de santé, organisées en réseaux pour la prise en charge des patients.

La loi Hôpital Patients Santé Territoire (HPST) accorde au pharmacien une place privilégiée dans cette chaîne de soins, en lui confiant la mission de "contribuer aux soins de premier recours", dont les actions de prévention, de dépistage et d'éducation pour la santé.

Cette éducation est une obligation déontologique pour le pharmacien, mentionnée dans le code de la santé publique, dans le but de maintenir la population en bonne santé, par ses recommandations et ses conseils avisés (20).

Proche de la population, formé à l'écoute et au dialogue, le pharmacien d'officine s'engage dans la prévention primaire de la prématurité, en assurant, entre autres, les rôles suivants:

- **informer et sensibiliser** les futurs parents sur les facteurs majorant ce risque, dont :
 - la surcharge pondérale maternelle (IMC>25) favorisant la survenue d'une hypertension gravidique ou d'un diabète gestationnel. Le pharmacien conseille une normalisation du poids avant la conception, par l'adoption de mesures hygiéno-diététiques,
 - la consommation même modérée d'alcool, de tabac ou de toute substance toxique. Il accompagne la future parturiente dans son sevrage et lors de l'éventuelle délivrance de substituts nicotiniques,
 - l'automédication, en soulignant la nécessité d'un avis médical, avant toute prise de médicament,
 - les conséquences d'une grossesse tardive,

Le pharmacien renforce ces messages de prévention par la remise personnalisée de brochures d'information (21).

- **identifier et orienter** les patientes à risque :
 - en cas d'antécédent d'accouchement prématuré ou lors d'une grossesse tardive, le pharmacien conseille une surveillance médicale adaptée et précoce,
 - en cas de prise chronique d'un médicament potentiellement tératogène, le pharmacien propose, en accord avec le médecin traitant, une consultation préconceptionnelle pour programmer la grossesse et adapter le traitement (Figure 3).

- **accompagner** les patientes tout au long de leur grossesse :
 - le pharmacien rappelle, principalement aux femmes les moins favorisées, l'importance d'un suivi régulier, pour détecter d'éventuelles pathologies et anticiper leurs conséquences,
 - il peut participer au suivi de la glycémie, de la tension, du poids de la femme enceinte et éduquer à l'auto-surveillance les patientes qui le souhaitent,
 - le pharmacien apprend à la patiente à reconnaître les signes d'alerte imposant d'urgence une consultation médicale : céphalées, étourdissements, troubles visuels, prise de poids rapide, gonflement des extrémités, fièvre, métrorragies, contractions, douleurs abdominales, troubles urinaires, écoulement liquidien, ou diminution des mouvements actifs fœtaux (22).

Diététique

- ▶ Avoir une alimentation variée et équilibrée.
- ▶ Prendre 400 µg d'acide folique (ou 5 mg si antécédent de malformation ou si traitement anti-épileptique) un mois avant la conception et pendant les deux premiers mois de la grossesse.
- ▶ Consommer des aliments riches en iode (poisson, sel iodé...), voire prendre une supplémentation de 100 µg d'iode par jour, selon les recommandations de l'OMS.

Sérologie négative

Toxoplasmose

- ▶ Consommer de la viande bien cuite
- ▶ Bien laver les fruits et les légumes
- ▶ Bien se laver les mains avant de manger
- ▶ Eviter le contact avec le chat et son environnement

Cytomégalo virus

- ▶ Se laver les mains le plus souvent possible
- ▶ Eviter les contacts rapprochés avec les enfants (les plus porteurs de cette maladie).

Vaccinations

- ▶ Vérifier les vaccinations contre la rubéole et la coqueluche.
- ▶ Rattrapage par vaccin ROR et vaccin dTcaPolio (si pas de vaccin contre la coqueluche dans les 10 dernières années).
- ▶ Vérifier si la varicelle a été contractée. Sinon, envisager l'administration du vaccin pour prévenir les risques fœtaux.
- ▶ Pas de grossesse avant 2 mois (rubéole) et 3 mois (varicelle).

Tabac et alcool

- ▶ Arrêter de fumer (substituts nicotiniques possibles)
- ▶ Eviter l'alcool
- ▶ Limiter la consommation de café.

Pathologies chroniques nécessitant un éventuel changement de thérapeutique

- ▶ **Epilepsie.** De nombreux antiépileptiques sont tératogènes, notamment l'acide valproïque. Le traitement doit être modifié avant la grossesse.
- ▶ **Diabète.** Remplacer les antidiabétiques oraux par de l'insuline, administrée de préférence par pompe. Un équilibre glycémique doit être atteint avant conception : HbA1c inférieure à 7 avec glycémie à jeun inférieure à 0,9 g/l et glycémie postprandiale inférieure à 1,2 g/l.
- ▶ **Hypertension artérielle.** Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine sont à proscrire au cours de la grossesse.
- ▶ **VIH.** L'éfavirenz et l'association stavudine + didanosine sont à proscrire au cours de la grossesse.
- ▶ **Hépatite C.** La ribavirine est à proscrire au cours de la grossesse.

Figure 3 : Conseils pour la préparation d'une grossesse (22).

II. Les modalités de prise en charge en anténatal de la MAP

Dans cette deuxième partie, nous présentons la prise en charge de la femme enceinte et du bébé à naître, en cas de MAP. Première cause d'hospitalisation pendant la grossesse, elle constitue un risque majeur de prématurité spontanée. Cette situation d'urgence, nécessitant une hospitalisation immédiate, doit être bien connue par le pharmacien pour lui permettre de répondre aux doutes et aux appréhensions des familles concernées.

Cette prise en charge comporte chronologiquement :

- le repos strict au lit : Un alitement prolongé majorant le risque de thrombose veineuse profonde, le pharmacien doit persuader la patiente de l'importance d'une bonne observance de la contention et s'assurer du choix de l'article le plus adapté. La Haute Autorité de Santé préconise le port de bas de contention de classe II (15 à 20 mmHg) durant toute la grossesse et jusqu'à 6 semaines après l'accouchement et même 6 mois en cas de césarienne,
- l'évaluation de la sévérité de la MAP : en fonction de l'âge gestationnel, des résultats de l'échographie obstétricale et de l'examen cardiotocographique, enregistrant le rythme cardiaque du fœtus et les contractions utérines,
- la recherche et le traitement d'un éventuel facteur déclenchant comme une infection intercurrente urinaire ou vaginale,
- la tocolyse, traitement symptomatique des contractions, dont le principal objectif est de retarder l'accouchement d'au moins 48 h, afin de permettre l'action des corticoïdes pour la maturation pulmonaire fœtale avant l'organisation d'un transfert materno-fœtal (23).

L'ensemble de ces mesures tend à prolonger la grossesse, sous étroite surveillance, chaque jour gagné permettant au fœtus de bénéficier d'une maturation accrue.

A. La tocolyse

1. Définition

La tocolyse, étymologiquement du grec *tokos* "action d'enfanter" et *lisis* "dissolution", est un traitement destiné à inhiber les contractions utérines d'un travail déclenché trop tôt, le plus souvent dans le cas d'une MAP. L'objectif est d'éviter un accouchement prématuré ou, au moins, de le retarder pour permettre l'administration bénéfique d'une cure de corticoïdes et l'organisation d'un transfert materno-fœtal. Trois classes thérapeutiques d'efficacité tocolytique comparable sont actuellement disponibles. Leur utilisation est limitée à 48 h, éventuellement renouvelable dans le cas de MAP sévère (16).

2. Les différents traitements tocolytiques

a) Les agonistes β_2 : salbutamol SALBUMOL[®] injectable et terbutaline BRICANYL[®] injectable

En raison d'effets indésirables cardiovasculaires graves chez la femme enceinte et le fœtus, cette classe a subi des restrictions d'utilisation, notamment depuis décembre 2013, selon les recommandations de l'ANSM. Après réévaluation du rapport bénéfice/risque, les formes orales et rectales de salbutamol sont définitivement retirées du marché.

Ces β_2 mimétiques d'action courte peuvent néanmoins être utilisés par voie injectable selon le protocole suivant :

- en cas de MAP ne présentant pas de complications, entre 22 et 37 SA,
- administrés uniquement en milieu hospitalier, sous surveillance médicale, sans dépasser une durée de 48 h de traitement,
- contre-indiqués aux patientes présentant des antécédents ou des facteurs de risque cardio-vasculaires (24).

b) Les inhibiteurs calciques : nifédipine ADALATE[®] comprimés et nicardipine LOXEN[®] injectable

Actuellement, ce sont les tocolytiques utilisés en première intention en France, malgré leur absence d'AMM dans cette indication. Pour sa facilité d'administration *per os* et sa meilleure

tolérance, la nifédipine est privilégiée, la nicardipine par voie injectable étant réservée en cas d'échec thérapeutique. Les effets indésirables bien connus de cette classe, risquant d'affecter la mère, sont notamment : céphalées, œdèmes, hypotension, tachycardie (25).

**c) L'antagoniste du récepteur à l'ocytocine : atosiban
TRACTOCILE® injectable**

Ce traitement qui présente peu d'effets secondaires est indiqué en cas de MAP entre 24 et 33 semaines d'âge gestationnel. Cependant, l'utilisation en première intention de cette molécule de choix est limitée, en raison de son coût élevé, aux grossesses multiples et aux femmes ayant un risque cardio-vasculaire (25).

3. Le suivi

Quel que soit le traitement prescrit, la tocolyse impose une surveillance étroite :

- de son **efficacité**, en suivant l'évolution des contractions utérines et l'absence de modifications cervicales,
- de la **tolérance maternelle**, par la mesure du pouls, de la tension et l'absence de dyspnée,
- du **bien-être fœtal**, par l'examen échographique et l'enregistrement du rythme cardiaque fœtal.

Si l'évolution est favorable, on recommande, après l'arrêt progressif du traitement, la poursuite de la surveillance pendant au moins 48 h. En l'absence de récurrence, le retour à domicile est envisagé, assorti de conseils de repos et d'un suivi renforcé, éventuellement avec l'aide d'une sage-femme libérale ou dans le cadre d'une Hospitalisation A Domicile (HAD) (23). Ainsi, en lien avec l'hospitalisation en secteur anténatal, la maternité de Nancy organise une collaboration avec l'Hospitalisation A Domicile de l'Agglomération Nancéenne (HADAN) afin de "concilier les contraintes financières des hôpitaux avec le bien être des patientes, tant du point de vue médical que psychologique" (26).

B. La corticothérapie anténatale pour maturation pulmonaire fœtale

1. Définition et intérêt

C'est un traitement de glucocorticoïdes, administré à la mère avant la naissance, pour améliorer la fonction respiratoire du nouveau-né et lui assurer ainsi un meilleur pronostic vital. L'action thérapeutique est liée, après passage de la barrière fœto-placentaire, à une activité anti-inflammatoire et une capacité à induire la synthèse de surfactant, essentiel au bon fonctionnement pulmonaire (27).

L'efficacité de ce traitement se traduit par les résultats suivants :

- réduction de la moitié de l'incidence et de la sévérité des détresses respiratoires dues à la Maladie des Membranes Hyalines (MMH)¹,
- diminution de 50 % de l'incidence des hémorragies intraventriculaires²,
- réduction de la fréquence des Entérococolites Ulcéro-Nécrosantes (ECUN)³ (28),
- diminution par 2 à 3 de la mortalité néonatale à 28 j (27).

2. Les indications

La maturation fœtale est indiquée pour tout risque de naissance prématurée entre 24 SA et 33 SA + 6 j, aucun bénéfice n'étant démontré au delà de 34 SA.

Il est donc indispensable de calculer au préalable le terme exact de la grossesse au jour près.

En pratique, dans le cas de l'extrême prématurité, ce traitement est préconisé dès lors qu'une réanimation est envisagée à la naissance.

¹ Confère III. C. 1.

² Confère III. C. 3.

³ Confère III. B. 3. b.

Aucune contre-indication absolue n'est mentionnée, mais une surveillance de la glycémie est recommandée en cas de diabète maternel, pour limiter les risques éventuels d'hyperglycémie (28).

3. Le protocole

Le protocole doit être commencé le plus tôt possible une fois l'indication posée, sans toutefois retarder une naissance qui présenterait un caractère d'urgence. La cure complète comprend l'administration à la mère, par voie intramusculaire, de 2 injections de 12 mg de bétaméthasone (BETNESOL® ou CÉLESTÈNE®), espacées de 24 h. L'effet bénéfique, qui débute dès la première injection, est optimal 24 h après la seconde injection. Pour une même grossesse, ce traitement est répété uniquement en cas de nouvelle menace d'accouchement prématuré, en respectant un intervalle d'au moins 10 j entre les cures, sans dépasser 2 cures par grossesse (28).

C. L'orientation de la parturiente et du bébé

1. L'importance de l'organisation en réseaux

Depuis le décret du 9 octobre 1998, les établissements de santé, publics et privés, pratiquant l'obstétrique, la néonatalogie et la réanimation néonatale ont l'obligation d'adhérer à un réseau périnatal (29). Ainsi, actuellement, les soins périnatals, dont le suivi de la grossesse, l'accouchement, les soins du nouveau-né et du post-*partum*, sont organisés, au niveau régional, en un réseau périnatal lorrain. "Pour favoriser l'accès aux soins, la coordination, la continuité ou l'interdisciplinarité des prises en charge sanitaires", ce réseau de santé met en place, auprès des professionnels de santé :

- "une expertise clinique pluridisciplinaire" pour renforcer la surveillance des femmes enceintes,
- "des outils de partage de l'information" et "des actions de formation",
- "des protocoles de soins et des protocoles organisationnels validés par des groupes de travail" (30),
- "des réunions de concertation pluridisciplinaires" au cours de la prise en charge obstétricale et néonatale (Figure 4).

- 1** Le Réseau Périnatal Lorrain est constitué de professionnels de toutes disciplines et Institutions ayant pour mission d'offrir à la population lorraine une prise en charge et un accompagnement global de la grossesse et de la naissance selon une organisation coordonnée et graduée entre les différents acteurs de la périnatalité.
- 2** Sont acteurs de ce réseau tous les professionnels impliqués dans la prise en charge globale de la femme et de l'enfant pendant la grossesse et autour de la naissance.
- 3** Ils s'engagent à privilégier votre accouchement à proximité de votre lieu de vie, dans les meilleures conditions d'accueil et sécurité.
- 4** Ils s'engagent à vous informer et à vous faire bénéficier de tous les moyens et de toutes les compétences disponibles dans ce réseau pour la surveillance de votre grossesse, la sécurité de votre accouchement, les soins nécessaires à votre enfant.
- 5** Si la situation l'exige, pour vous et pour votre enfant, un transfert vers l'établissement le plus adapté vous sera proposé. Dans ce cas, le lien mère enfant sera privilégié et soutenu par des équipes proches de votre domicile en cas de transfert et de retour.
- 6** Les établissements et les professionnels du réseau s'engagent à respecter la charte du patient hospitalisé et vos droits de parents, notamment en ce qui concerne l'information, la confidentialité et le libre choix. Les données médicales anonymes peuvent être utilisées pour une évaluation.
(Loi n° 78-17 du 6 Janvier 1978, Informatique et libertés.)
- 7** Le fonctionnement du réseau s'inscrit dans une démarche qualité ayant pour but d'évaluer et d'améliorer de manière permanente la qualité des soins et de promouvoir la santé des mères et des enfants.
- 8** Les membres du réseau s'engagent à faire connaître l'existence de cette charte aux usagers et à l'ensemble des professionnels de santé de la région.

Figure 4 : Charte du réseau périnatal lorrain (31).

Les différents établissements constituant ce réseau sont ainsi répartis graduellement, selon leur niveau de spécialisation :

- type 1 : pour la prise en charge des grossesses à bas risque et des nouveau-nés sans problème,
- type 2A : disposant d'un service de pédiatrie néonatale pour la prise en charge des nouveau-nés,
- type 2B : disposant des services de médecine néonatale et de soins intensifs pour la prise en charge des nouveau-nés,
- type 3 : disposant des services de médecine néonatale, de soins intensifs et de réanimation néonatale pour la prise en charge des grands prématurés et des nouveau-nés à haut risque. L'établissement de référence en Lorraine est la maternité régionale Adolphe Pinard de Nancy (32).

Les centres périnataux de proximité, rattachés à un établissement de type 1, 2 ou 3, assurent le suivi anténatal et du post-partum, sans pouvoir être le lieu d'un accouchement (Figure 5).

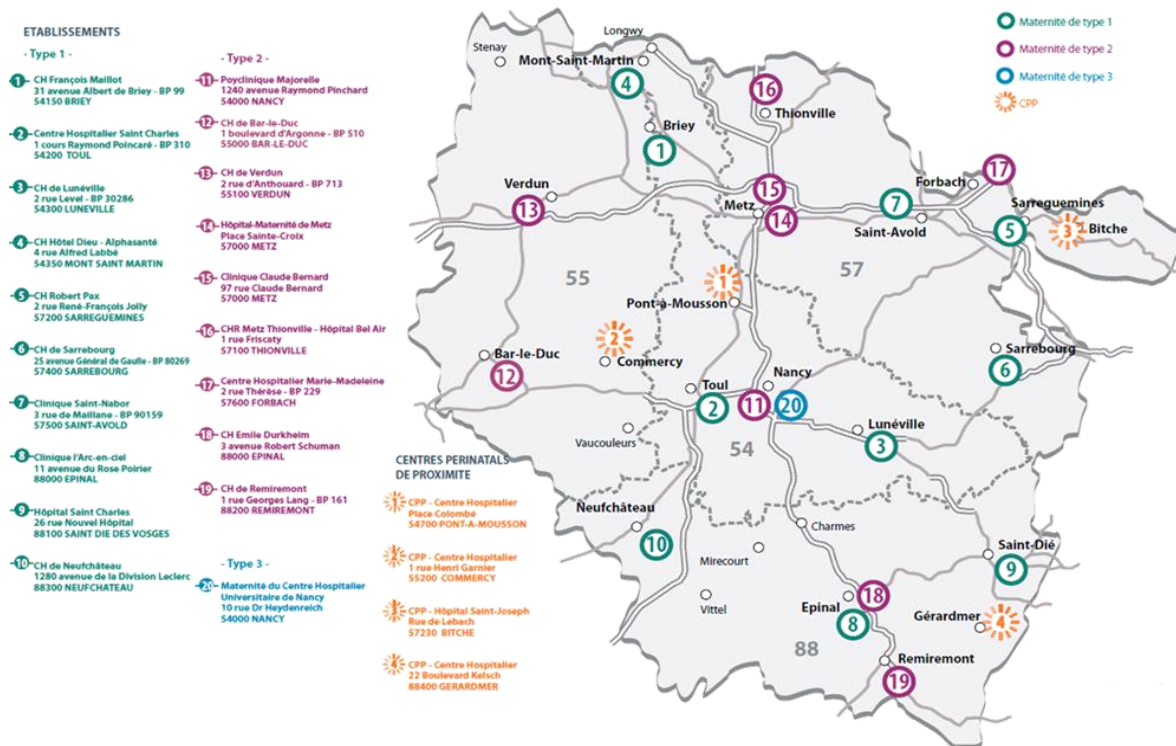


Figure 5 : Carte des maternités et des centres périnataux de proximité en Lorraine (31).

Dans certains cas de prématurité, la situation maternelle ou fœtale impose un transfert vers une structure plus adaptée.

2. Le Transfert Materno-Fœtal (TMF) ou Transfert *In Utero*

Il s'agit du transfert d'une femme enceinte vers un autre établissement, dont le niveau de soins correspond mieux à son état de santé ou à celui du bébé à naître. Ce transfert, réalisé avant la naissance, permet de réduire la mortalité et morbidité néonatales, tout en préservant le lien précieux mère-enfant (32). Les critères de transfert sont définis en fonction de l'âge gestationnel et du poids fœtal estimé (Tableau I).

Tableau I : Critères pour un transfert materno-fœtal (32).

Niveau de l'établissement de destination	Age gestationnel		Poids fœtal estimé
1	≥ 36 SA	ET	≥ 2000 g
2A	≥ 34 SA	ET	≥ 1800 g
2B	≥ 31 SA	ET	≥ 1200 g
3	< 31 SA	OU	< 1200 g

En cas de risque d'extrême prématurité, il est préconisé un TMF vers une maternité de type 3 dont les équipes obstétricales et pédiatriques, formées au dialogue avec les parents pour la prise en charge souhaitée à la naissance, bénéficient d'une grande expérience en matière de réanimation néonatale. Le TMF concerne uniquement les femmes enceintes de plus de 24 SA, stabilisées par un traitement préalable et sans risque d'accouchement imminent.

Avant un transfert, les recommandations suivantes sont appliquées par les professionnels de santé :

- informer la femme enceinte des raisons de son orientation vers un autre établissement,
- s'assurer de la compréhension du bénéfice attendu, pour permettre une bonne adhésion thérapeutique,
- tenir compte des complications matérielles dues à l'éloignement prévu et proposer des mesures d'accompagnement,
- envisager les possibilités d'un retour vers l'établissement d'origine, dès que le risque encouru régresse et que l'âge gestationnel le permet (33).

3. Le Transfert Néonatal (TNN)

Lorsqu'un TMF n'a pas pu être réalisé au préalable, le transfert du prématuré après sa naissance, vers un établissement plus spécialisé, permet d'assurer la meilleure prise en charge possible du nouveau-né au sein du réseau. Le choix du service est établi d'après des critères tenant compte de l'âge gestationnel et du poids fœtal (Tableau II).

Tableau II : Critères pour un transfert néonatal (34).

Service de destination	Age gestationnel		Poids fœtal
Médecine néonatale	≥ 34 SA	ET	≥ 1800 g
Soins intensifs	≥ 31 SA	ET	≥ 1200 g
Réanimation néonatale	< 31 SA	OU	< 1200 g

Dans le souci majeur d'établir précocement le lien mère-enfant, un rapprochement maternel au sein de l'établissement accueillant le nouveau-né doit être envisagé rapidement (34).

III. Approche globale des conséquences immédiates d'un début de vie fragilisé

Au cours de cette troisième partie, nous abordons la prise en charge médicale du prématuré au sein du service de néonatalogie, en détaillant les protocoles spécifiques de son alimentation ainsi que les médicaments dispensés par le pharmacien hospitalier pour traiter les problèmes liés à son immaturité. Nous décrivons le vécu émotionnel des parents lors d'une naissance prématurée, pour sensibiliser le pharmacien officinal à son rôle de soutien psychologique dans la création du lien affectif parents-enfant, primordial pour le bon développement du bébé.

A. Prise en charge du nouveau-né après la naissance

Dès la naissance, il faut évaluer rapidement l'état du nouveau-né par l'examen des paramètres cliniques, biologiques et le calcul, après 1 min puis 5 min de vie, du score d'Apgar, somme de 5 critères évalués de 0 à 2 (Tableau III) :

- "score à 1 min, compris entre 8 et 10 : nouveau-né bien portant,
- score à 1 min, entre 3 et 8 : souffrance néonatale justifiant une prise en charge spécialisée,
- score à 1 min, inférieur à 3 : état de mort apparente impliquant une réanimation d'urgence" (35).

Tableau III : Les 5 paramètres évalués par le score d'Apgar (36).

Paramètres	0	1	2
Battements cardiaques	Absents	<100/min	>100/min
Mouvements respiratoires	Absents	Lents, irréguliers	Vigoureux avec cri
Tonus musculaire	Nul	Faible : légère flexion des extrémités	Fort : quadriflexion, mouvements actifs
Réactivité à la stimulation	Nulle	Faible : grimace	Vive : cri, toux
Coloration	Globalement bleue ou pâle	Corps rose, extrémités bleues	Totalement rose

1. L'organisation du service de néonatalogie

Pendant la période néonatale, la surveillance du bébé prématuré nécessite une hospitalisation, d'une durée variable pouvant atteindre plusieurs semaines voire plusieurs mois, dans une unité de soins dont il existe 3 types : actuellement 14 lits en médecine néonatale à la Maternité de Nancy, 20 lits en soins intensifs et 20 lits en réanimation néonatale.

Comme dans le cas d'un transfert néonatal, l'appréciation de la situation du prématuré, selon l'âge gestationnel et le poids de naissance, détermine le choix du service le plus adapté (Tableau II). La prise en charge initiale, dont la qualité et la rapidité déterminent le pronostic du bébé, nécessite d'importants moyens, tant matériels que humains. Ainsi, pour assurer la continuité des soins, sont exigés un personnel en grand nombre, dont une infirmière pour 2 bébés en réanimation, et une organisation du travail en roulements et en système de garde et d'astreinte.

En effet, une hospitalisation dans un service de réanimation néonatale requiert une équipe multidisciplinaire rassemblant de nombreux professionnels :

- médicaux : le chef de pôle et le chef de service assistés de médecins pédiatres et spécialistes : généticiens, neurologues, biologistes, radiologues, ophtalmologistes,

d'internes, de sages-femmes et "d'intervenants extérieurs appelés ponctuellement pour une intervention ou une consultation" (1),

- paramédicaux : des surveillantes de soins, de nombreuses infirmières, puéricultrices, auxiliaires de puériculture et des kinésithérapeutes qui assurent la prise en charge globalisée des soins,
- des psychologues et des assistantes sociales qui ont un rôle de conseil, de soutien et d'accompagnement auprès des bébés et des familles,
- en étroite collaboration avec d'autres services comme la pharmacie, le laboratoire de biologie médicale et le lactarium.

2. Le prématuré et son environnement

Le bébé prématuré présente de nombreuses différences morphologiques et physiologiques par rapport à un bébé né à terme (Figure 6) :

- taille et poids inférieurs, dépendant de son âge gestationnel (Annexe I),
- peau très fine rouge,
- membres fins, abdomen protubérant, cage thoracique étroite,
- immaturité générale des organes et de leurs fonctions (7).



Figure 6 : Nouveau-né prématuré (37).

En état de détresse vitale, un grand prématuré, placé sous assistance respiratoire et sous surveillance constante des fonctions cardiaques et respiratoires, reçoit aussitôt des soins très spécifiques, dont :

- la désobstruction des voies aériennes supérieures et inférieures,
- la stimulation et l'oxygénation, après intubation trachéale si nécessaire,
- différents prélèvements bactériologiques et biologiques,
- "des examens complémentaires effectués par des spécialistes, au sein même du service : électroencéphalogramme, échographie cardiaque ou transfontanellaire, radiographie pulmonaire, examen ophtalmologique ou à l'extérieur comme une IRM et un scanner",
- la mise en place de voies veineuses centrales ou périphériques au moyen de cathéters (38).

Ces soins doivent être pratiqués en appliquant strictement les règles suivantes :

- la lutte contre l'hypothermie, en maintenant la température centrale égale à $37 \pm 0.3^{\circ}\text{C}$,
- le respect des principes rigoureux d'asepsie, en raison de l'immaturité du système immunitaire du prématuré,
- la prise en charge de la douleur, en pratiquant les soins les moins invasifs, les moins traumatisants et en réalisant, autant que de besoin, une analgésie efficace.

En néonatalogie, le bébé est entouré d'un "univers de très haute technologie" (1), notamment :

- la couveuse : qui contribue au maintien de l'équilibre thermique grâce à une atmosphère chauffée, contrôle le taux d'humidification de l'air et limite les risques d'infection (Figure 7),



Figure 7 : Incubateur pour bébé prématuré (39).

- l'appareil d'assistance respiratoire par Pression Positive Continue (PPC) nasale (Infant Flow) : appareil apportant une pression d'air supplémentaire déterminée pour aider le bébé à respirer à l'aide d'un embout nasal maintenu par un bonnet spécifique (Figure 8),



Figure 8 : Infant Flow (40).

- le monitoring cardio-pulmonaire (Figure 9) : appareil enregistreur, muni d'une alarme, contrôlant les fonctions respiratoires et cardiaques au moyen de capteurs et d'électrodes pour suivre les battements cardiaques, les mouvements respiratoires, mesurer la tension artérielle et la saturation en oxygène (40),



- Rythme cardiaque (devant être compris entre 110 et 150 c/min)
- Saturation en oxygène (normalement stable et supérieure à 92 %)
- Mouvements respiratoires (normalement réguliers, amples, sans pause et de fréquence comprise entre 40 et 60 c/min)

Figure 9 : Scope cardio-pulmonaire (40).

- les pousse-seringues électriques et les pompes à perfusion (Figure 10) : assurant un débit précis et constant lors de l'administration des perfusions médicamenteuses et alimentaires (40).



Figure 10 : Pousse-seringues et pompe à perfusion (40).

3. Les précautions de soins au prématuré

Dans un service de réanimation, le corps du prématuré est exposé : piqué, intubé, manipulé, au rythme des soins permanents et soumis à d'intenses stimulations sonores, visuelles et olfactives (1). D'après les observations du projet *Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program* (NIDCAP) ou programme néonatal individualisé d'évaluation et de soins de développement, une stimulation accrue du bébé est nuisible à son développement psychomoteur et entraîne un risque de souffrances physiques et psychiques. Ainsi, dans le but d'optimiser le développement du nouveau-né, un ensemble de stratégies environnementales et comportementales est recommandé dans sa prise en charge médicale :

- adapter l'environnement au bébé, en réduisant l'intensité lumineuse et sonore pour favoriser un sommeil ininterrompu dans une atmosphère calme et reposante,
- permettre au bébé un positionnement physiologique et confortable dans la couveuse,

- concentrer les soins sur une période limitée dans la journée pour tenter de respecter le rythme du bébé et le cycle jour-nuit (Annexe II),
- aider les parents à comprendre les réactions de leur enfant et à participer aux soins (39).

Parmi les objectifs des soins de développement destinés aux enfants en réanimation, la prévention de la douleur occupe une place prioritaire. Jusqu'au début des années 90, le bébé était considéré comme protégé de la douleur en raison de l'immatunité de "la transmission des influx nerveux et de l'intégration des messages neuronaux". Aujourd'hui, on sait que le nouveau-né, même prématuré, perçoit la douleur qui est quasi-permanente en néonatalogie, accompagnée d'épisodes aigus induits par des gestes techniques, souvent invasifs (38).

Il semble donc indispensable que le personnel soignant sache reconnaître les manifestations de la nociception que le bébé exprime à travers son comportement, son métabolisme et son système nerveux végétatif : sa fréquence cardiaque, sa tension artérielle, sa saturation en oxygène. Il est d'ailleurs recommandé d'évaluer régulièrement la douleur, selon différentes échelles, pour la mise en place et le suivi du traitement antalgique :

- la **succion non nutritive d'une tétine** associée à l'administration orale de saccharose est indiquée lors de toute effraction cutanée,
- la **crème *Eutectic Mixture of Local Anesthetics* (EMLA®)**, association de deux anesthésiques locaux, la lidocaïne et la prilocaïne, est utilisée, malgré l'absence d'AMM chez le prématuré, pour une analgésie transcutanée avant l'injection des vaccins,
- le **paracétamol**, antalgique de palier 1, peut réduire la douleur après un soin,
- les **morphiniques** dont la morphine, le fentanyl et le sufentanyl sont administrés, sous surveillance rapprochée, en cas de douleur prolongée sévère et en prémédication pour les gestes les plus douloureux,
- le **midazolam** (HYPNOVEL®), hypnotique et anxiolytique, sert également lors de la prémédication pour l'intubation (41).

B. L'alimentation

1. Les particularités du prématuré

En raison de son faible poids de naissance, le bébé prématuré doit recevoir une alimentation adaptée, élément déterminant pour sa survie et son développement harmonieux. Selon l'Académie Américaine de Pédiatrie, l'objectif de la prise en charge nutritionnelle du bébé prématuré est d'obtenir une croissance identique à celle d'un fœtus de même âge gestationnel, ce qui nécessite des apports nutritionnels beaucoup plus élevés qu'*in utero*, pour compenser l'augmentation des dépenses énergétiques après la naissance (42). Il est nécessaire que l'alimentation du nouveau-né prématuré couvre les besoins anaboliques d'une croissance exponentielle, tout en préservant les faibles réserves endogènes qui risquent d'être rapidement épuisées, en cas de demande métabolique accrue, lors d'une intervention chirurgicale ou d'une infection.

L'introduction de l'alimentation est accompagnée de mesures de précaution liées à l'immaturité des grandes fonctions du prématuré, notamment digestive pour laquelle :

- la succion et la déglutition ne sont efficaces qu'à partir de 34 SA,
- la vidange gastrique est plus lente et la motricité du tractus gastro-intestinal ralentie,
- les protéines et les lipides sont mal hydrolysés, en raison de l'immaturité enzymatique et d'une diminution de la teneur des sucs digestifs en sels biliaires (43).

La maturation des fonctions digestives étant favorisée par l'introduction précoce de l'alimentation, le nouveau-né prématuré doit être alimenté, dès ses premières heures de vie, par voie entérale ou parentérale.

2. La nutrition parentérale

a) Les indications

La nutrition doit d'emblée être instaurée par voie parentérale chez le grand prématuré qui, en raison de son immaturité digestive, ne pourrait assimiler une alimentation entérale. A l'introduction de l'alimentation entérale, il est parfois nécessaire de poursuivre en

complément la nutrition parentérale, jusqu'à ce que la ration de lait, supérieure à 100 mL/kg/j, couvre plus de 75 % des besoins énergétiques.

b) Les apports nutritionnels journaliers recommandés

Pour éviter toute carence préjudiciable, des apports adéquats en énergie, protéines, acides gras essentiels, minéraux et vitamines sont recommandés :

- énergie non protéique : objectif à atteindre entre 120 et 130 kcal/kg/j, répartis en :
 - **glucides** : 18 à 20 g/kg/j, apportés par du sérum glucosé à 10 ou 30 %,
 - **lipides** : 2 g/kg/j, commencés à J3, J4 et apportés par une émulsion de triglycérides à chaîne moyenne (Médialipides® 20 %),
- **protéines** : 3 à 4 g/kg/j, apportés par une solution d'acides aminés (Primène® 10 %),
- électrolytes :
 - **sodium** : 2 à 4 mmol/kg/j, apportées par une solution de chlorure de sodium et de glucose-1-phosphate disodique tétrahydraté (Phocytan®),
 - **potassium** : 2 à 4 mmol/kg/j, apportées par une solution de chlorure de potassium, lactate de potassium et monophosphate de potassium,
 - **chlorure** : 2 à 4 mmol/kg/j, apportées par une solution de chlorure de sodium et de potassium,
 - **calcium** : 40 à 60 mg/kg/j, apportés par une solution de gluconate de calcium,
 - **phosphore** : 35 à 45 mg/kg/j, apportés par une solution de Phocytan® et de monophosphate de potassium,
 - **magnésium** : 6 à 8 mg/kg/j, apportés par une solution de sulfate de magnésium,
- **oligoéléments** : 1 mg/kg/j, apporté par une solution contenant du fer, cuivre, manganèse, zinc, cobalt, fluor, iode, chrome, sélénium, molybdène (OligoÉléments Aguetant®),
- **vitamines** :
 - vitamines liposolubles A, D2, E, K1, apportées par une émulsion lipidique associée aux Médialipides® (Vitalipides®),
 - vitamines hydrosolubles B1, B2, PP, B6, C, dexpanthol, biotine, acide folique, B12, apportées par une solution de Soluvit®,
- **apports hydriques** : 60 à 80 mL/kg/j les premiers jours, augmentés de 10mL/kg/jour jusqu'à atteindre 140 à 160 mL/kg/j (44).

L'ensemble de ces nutriments doit être contenu dans un volume restreint, calculé en déduisant, de l'apport hydrique journalier indiqué, les volumes de médicaments et d'alimentation entérale éventuels.

c) La préparation des poches

Il existe 2 types de formules pour les poches destinées à la nutrition parentérale :

- **des formules "standard"** fabriquées de façon industrielle (Tableau IV) :
Elles sont utilisées pour de courtes durées ou en complément de l'alimentation entérale et correspondent à :
 - des mélanges **binaires** : phase glucido-protidique hydrosoluble ;
les lipides sont alors administrés en parallèle,
par exemple : PEDIAVEN® NN1 (pour les premières 48 heures),
PEDIAVEN® NN2 (à partir du 3ème jour),
 - des mélanges **ternaires** : émulsion associant les lipides aux nutriments hydrosolubles, par exemple NUMETAH® G13E
- **des formules appropriées** aux besoins spécifiques du prématuré, selon la prescription médicale adaptée quotidiennement (45).

Tableau IV : Comparaison de la composition des solutés standardisés (36).

Pour 100 mL	PEDIAVEN® NN1	PEDIAVEN® NN 2	NUMETAH® G13E
Energie totale (kcal)	46	47	91
Glucides (g)	10	10	13,3
Protides (g)	1.5	1.7	3,1
Lipides (g)	0	0	2,5
Na (mmol)	0	2	2,2
K (mmol)	0	1.7	2,1
Cl (mmol)	0	2	3,1
Ca (mmol)	0,94	0,76	1,25
P (mmol)	0	0,91	1,26
Mg (mmol)	0,21	0,16	0,42
Osmolarité (mOsm/L)	753	834	1155
Volume total (mL)	250	250	300

Au sein de la pharmacie hospitalière, des locaux sont dédiés à la préparation de ces poches, sous haute condition d'asepsie, par un personnel qualifié. Ils sont équipés d'une infrastructure spécifique : une zone d'atmosphère contrôlée avec une hotte à flux laminaire, associée à un système de filtration stérilisante.

Le pharmacien hospitalier assure :

- la validation de la prescription, le plus souvent informatisée, après vérification des doses indiquées pour chaque nutriment et de la faisabilité galénique : volume suffisant, osmolarité adaptée au mode d'administration,
- le contrôle qualitatif de l'aspect de la poche et de son conditionnement,
- la validation des résultats des contrôles physico-chimiques, dont le dosage en électrolytes et l'osmolarité, ainsi que la dispensation des poches (45).

d) Les modes d'administration

Les différentes voies d'abord possibles pour l'alimentation parentérale sont :

- **la voie veineuse périphérique** : elle n'est envisagée que pour une courte durée, afin de prévenir le risque de thrombose et de préserver le capital veineux ; l'osmolarité de la solution ne devant pas dépasser 800 mOsm/L, les apports nutritionnels sont nécessairement limités,
- **la voie veineuse centrale** :
 - cathéter veineux ombilical : il peut être utilisé dans les premiers jours de vie, dans l'attente de la pose d'une autre voie,
 - microcathéter : il constitue la voie d'abord de longue durée la plus utilisée pour la nutrition parentérale et les traitements médicamenteux,
En néonatalogie, le cathéter épicutané-cave de type Jonathan Schaw est inséré par voie percutanée dans une veine périphérique et son extrémité se situe à l'origine de la veine cave,
 - cathéter par voie jugulaire ou sous-clavière : il est envisagé en cas d'échec de l'insertion de microcathéters, pour les prématurés dont le poids est supérieur à 1000 g (46).

Les poches sont administrées à l'aide de pompes de perfusion assurant un débit constant et fiable.

e) Le suivi et les complications

Une surveillance clinique et biologique régulière des paramètres suivants est effectuée :

- l'évolution du poids, de la taille et du périmètre crânien,
- l'appréciation des pertes urinaires et digestives,
- l'interprétation du bilan biologique : ionogramme sanguin, glycémie.

Malgré l'attention portée, cette technique d'administration invasive présente des risques de complications :

- **infectieuses** : septicémie bactérienne, le plus souvent causée par *Staphylococcus*. Le respect des règles rigoureuses d'asepsie lors de la pose et de la manipulation du cathéter est indispensable,
- **mécaniques** :
 - malposition, déplacement du cathéter, ce qui nécessite une technique rigoureuse de mise en place, de maintien et un contrôle radiologique,
 - occlusion, thrombose veineuse profonde ; l'ajout de faibles doses d'héparine dans les poches est une prophylaxie pharmacologique qui permet de prolonger la durée de ces cathéters,
- **métaboliques** : désordres hydro-électrolytiques et glucidiques, dus à une inadéquation entre les besoins et les apports en nutriments,
- **digestives** : atrophie intestinale, altération de l'intégrité de la muqueuse, réduction des fonctions de digestion et d'absorption (46).

3. La nutrition entérale

a) Les indications

La nutrition entérale doit être débutée le plus précocement possible, dès que l'état du prématuré est stabilisé, limitant ainsi le risque infectieux lié à la voie parentérale. L'introduction de cette alimentation se fait lentement et progressivement pour éviter la survenue d'une entéocolite ulcéro-nécrosante. Le volume initial de lait administré, compris entre 12 et 20 mL/kg/jour, est adapté à l'âge gestationnel et post-natal. La ration quotidienne est ensuite augmentée, par paliers de 10 à 25 mL/kg/jour, selon la tolérance digestive, jusqu'à un maximum de 160 à 180 mL/kg/jour (47).

b) L'administration et la surveillance

Les différents modes d'administration de la nutrition entérale sont :

- **par gavage**, à l'aide d'une sonde naso-gastrique ou oro-gastrique, en raison de l'immaturation des mécanismes de succion et de déglutition, habituellement jusqu'à 34 SA :
 - de façon **continue** sur 24 h, avec un pousse-seringue électrique, réservée en cas de faible poids, de mauvaise tolérance alimentaire ou de risque d'hypoglycémie,
 - ou de façon **discontinue**, en 4 à 12 fractions réparties sur la journée,
- **au biberon ou au sein**, dès que possible, la ration journalière étant fractionnée le plus souvent en 8 repas (47).

L'adaptation du protocole d'alimentation se fait au jour le jour, en surveillant les paramètres suivants :

- l'état d'hydratation et l'évolution de la croissance, le gain de poids souhaité étant entre 10 et 30 g/j,
- la tolérance digestive : régurgitations ou vomissements, résidus gastriques, état de l'abdomen, régularité du transit ; en cas de régurgitations, il est recommandé un positionnement en décubitus latéral gauche, une adaptation du rythme de l'alimentation et un épaississement du lait (Gumilk®),
- les examens biologiques.

L'Entérocolite Ulcéro-Nécrosante (ECUN) est la complication la plus redoutée, affectant presque exclusivement le prématuré, lors de l'introduction trop précoce et rapide de l'alimentation entérale. Cette urgence digestive médico-chirurgicale, pouvant conduire à un choc septique voire au décès, est définie par une nécrose intestinale, suspectée par "l'association de :

- troubles digestifs : intolérance digestive avec résidus gastriques, distension abdominale et météorisme,
- signes généraux : apnée, bradycardie, détresse respiratoire,
- signes radiologiques : iléus, dilatation des anses intestinales" (48).

De nombreux facteurs de risque sont impliqués dans la survenue d'une ECUN, notamment l'immaturation digestive liée à la prématurité, la nutrition par voie entérale, l'altération de la flore

digestive et la présence d'une ischémie intestinale. La prise en charge médicale nécessite la mise en place d'une aspiration gastrique et d'une nutrition parentérale exclusive, l'alimentation entérale étant immédiatement arrêtée et réintroduite seulement 3 semaines plus tard, avec du lait maternel ou un lait artificiel à base de protéines hydrolysées (48).

c) Les différents types de lait

○ Lait maternel

Selon l'OMS, l'allaitement maternel constitue l'alimentation de référence des nourrissons pendant les 6 premiers mois de vie, et plus particulièrement des bébés prématurés. Ainsi, le lait maternel est vivement recommandé pour tous les prématurés, notamment pour ses bénéfices :

- à court terme :
 - amélioration de la tolérance digestive et de la croissance staturo-pondérale,
 - réduction du risque d'ECUN,
 - renforcement des défenses immunitaires,
 - participation à la réduction de la morbidité post-natale,
- à long terme, en favorisant le développement neurosensoriel.

Malgré ses avantages nutritionnels, le lait maternel frais représente, chez l'enfant très immature, une source potentielle de contamination bactérienne ou virale ; il n'est donc pas indiqué chez les prématurés de moins de 32 SA, pour lesquels on préfère l'administration de lait maternel préalablement pasteurisé au sein du lactarium.

Selon le Professeur Dominique Turck, "tous les enfants pesant moins de 2 kg, et tous ceux nés avant un terme de 35 semaines de grossesse, soit 37 SA, devraient absolument bénéficier du lait de leur maman ou du lait d'une donneuse" (49).

○ Lait de femme

En raison d'un coût élevé, l'utilisation du lait d'une donneuse après traitement au lactarium est réservée aux prématurés de moins de 33 SA, en l'absence de lait maternel (47).

○ **Lait artificiel**

En l'absence de lait maternel, les prématurés de plus de 33 SA sont souvent alimentés, jusqu'à un poids de 3 kg, par des "préparations spécifiques pour nouveau-nés de faible poids de naissance" dont les formules sont adaptées à leurs besoins nutritionnels et à leurs capacités métaboliques.

Dans la catégorie des "aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales", ces laits pour prématurés sont enrichis en protéines, sodium, triglycérides à chaîne moyenne, acides gras polyinsaturés à longue chaîne, acide folique, fer, calcium et phosphore et sont sucrés par l'association lactose et dextrine maltose.

Tous les laits artificiels destinés aux prématurés sont supplémentés en acides gras polyinsaturés à longue chaîne (AGPI LC), en particulier l'acide arachidonique et l'acide docosahexaénoïque (DHA), pour se rapprocher de la composition lipidique du lait maternel (Tableau V) aux effets bénéfiques sur le développement visuel et cognitif (47). Les hydrolysats de protéines (par exemple : Pregestimil®, Peptijunior®, Nutramigen®) sont introduits chez le prématuré uniquement en cas de suspicion d'intolérance aux protéines de lait de vache ou lors de la reprise alimentaire suite à une ECUN.

○ **Enrichissements et suppléments**

Lors de l'alimentation entérale, des suppléments nutritionnels sont nécessaires :

- **vitamine K1** : une ampoule de 2 mg donnée, *per os* ou en IV, à la naissance et avant 7 j, puis chaque semaine pendant la durée de prise de lait maternel. Dans le cadre d'une procédure européenne d'harmonisation, un nouveau schéma posologique doit être prochainement appliqué,
- **vitamine D** (Uvestrol ADEC®) : administrée dès que l'alimentation entérale est bien tolérée, à raison de 1 mL dilué dans un peu d'eau ou de lait, puis donné lentement dans une tétine, en position semi-assise,
- **fer** (Ferrostrane®) : administré après 2 semaines, en cas de bonne tolérance digestive, selon une posologie ajustée en fonction du taux sanguin de ferritine et associé à 2,5 mg/j d'acide folique (Spéciafoldine®) par voie orale pendant 8 semaines (50).

Pour assurer une croissance staturo-pondérale satisfaisante, différents enrichissements du lait sont envisagés :

- **en Eoprotine®** : introduit progressivement, de 1 à 4 %, dans le lait maternel, dès que la ration quotidienne atteint 80 mL/kg (Tableau V),
- **en lipides** : 1 à 2 % d'une solution de triglycérides à chaîne moyenne (Liprocil®),
- **en glucides** : 1 à 3 % de dextrine maltose (Caloreen®) (47).

Tableau V : Comparaison de la composition du lait maternel, supplémenté ou non, et des laits artificiels pour prématurés (36).

Pour 100 mL	Lait maternel		Préparations pour enfants de faible poids de naissance
	Non supplémenté	+ Eoprotine® 4 %	
Energie (kcal)	73	85	70 - 80
Protéines (g)	1,3	2,1	2,3 - 2,6
Glucides (g)	7	9,8	7,7 - 8,6
Lipides (g)	4,2	4,2	3,4 - 4,4
Ca (mg)	35	85	65 - 100
P (mg)	15	49	40 - 53
Vitamine D (UI)	3	10	44 - 80

d) Les conditions de recueil et de conservation du lait maternel

Dans le cas d'un allaitement maternel, la mère recueille son lait à l'aide d'un tire-lait électrique, tant que le bébé prématuré ne peut s'alimenter de lui-même au sein. Pour maintenir une lactation suffisante, ce recueil doit être effectué précocement et régulièrement, soit toutes les 3 h dans la journée, à raison de 3 à 5 min pour chaque sein, puis en augmentant progressivement jusqu'à 10 à 15 min. Lors de la location d'un tire-lait à la maman d'un bébé prématuré, le pharmacien apporte les recommandations suivantes pour éviter tout risque de contamination (Tableau VI) :

- le tire-lait nécessite un nettoyage soigneux et une désinfection régulière,
- le matériel utilisé en contact avec le lait, tétérrelle et biberon, doit être obligatoirement stérilisé, 10 min dans l'eau bouillante, avant chaque recueil,

- la mère transvase le lait recueilli dans les flacons stériles du lactarium fournis par le service où est hospitalisé le bébé,
- après chaque utilisation, il est recommandé de laver soigneusement la tétérille et le flacon de recueil du lait, avec du liquide-vaisselle et de les rincer,
- il est très important de veiller au maintien de la chaîne du froid tout au long de la conservation du lait, jusqu' à son arrivée dans le service de néonatalogie (51).

Tableau VI : Recommandations pour le recueil, la conservation et le transport du lait maternel d'après l'ANSES (51).

Recueil	– En cas d'impossibilité d'allaitement direct au sein, 2 méthodes de recueil du lait maternel sont possibles : expression manuelle ou tire-lait, manuel ou électrique. – Avant toute manipulation, un lavage soigneux des mains est indispensable. Une douche quotidienne avec lavage des seins et des mamelons est également recommandée. – Si le volume souhaité de lait est recueilli en une seule fois, verser le lait recueilli dans le biberon de conservation et placer le biberon fermé directement dans une enceinte réfrigérée. – Si le volume souhaité de lait n'est pas recueilli en une seule fois, verser le lait recueilli à chaque extraction dans le biberon de recueil, le refroidir puis verser le lait dans le biberon de conservation et placer le biberon fermé dans un réfrigérateur, tant que le volume souhaité n'est pas atteint.
Conservation	– Avant toute conservation du lait maternel, noter, sur le biberon, le nom et le prénom de l'enfant, ainsi que la date et l'heure du premier recueil de lait. – Le lait doit être mis dans un réfrigérateur à une température inférieure ou égale à 4 °C, immédiatement après recueil et peut y être stocké pendant 48 h. – En cas de conservation du lait maternel plus de 48 h, il convient de le congeler. Veiller à ne remplir le biberon qu'aux trois-quarts. Le lait stocké peut être conservé pendant 4 mois au congélateur à - 18 °C. – Le lait décongelé ne doit pas être recongelé. Il ne faut pas ajouter de lait de femme fraîchement recueilli à un biberon de lait déjà congelé.
Transport	– Le lait maternel doit être transporté du domicile au lieu de consommation dans une glacière ou dans un sac isotherme avec pack eutectique.

e) Le rôle du lactarium

Le lactarium est un service, au sein de la maternité, qui assure la collecte du lait maternel, le contrôle de son authenticité et de sa qualité, son traitement et son stockage. L'activité des lactariums répond à un besoin de santé publique en participant ainsi au soutien et à la promotion de l'allaitement maternel. Selon leurs modalités d'exercice, on en distingue 2 types :

- **lactarium à usage intérieur**

Il collecte, traite et délivre le lait maternel pour des dons personnalisés d'une mère à son propre enfant hospitalisé dans la maternité dont dépend le lactarium. Par exception, il peut être amené à délivrer du lait vers un autre établissement qui accueille un bébé transféré. Il est implanté seulement dans les établissements ayant une activité de réanimation néonatale (type 3) ou de soins intensifs (type 2B),

- **lactarium à usage intérieur et extérieur**

En complément de l'activité précédemment évoquée, il collecte et traite le lait maternel provenant d'établissements extérieurs et destiné à des dons anonymes. Il distribue ensuite ce lait, sous forme congelée ou lyophilisée, vers d'autres établissements de santé. Actuellement, les quantités de lait recueillies ne suffisent pas à couvrir les besoins des services de néonatalogie. Les lactariums organisent donc des campagnes d'information et de sensibilisation sur l'importance du don de lait maternel (49). Les femmes concernées ont la possibilité de prendre contact avec le lactarium le plus proche de leur domicile (Figure 11).

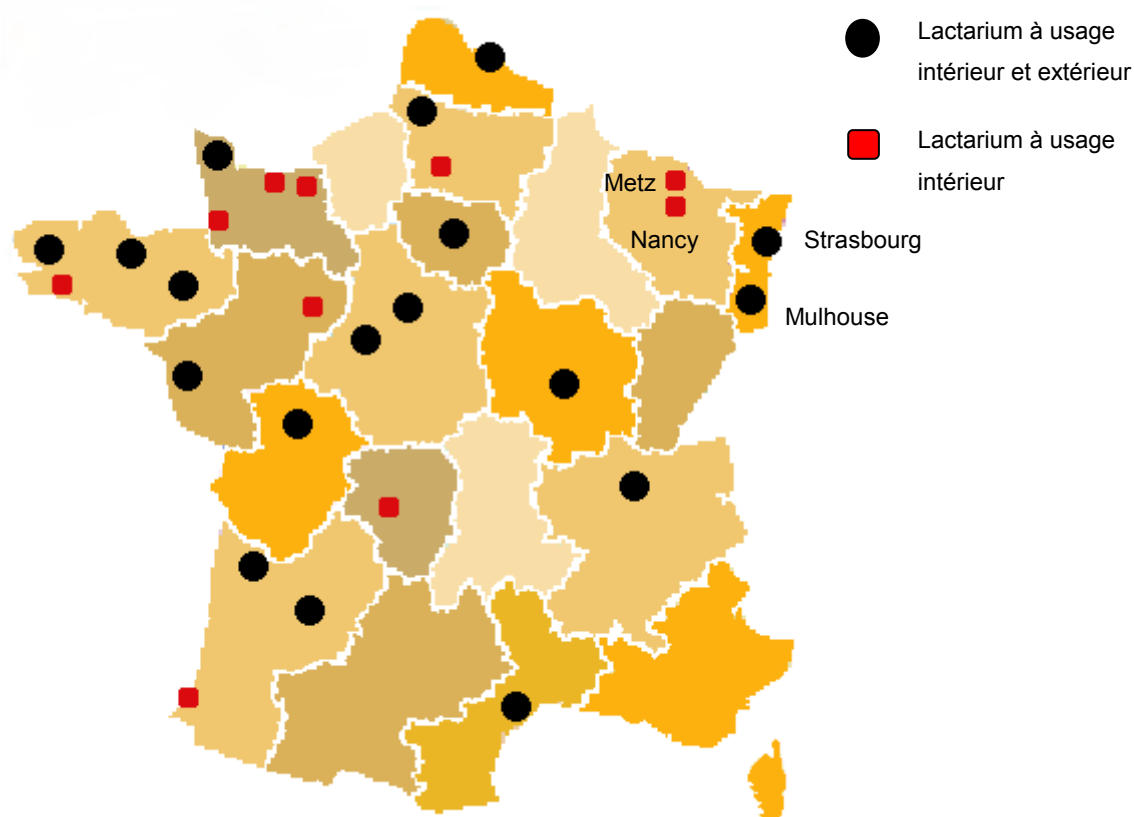


Figure 11 : Carte des lactariums en France (52).

Le bon fonctionnement du lactarium, 24 h/24 et 7 j/7, nécessite un personnel qualifié en nombre suffisant, des locaux et du matériel répondant aux normes d'asepsie, une organisation et une traçabilité rigoureuse, ainsi qu'un système d'assurance qualité avec de nombreuses procédures écrites.

Le lait maternel est collecté congelé ; il est ensuite décongelé, avant d'être traité par pasteurisation, à 62,5 °C pendant 30 min. Aussitôt refroidi à +4 °C et congelé pour sa conservation, le lait est ensuite décongelé afin d'être conditionné en biberons ou seringues et délivré sur prescription médicale. Pour garantir la qualité et la sécurité du lait maternel, sont réalisés, chez la mère, des tests de dépistage des maladies transmissibles (VIH, CMV, HTLV, virus de l'hépatite B et C) et, sur le lait, des contrôles bactériologiques avant et après pasteurisation (53). Au sein du lactarium, une autre unité spécifique, la biberonnerie, est dédiée à la reconstitution et aux divers enrichissements des préparations lactées destinées aux nourrissons.

C. Morbidité du prématuré

Nous décrivons les pathologies les plus fréquentes affectant le grand prématuré, avec un risque d'autant plus aigu que l'âge gestationnel est faible, et envisager leur prise en charge médicamenteuse.

1. Morbidité respiratoire

La Maladie des Membranes Hyalines (MMH) est un syndrome de détresse respiratoire apparaissant dès les premières heures de vie et très redouté par sa fréquence et son caractère de gravité. La MMH affecte les prématurés en raison de l'immaturité fonctionnelle de leurs poumons qui ne comprennent, avant 26 SA, que quelques alvéoles primitives et des cellules endothéliales.

Elle est due à un manque de surfactant (SURFace ACTive agENT), complexe multimoléculaire constitué de phospholipides et de protéines, qui n'est produit en quantité suffisante qu'au delà de 36 SA. Cet agent tensioactif, sécrété par les pneumocytes de type II, tapisse alors toute la surface des alvéoles pulmonaires, pour empêcher leur rétraction lors de l'expiration (54).

Les différents traitements de la MMH sont :

- l'instillation trachéale de surfactant exogène d'origine porcine (CUROSURF®), le plus tôt possible après la naissance et répétée 6 à 12 h plus tard,
- l'assistance respiratoire invasive par intubation,
- une pression expiratoire positive permettant de s'opposer au collapsus des voies aériennes supérieures,
- la kinésithérapie respiratoire en cas de production importante de sécrétions.

La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est une complication respiratoire chronique qui se manifeste par la persistance d'un besoin en oxygène après le 28^{ème} jour de vie et entraîne une altération du développement alvéolaire pulmonaire. Réaction du poumon immature à des agressions : infection, oxygénothérapie, ventilation mécanique, la DBP est notamment traitée par l'administration de glucocorticoïdes, par voie systémique, suivie éventuellement de l'inhalation de monoxyde d'azote pour ses propriétés vasodilatatrices (38).

L'immaturité de la commande respiratoire chez le prématuré entraîne une instabilité du rythme respiratoire responsable d'**apnées** définies comme des "arrêts transitoires de la respiration ≥ 20 s, associés ou non à des bradycardies (fréquence cardiaque inférieure à 80 c/min) et/ou une désaturation ($\text{SaO}_2 \leq 85\%$), survenant plus d'une fois par heure sur une période de 8 h".

Compromettant la bonne oxygénation tissulaire, les apnées sont donc traitées par PPC associée à un traitement médicamenteux : en première intention, les méthylxanthines dont la caféine et en second choix, le doxapram (DOPRAM®), un analeptique respiratoire (10).

Selon une constatation du Centre National de la Recherche Scientifique, un traitement olfactif par la diffusion d'huile essentielle de vanille réduit significativement le nombre d'apnées (55).

2. Morbidité cardio-vasculaire

Indispensable pendant la vie fœtale, le canal artériel est un vaisseau reliant l'artère pulmonaire à l'aorte. Il assure la circulation du sang oxygéné provenant du placenta, vers

tous les organes. A la naissance, les poumons devenant fonctionnels, le canal artériel doit se fermer spontanément et de façon définitive. Chez le prématuré, le canal artériel reste souvent ouvert et le retour d'une quantité importante de sang dans la circulation pulmonaire provoque une surcharge de travail du cœur et une diminution de la perfusion des organes.

Ainsi, pour éviter de lourdes complications cardiaques et respiratoires, un traitement médicamenteux d'ibuprofène (PEDEA®) est instauré : cet anti-inflammatoire, par son action sur la réduction de la synthèse des prostaglandines, est indiqué dans la fermeture d'un canal artériel persistant, chez le prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 SA. L'administration d'une cure de PEDEA®, à savoir une dose initiale de 10 mg/kg suivie d'une dose de 5 mg/kg après 24 et 48 h, impose une surveillance étroite pour détecter d'éventuels signes d'infection ou une diminution de la diurèse. En cas de contre-indication pour infection, hémorragie intraventriculaire active, détérioration significative de la fonction rénale, ou d'échec de ce traitement, la fermeture chirurgicale du canal artériel par ligature s'impose (56).

3. Morbidité neurologique

Dans 15 à 50 % des cas, des lésions cérébrales de type **hémorragie intraventriculaire** affectent les bébés prématurés dont la structure cérébrale, encore immature, est extrêmement fragile. En effet, les vaisseaux sanguins de la zone germinative péri-ventriculaire sont particulièrement sensibles à l'hypoxie et aux variations hémodynamiques ; le prématuré ne possédant pas d'autorégulation du débit sanguin central, cette zone très vascularisée est souvent le lieu d'une hémorragie cérébrale dans les 48 premières heures.

Celle-ci peut se résorber spontanément ou se répandre dans un ventricule, créant ainsi une hémorragie intraventriculaire uni ou bilatérale. On en distingue 4 stades (de I à IV), selon leur étendue et leur gravité. Le diagnostic, l'évaluation de la sévérité et des conséquences neurologiques de ces lésions cérébrales sont réalisés par échographie transfontanellaire et IRM cérébrale (57).

4. Morbidité infectieuse

Le prématuré est particulièrement vulnérable aux infections bactériennes, virales et fongiques, en raison de l'immaturité de son système immunitaire et des risques de contamination liés aux techniques de soins invasives souvent pratiquées. On distingue les **infections materno-fœtales**, survenant dans les 3 premiers jours de vie et les **infections nosocomiales**, contractées dans le service après 72 h. Certaines infections restent localisées telles des pneumopathies, infections urinaires, infections sur cathéter ; mais, le plus souvent, elles sont généralisées en septicémie, associant :

- "au moins un **signe clinique** : aggravation respiratoire, hypothermie ou fièvre, apnée, bradycardie,
- et un **critère biologique** :
 - une hémoculture positive pour un germe pathogène comme *Staphylococcus aureus*,
 - ou une hémoculture positive pour une bactérie commensale comme les Staphylocoques à coagulase négative, s'il existe un cathéter intra-vasculaire et qu'un traitement antibiotique est déjà mis en place" (58).

Les bactéries les plus fréquemment incriminées sont des Staphylocoques à coagulase négative, responsables de plus de la moitié des septicémies, dont *Staphylococcus epidermidis*, qui représente la première cause d'infection nosocomiale chez le nouveau-né prématuré. Dès la suspicion d'une infection nosocomiale, souvent confirmée par l'augmentation de la CRP et du nombre de leucocytes, un traitement antibiotique probabiliste est instauré :

- **en présence d'un cathéter** : association de vancomycine (VANCOCINE®) et d'amikacine (AMIKLIN®) pendant 48 h,
- **en l'absence de cathéter** : association d'amoxicilline (CLAMOXYL®) et d'amikacine (AMIKLIN®) pendant 48 h,
- **en cas de signe digestif** : association de vancomycine (VANCOCINE®) et de céfotaxime (CLAFORAN®) pendant 48 h.

Après contrôle de la CRP et de la NFS à 24 h et 48 h de traitement et en cas de sepsis confirmé par les résultats bactériologiques, l'antibiothérapie documentée est déterminée en fonction du germe isolé :

- **Staphylocoque à coagulase négative** : vancomycine pendant 8 j et amikacine pendant 3 j,
- **Bacille Gram négatif** : céfotaxime et amikacine pendant 10 j,
- **Enterocoque** : amoxicilline et amikacine pendant 8 j,
- **Candida** : fluconazole (TRIFLUCAN®) pendant 10 j (58).

La survenue d'une **entérocolite ulcéro-nécrosante** est la complication digestive la plus redoutée ⁴.

5. Morbidité métabolique

L'immaturité du système hépatique, chez le prématuré, expose au risque **d'ictère nucléaire**, nécrose cellulaire rapide liée au dépôt, sur les noyaux gris centraux du cerveau, de la bilirubine libre présente en excès dans le plasma. Ce risque impose une surveillance clinique, associée au dosage sérique régulier de la bilirubine totale et libre. En fonction des résultats biologiques, de l'âge gestationnel et post-natal, des courbes définissent les indications du traitement qui repose principalement sur la photothérapie ; celle-ci nécessite quelques précautions simples comme le maintien d'une bonne hydratation en augmentant de 15 à 20 % la ration hydrique et la protection des yeux du nouveau-né (36).

L'anémie du nouveau-né prématuré, définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 14 g/dL, est liée à une chute physiologique de ce taux à la naissance, aux faibles capacités de synthèse endogène d'érythropoïétine, aux réserves limitées en fer, folates et vitamines. L'anémie précoce, dès les premières semaines de vie, nécessite le plus souvent des transfusions répétées de culots de globules rouges hétérologues. Afin de réduire les risques infectieux et immunologiques, un protocole "mono-donneur multipoches" est instauré, permettant d'obtenir 3 poches pour nouveau-nés à partir d'une seule poche de globules rouges du même donneur.

Chez les nouveau-nés de poids de naissance inférieur à 1500 g, des mesures d'épargne transfusionnelle sont recommandées pour la prévention et le traitement d'une anémie tardive, après 4 à 6 semaines de vie, notamment :

⁴ Confère III. B. 3. b.

- l'injection sous-cutanée de 250 UI/kg d'érythropoïétine 3 fois par semaine pendant 6 semaines,
- la supplémentation en fer par voie IV puis voie orale, ajustée en fonction du taux de ferritine,
- la supplémentation en acide folique pendant 8 semaines,
- l'apport journalier d'oligoéléments et de vitamines A, D, E et C (50).

6. Problèmes sensoriels

L'hyperoxie consécutive à l'oxygénothérapie est un facteur de risque de **rétinopathie** chez le prématuré. En effet, l'oxygène favorise des troubles du développement vasculaire rétinien, encore incomplet jusqu'à 38 SA. Sont recommandés un monitoring précis de la saturation en oxygène ne devant pas dépasser 95 % et un examen ophtalmologique régulier chez le nouveau-né à risque (59).

Chez tous les bébés présentant un facteur de risque : âge gestationnel inférieur à 32 SA, traitement par aminosides pendant plus de 5 j, antécédent d'ictère ou d'infection fœtale, un dépistage systématique de la **surdité** est effectué par le test des Potentiels Évoqués Auditifs (PEA) reposant sur l'enregistrement de l'activité électrique sur les voies auditives, en réponse à une stimulation sonore.

D. La naissance du prématuré : une épreuve pour les parents

1. Contexte émotionnel

Si la venue au monde d'un bébé représente habituellement un moment de bonheur intense dans la vie d'un couple, elle constitue, lors d'une naissance prématurée, "une des épreuves les plus difficiles qu'il doit traverser" (3). Cette situation, subite et imprévue, entraîne l'interruption brutale et prématurée de la maturation physiologique et psychique de la grossesse, plongeant ainsi les parents dans un état de "sidération émotionnelle" (1). La prise en charge médicale de la mère et du bébé prématuré conduit à une hospitalisation dans des services distincts et parfois même dans des établissements éloignés. La souffrance morale de la mère, liée à cette distance physique, se traduit par un sentiment de responsabilité,

mêlé de frustration et de culpabilité de n'avoir pu mener à terme la grossesse. Les parents devront accepter l'idée d'être séparés de leur enfant, "de ne pas pouvoir tout de suite le toucher, le garder dans les bras, le voir dormir dans la même chambre que la maman". C'est souvent le père qui établit la première rencontre avec le bébé et joue le rôle de lien et d'intermédiaire entre sa femme et l'enfant. Dans le monde inconnu et inquiétant de la néonatalogie et face à ce bébé si chétif et fragile, les parents, impuissants quant à l'avenir en suspens de leur enfant, éprouvent une véritable angoisse et un profond désarroi. Pendant les longues semaines d'hospitalisation, un psychologue, "avec toute sa capacité d'empathie", accompagne et soutient les parents (38).

2. Décisions éthiques associant les parents

Le problème des grands prématurés est, selon le généticien Axel Kahn, "l'un des plus compliqués sur le plan éthique". La loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé affirme la nécessité de donner aux parents une information médicale aussi claire et réaliste que possible ; l'instauration d'un dialogue avec l'équipe médicale doit ensuite aboutir au consentement des parents impliqués dans les décisions concernant leur enfant.

"L'urgence, la gravité et la complexité des situations de périnatalité peuvent mettre les parents dans des situations psychologiques et affectives dramatiques et très déstabilisantes" (15). Face au risque vital quotidien, les parents doutent parfois des capacités du prématuré à survivre et appréhendent le risque de séquelles, ainsi que les conséquences sur leur vie familiale et professionnelle. Bien que la prise de décision se fasse au cas par cas, suite à des concertations pluridisciplinaires, il existe certaines contraintes réglementaires se rapportant au nouveau-né:

- **la zone grise** : correspond à la période de gestation conduisant, en cas de naissance, à une double incertitude majeure sur le pronostic et sur la décision d'entreprendre ou non une réanimation néonatale. Chaque pays détermine ses propres limites, en fonction de sa politique de santé, ses croyances et ses besoins démographiques. En France, la zone grise est définie entre 24 et 25 SA ; un nouveau-né d'âge gestationnel supérieur à 25 SA est généralement pris en charge "activement" dès la naissance. En deçà de la zone grise, des soins de confort sont réalisés pour éviter la souffrance, en cas d'abstention de réanimation,

- **la limite de viabilité** : définie comme la durée de gestation ou le poids fœtal, à partir desquels la survie néonatale est actuellement rendue possible par la mise en œuvre de tous les moyens médicaux disponibles. Selon l'OMS et sur un plan légal, un nouveau-né est considéré comme viable à 22 SA ou à un poids de 500 g. Grâce aux progrès remarquables de la médecine néonatale, cette limite est toujours repoussée plus loin, ce qui en nécessite une réévaluation constante. Cette notion implique des conséquences juridiques (Tableau VII) : ainsi, la responsabilité civile, médicale ou pénale ne peut être engagée pour un "fœtus", né avant ce seuil de viabilité, alors qu'au-delà, le nouveau-né "vivant et viable" est une personne titulaire de droits (15).

Tableau VII : Procédures en cas de décès d'un nouveau-né, avant ou après la limite de viabilité (60).

≥ 22 SA ou ≥ 500 g (viable)		≤ 22 SA ou ≤ 500 g (non viable)	
Né vivant puis décédé	Né sans vie	Né vivant puis décédé	Né sans vie
Acte de naissance (registre des naissances) et acte de décès (registre des décès)	Acte d'enfant sans vie (registre des décès)	Acte d'enfant sans vie (registre des décès)	Aucun acte à l'état civil (inscription impossible)
Inscription sur livret de famille obligatoire	Inscription sur livret de famille possible	Inscription sur livret de famille possible	Inscription sur livret de famille impossible
Prénom obligatoire	Prénom possible	Prénom possible	Prénom impossible
Inhumation ou crémation obligatoire	Inhumation ou crémation possible	Inhumation ou crémation possible	Inhumation impossible Incinération du corps par l'établissement
Congé légal de maternité	Congé légal de maternité	Pas de congé légal de maternité	Pas de congé légal de maternité
Congé de paternité	Pas de congé de paternité	Pas de congé de paternité	Pas de congé de paternité

En cas d'accouchement prématuré, la durée totale du congé maternité n'est pas réduite : le congé prénatal qui n'a pas été pris est reporté à la date de fin du congé postnatal.

3. Rôle primordial de la présence parentale

Dans le service de néonatalogie, le personnel soignant encourage, le plus tôt possible, le rôle actif des parents auprès de leur enfant, en les faisant participer aux soins. Réduisant le stress et l'angoisse ressentis par les parents, cette méthode renforce, par leur présence et les échanges bénéfiques, le processus de rapprochement parents-enfant. La méthode colombienne de "cuvage kangourou" basée sur l'image de la poche marsupiale, tel un incubateur vivant, montre l'importance du contact "peau à peau". Brisant la distance matérielle créée par la couveuse, le "peau à peau" permet aux parents de prendre le prématuré dans les bras, favorisant un contact physique précoce, aux nombreux bénéfices :

- permettre l'éveil des sens du bébé,
- améliorer la respiration du nouveau-né dans la position semi-verticale,
- stimuler la production de lait chez la mère,
- établir un lien affectif, favoriser l'attachement réciproque et ainsi préparer le retour à domicile (9).

IV. Le retour à domicile

Au cours de cette quatrième partie, nous évoquons le moment du retour à la maison, vécu comme une "seconde naissance" mêlée de joie et d'anxiété, où le pharmacien officinal sait se mettre à l'écoute des parents. Il tente alors de les entourer de conseils rassurants, pour accueillir sereinement le bébé et l'alimenter selon les protocoles recommandés. Dans un souci de prévention, il insiste sur l'importance de la vaccination du nouveau-né et de son entourage, ainsi que d'un suivi régulier, auprès des services concernés, pour la surveillance du développement de l'enfant.

A. Préparer la sortie du prématuré

Lorsque le prématuré a atteint un poids suffisant et que son autonomie respiratoire et alimentaire est acquise, la décision du retour à domicile est enfin envisagée. Ces derniers jours d'hospitalisation, tant attendus, représentent néanmoins une nouvelle épreuve pour les parents : "l'angoisse de devoir faire face, seuls, sans l'aide de l'équipe médicale" (1). En cas de doute ou d'interrogation, ils ont alors la possibilité de contacter le service de néonatalogie, le centre de Protection Maternelle Infantile (PMI) proche du domicile et de demander conseil au pédiatre de leur choix.

Afin de faciliter l'adaptation du bébé, il est nécessaire de préparer son nouvel environnement, selon les recommandations suivantes :

- une chambre calme, peu éclairée, régulièrement aérée, maintenue à une température de 19 °C,
- un couchage du bébé sur le dos, sans coussin ni couverture autour de lui,
- l'absence de tabagisme passif, en raison de sa fragilité respiratoire,
- le respect d'une hygiène rigoureuse, notamment le lavage des mains,
- un moyen de garde adapté, si la mère doit reprendre son activité professionnelle, en évitant la crèche collective et ses risques de contamination multiples.

Les parents doivent également apprendre à observer les réactions et les comportements du prématuré pour tenir compte de ses besoins spécifiques.

Le "peau à peau", moment important de contact et de bien-être entre le bébé et ses parents, reste à privilégier pour réconforter le nourrisson et l'aider à s'endormir (40).

B. L'alimentation à la sortie

1. L'allaitement maternel

Selon les recommandations de l'OMS, il faut encourager "l'allaitement maternel exclusif pendant les 6 premiers mois de vie et même la poursuite de l'allaitement jusqu'à l'âge de 2 ans, voire au-delà en fonction du souhait de la mère". Le lait maternel n'étant plus enrichi en protéines et en calories comme il l'était pendant l'hospitalisation, il est conseillé de donner des apports plus importants en volume, à savoir 200 ml/kg/j, pour éviter toute carence. Si l'allaitement paraît insuffisant pour maintenir une croissance satisfaisante, l'utilisation de "préparations pour nouveau-nés de faible poids de naissance" est possible, en complément des tétées au sein, jusqu'au terme de 40 SA (42). La supplémentation en vitamines A, D, E, C, K et en fer doit être maintenue.

2. Les laits artificiels

En l'absence d'allaitement maternel, l'utilisation d'une formule pour nourrisson type lait "premier âge" est envisagée pendant les 4 à 6 premiers mois, si l'enfant ne présente pas de retard de croissance. En cas de restriction de croissance significative, l'utilisation d'une formule pour prématurés, permettant un apport suffisant en protéines, minéraux et une supplémentation en acides gras polyinsaturés, est préconisée jusqu'au terme théorique. Quelle que soit la formule choisie, il reste nécessaire de compléter l'alimentation en vitamines liposolubles et en fer (47).

Au domicile, la préparation et la conservation des biberons de lait infantile doivent respecter des précautions d'hygiène rigoureuses (Tableau VIII).

Tableau VIII : Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons d'après l'ANSES (51).

Préparation	– Endroit propre sur un plan de travail préalablement nettoyé
Reconstitution	<u>Pour un lait en poudre :</u> – Il est possible d'utiliser l'eau du robinet si : • après ouverture du robinet, un temps d'écoulement de quelques secondes est respecté avant de recueillir l'eau, • seule l'eau froide est utilisée, • le robinet fait l'objet d'un entretien régulier : nettoyage et détartrage, • à proximité du point d'eau, le plan de travail et les accessoires font l'objet d'un entretien régulier avec des produits détergents, • l'eau n'a pas subi de filtration ou d'adoucissement. – A défaut, utiliser une eau embouteillée : eau minérale naturelle ou eau de source, adaptée aux nourrissons et enfants en bas âge. – Remplir le biberon avec N x 30 mL d'eau. Mettre N cuillères-mesure arasées de poudre de lait. S'assurer que la reconstitution écrite sur la boîte est bien 1 cuillère-mesure dans 30 mL d'eau et que la cuillère-mesure est bien celle correspondant à la boîte de lait. Le volume obtenu est supérieur ou égal à N x 30 mL. Par exemple : pour un biberon de 150 mL, mettre 150 mL d'eau (soit 5 x 30 mL d'eau). Ajouter 5 cuillères-mesure de poudre de lait. Le volume obtenu est d'environ 165 mL en fonction du lait utilisé. – La boîte de lait doit être soigneusement refermée après chaque usage. <u>Pour un lait liquide :</u> – Remplir le biberon de la quantité de lait désirée.
Consommation du biberon	– Le biberon ne doit être sorti du réfrigérateur qu'immédiatement avant son utilisation. Tout biberon sorti du réfrigérateur doit être utilisé dans un délai d'1 h. – Il n'est pas indispensable de réchauffer la préparation lactée qui peut être consommée par le nourrisson à température ambiante. – Le réchauffement éventuel du biberon doit être effectué soit au bain-marie, soit au chauffe-biberon, en aucun cas en le laissant à température ambiante, en raison du risque de développement microbien. En cas d'utilisation d'un chauffe-biberons à eau ou à sec, suivre les indications du fabricant. L'utilisation du four à micro-ondes est proscrite. – Il est essentiel d'agiter le biberon pour homogénéiser la température du lait et de vérifier cette dernière en mettant quelques gouttes sur la face interne de l'avant-bras de la personne qui alimente l'enfant avant de proposer le biberon à l'enfant. – Tout biberon non terminé dans un délai de 60 min qui suit le début de sa consommation par l'enfant doit être jeté. Lorsque le biberon a été réchauffé, ce délai est réduit à 30 min.
Nettoyage	– Après utilisation, vider le biberon, rincer au robinet à l'eau froide et laver en lave-vaisselle en utilisant un cycle spécifique complet. – En l'absence de lave-vaisselle, immerger le biberon, les bagues, tétines et capuchons dans de l'eau chaude additionnée de liquide-vaisselle, nettoyer avec un goupillon et rincer. – La conservation du biberon doit se faire dans un réfrigérateur propre, qui doit être lavé au moins une fois par mois avec de l'eau savonneuse, rincé à l'eau puis à l'eau javellisée.

C. Les vaccinations

1. L'importance de la prévention vaccinale

Le prématuré est particulièrement vulnérable aux infections, car son système immunitaire est encore immature et il ne bénéficie que partiellement de la protection des immunoglobulines G maternelles, qui ne passent la barrière fœto-placentaire qu'au 3^{ème} trimestre de grossesse. De plus, les hospitalisations prolongées, les techniques de réanimation respiratoire, le développement d'une dysplasie broncho-pulmonaire constituent des facteurs de risque pour le développement de pathologies bactériennes ou virales. Ainsi, plus de 20 % des prématurés nés à moins de 33 SA sont hospitalisés à nouveau, au décours de la première année, majoritairement pour des infections respiratoires pouvant être prévenues par la vaccination.

Selon une étude française, les prématurés restent encore insuffisamment et trop tardivement vaccinés ; seulement 28 % des enfants prématurés ont été soumis aux recommandations pour les valences Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite inactivé-Coqueluche acellulaire-*Haemophilus Influenzae* b (DTPCoqHib), Rougeole-Oreillons-Rubéole (ROR) et Hépatite B à l'âge de 2 ans (61). Le pharmacien se doit donc de sensibiliser les parents de ces bébés sur le caractère indispensable de la vaccination, qui assure une protection équivalente à celle obtenue chez les nourrissons nés à terme.

2. Le calendrier vaccinal adapté au prématuré

Pour tous les enfants prématurés, il est recommandé d'appliquer le même schéma vaccinal que pour les enfants nés à terme, à l'exception du vaccin anti-pneumocoque nécessitant une injection supplémentaire. Le protocole de vaccination doit donc débuter à 2 mois d'âge chronologique, soit après 60 j de vie.

En pratique, la vaccination des prématurés requiert certaines précautions particulières :

- **Une surveillance adaptée**

La vaccination est envisagée uniquement après stabilisation médicale, hémodynamique et respiratoire, et en l'absence de signe d'infection ou d'inflammation. Le prématuré est exposé à un risque spécifique d'événements cardio-respiratoires : apnée, bradycardie ou

désaturation, survenant pendant les 48 h suivant la première vaccination. Les facteurs de risque le plus souvent incriminés sont : l'âge gestationnel inférieur à 33 SA, un poids de naissance inférieur à 1500 g, des antécédents d'apnée, d'oxygénodépendance ou de bronchodysplasie pendant la période postnatale.

Ainsi, il est donc recommandé, chez le grand prématuré, d'administrer la première injection avant sa sortie de l'hôpital ou, le cas échéant, de l'hospitaliser à nouveau, sous surveillance cardio-respiratoire pendant 48 h. En l'absence d'effet indésirable, les autres vaccins sont ensuite réalisés en ambulatoire, sans précaution particulière. En cas de mauvaise tolérance des premiers vaccins, une surveillance similaire est mise en place lors des vaccinations suivantes, en raison d'un risque de récurrence évalué autour de 20 % (62).

- **Une éventuelle adaptation des protocoles pour les valences vaccinales suivantes** (Tableau IX) :

- **DTPCoqHib ± Hépatite B**

Depuis 2013, dans un objectif de simplification avec une même efficacité, le nouveau calendrier vaccinal prévoit uniquement 2 injections de DTPCoqHib à 2 et 4 mois, en supprimant celle à l'âge de 3 mois. Aucune précision concernant la vaccination des prématurés n'étant mentionnée, il subsiste une interrogation quant aux conséquences de ce nouveau protocole pour cette population fragile. La réduction du nombre de doses risquant d'entraîner une insuffisance de la protection à court terme et une moins bonne réponse immunitaire après le rappel à 11 mois, le Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique (GPIP) préconise le maintien d'une primo-vaccination avec 3 doses, à l'âge réel de 2, 3 et 4 mois, pour les prématurés nés à moins de 33 SA (61).

- **Pneumocoque**

Le schéma vaccinal du prématuré comprend une primo-vaccination, constituée de trois doses de vaccin anti-pneumococcique conjugué à 13 valences (PREVENAR® 13) à 2, 3 et 4 mois d'âge réel, alors que les nourrissons nés à terme ne bénéficient généralement que de 2 doses, administrées à 2 et 4 mois. La primo-vaccination est toujours suivie d'un rappel entre 12 et 15 mois.

- **ROR**

Malgré les risques liés à la disparition rapide des anticorps maternels protégeant contre la rougeole, il est pourtant recommandé d'attendre 12 mois avant de vacciner, pour une meilleure immunogénicité de cette première dose de ROR.

– **Méningocoque C**

Le vaccin conjugué contre le méningocoque C est proposé à 12 mois, comme pour les enfants nés à terme (63).

– **BCG**

Le BCG est effectué aux enfants nés prématurément, avant leur retour à domicile et selon les mêmes indications que pour les enfants nés à terme.

– **Rotavirus**

En raison de son effet bénéfique sur la prévention des gastroentérites, le vaccin contre les rotavirus est proposé dès six semaines d'âge chronologique pour les prématurés.

– **Grippe**

La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée pour les prématurés atteints de dysplasie broncho-pulmonaire, à partir de l'âge de 6 mois puis chaque année en automne, au moins pendant les deux premières années. La vaccination comporte la première année deux injections d'une demi-dose de vaccin, espacées d'un mois, puis, l'année suivante, une seule demi-dose (63).

Tableau IX : Calendrier vaccinal des grands prématurés nés avant 33 SA (61).

Age réel en mois	Vaccins
2	DTPCoqHib ± VHB PREVENAR® 13 Rotavirus BCG si risque de tuberculose
3	DTPCoqHib ± VHB PREVENAR® 13 Rotavirus
4	DTPCoqHib ± VHB PREVENAR® 13
6	Grippe
7	Grippe
11	DTPCoqHib ± VHB PREVENAR® 13
12	ROR Méningocoque C
16	ROR

En complément des vaccinations citées, l'injection d'**immunoglobulines spécifiques anti-virus respiratoire syncytial** (palivizumab, SYNAGIS®) est indiquée pour la prévention des infections respiratoires basses graves dues à ce virus. Elle fait l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie pour :

- "les enfants âgés de moins de 6 mois au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 SA et à risque particulier du fait de séquelles respiratoires dues à la prématurité, notamment une dysplasie broncho-pulmonaire,
- les enfants âgés de moins de 2 ans au début de la période épidémique, nés à un terme inférieur ou égal à 32 SA et ayant une dysplasie broncho-pulmonaire traitée au cours des 6 mois précédents" (64).

Réservée aux pédiatres hospitaliers qui suivent les enfants concernés, la prescription se fait selon une posologie de 15 mg/kg, administrée avant le début de l'épidémie et chaque mois pendant toute la durée de la période à risque.

3. La vaccination de l'entourage

Le pharmacien incite également à vérifier et, si besoin, à compléter les vaccinations de l'entourage professionnel et familial, assurant les soins et la garde du prématuré. Ainsi, la vaccination contre la grippe est recommandée, pendant les 2 premières années, pour les personnes en contact avec un nourrisson prématuré de moins de 6 mois, présentant notamment une pathologie respiratoire. En raison du risque important de complications dues à la coqueluche chez les nouveau-nés, un rappel est réalisé auprès des membres de la famille, dont la dernière injection date de plus de 5 ans (63).

D. Le devenir et le suivi à long terme des enfants prématurés

"L'amélioration constante de la survie des enfants prématurés rend nécessaire l'évaluation de leur devenir neuro-comportemental à long terme" (65). Aussi, dans 9 régions françaises, une enquête prospective, l'étude EPIPAGE, a été mise en place par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), pour suivre le développement de tous enfants

nés entre 22 et 32 SA en 1997. Les résultats révèlent une majoration significative des risques suivants :

- **déficience motrice** appelée "paralysie cérébrale", dont l'infirmité motrice cérébrale, l'infirmité motrice d'origine cérébrale et le polyhandicap. On note une corrélation entre ces séquelles et les anomalies cérébrales visibles par échographique pendant la période néonatale (notamment les hémorragies intraventriculaires de grade III et IV). À l'âge de 5 ans, 9 % des grands prématurés présentent une paralysie cérébrale et, 19 % d'entre eux sont dans l'incapacité de marcher,
- **séquelles intellectuelles** définies par un QI inférieur à 70, **neurologiques mineures et cognitives** : détectées plus tardivement, après l'âge de 2 ans, notamment par des troubles du langage. Ainsi, 41 % des grands prématurés sont atteints de troubles neurologiques légers,
- **troubles comportementaux et psychologiques** : dépression, anxiété, syndrome déficitaire d'attention avec hyperactivité, 2 fois plus fréquents que chez les enfants nés à terme,
- **déficiences sensorielles : auditive et visuelle**
Les grands prématurés présentent un risque de déficience sensorielle évalué à 11 %.

Ainsi, 40 % des grands prématurés sont atteints d'un trouble moteur, d'un retard intellectuel ou d'une déficience sensorielle, contre seulement 12 % des enfants nés à terme. À 8 ans, tous les enfants suivis sont scolarisés, dont 95 % en classe ordinaire mais 18 % d'entre eux ont redoublé au moins une classe. Ils sont 32 % à l'âge de 5 ans et 50 % à 8 ans à bénéficier de soins spécifiques, essentiellement une prise en charge orthophonique et psychologique (65).

Il apparaît donc indispensable que les enfants prématurés bénéficient d'un suivi spécialisé et prolongé, afin de prévenir et de repérer précocement ces troubles éventuels. Ainsi, des structures spécifiques dont les Centres d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMPS) mènent, auprès des enfants jusqu'à 6 ans, des actions de dépistage des déficits et des handicaps. Depuis 2008, au sein du Réseau Périnatal Lorrain, est institué un "réseau de professionnels organisé pour suivre, accompagner et prendre en charge les enfants nés prématurés, de faible poids de naissance ou fragiles" : le Réseau d'Accompagnement des FAMILLES En Lorraine (RAFAEL). Depuis la sortie de l'enfant jusqu'à ses 8 ans et selon un calendrier préétabli, 6 à 10 consultations, avec des médecins formés, sont destinées à surveiller les étapes progressives de son développement : motricité, communication, langage, comportement, vue, audition. Une aide psychologique et sociale peut également être proposée aux familles le souhaitant (29).

Conclusion

L'académicien Jean d'Ormesson souligne que "le monde occidental vénère le progrès" : ainsi, emportée par le courant des avancées de la science qui a balayé la fin du XX^{ème} siècle, cette nouvelle discipline de la néonatalogie a d'emblée sauvé par milliers des bébés mis en danger par une naissance précipitée. Les résultats incontestables des 50 dernières années sont-ils le préambule des 50 prochaines ? L'homme sera-t-il tenté demain, tel un demiurge tout puissant, de repousser toujours plus loin les limites imposées par la nature ?

Mais la volonté de faire vivre des enfants, nés de plus en plus tôt, se heurte à de douloureuses questions éthiques, auxquelles sont confrontés médecins et parents ; ce sujet d'actualité au fort retentissement médiatique est d'ailleurs au cœur de réflexions scientifiques et philosophiques, pour le devenir d'une société aux nouvelles mœurs et exigences. Ainsi, l'objectif actuel de la recherche est de consacrer tous ses moyens à la prévention de ce problème de santé publique, avec la participation de l'ensemble des professionnels de santé, dont celle du pharmacien que nous avons évoquée tout au long de cette étude.

Pour respecter l'intégrité psychique du bébé dans cet univers médicalisé à l'extrême, l'attention est portée à une approche optimisée des soins et à la présence des parents, dont les gestes et les voix, reconnues parmi toutes, ont des vertus apaisantes.

De ces petits êtres si frêles, émane une dualité saisissante, entre "extrême fragilité et incroyable force de vie" (1), illustrée par le parcours de Victor Hugo, symbole de la puissance créatrice et de la longévité, né "à peine plus long qu'un couteau" :

"Un enfant sans couleur, sans regard et sans voix, [...]

Abandonné de tous, excepté de sa mère, [...]

Cet enfant que la vie effaçait de son livre,

Et qui n'avait pas même un lendemain à vivre" (66).

De sa mère, animée d'une volonté et d'un Amour infinis, il reçoit alors un second souffle de vie, telle une renaissance évoquée magistralement ci-après :

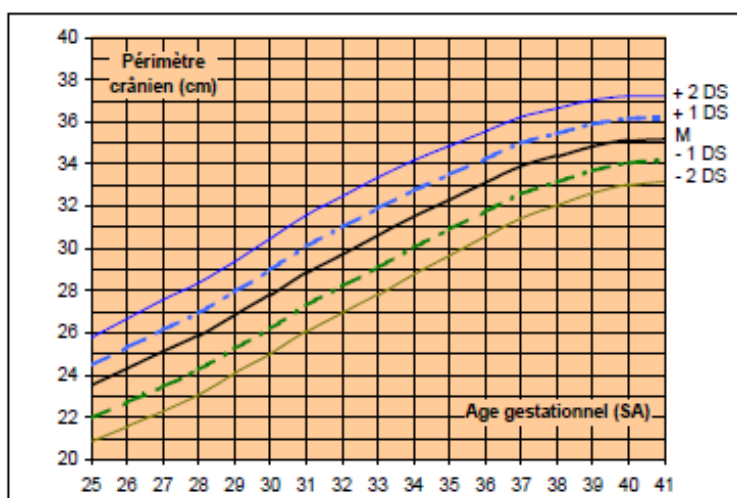
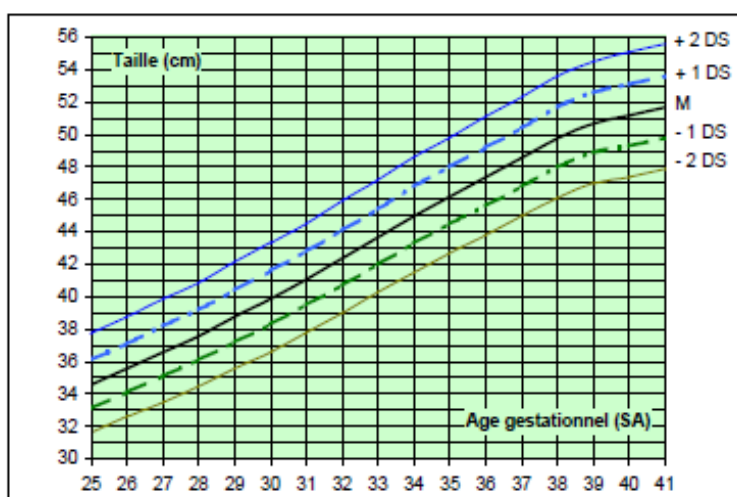
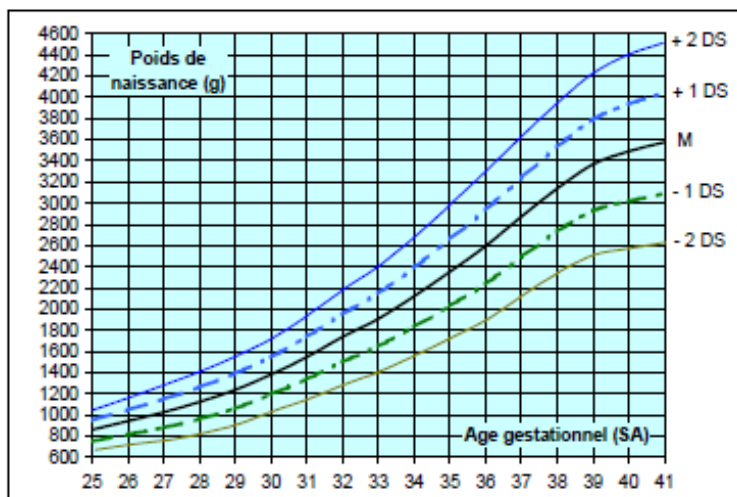
"Quel lait pur, que de soins, que de vœux, que d'amour,

Prodigués pour ma vie en naissant condamnée,

M'ont fait deux fois l'enfant de ma mère obstinée" (66).

Annexes

Annexe I : Courbes du poids de naissance, de la taille et du périmètre crânien en fonction de l'âge gestationnel (35).



Annexe II : Aperçu d'une journée ordinaire pour un bébé en service de réanimation (38).

- "7h00 : radiographie du thorax
- 7h30 : prélèvements sanguins pour la mesure des gaz du sang
- 8h00 : premier gavage
- 8h15 : change
- 8h25 : aspiration trachéale et pharyngée
- 9h30 : toilette dans la couveuse suivie d'une aspiration trachéale
- 10h30 : aspiration trachéale et pharyngée
- 10h45 : change, changement de positionnement et visite médicale
- 11h00 : deuxième gavage
- 11h30 : échographie transfontanellaire dans le service
- 11h45 : kinésithérapie respiratoire
- 12h00 : aspiration trachéale et pharyngée et mesure de la glycémie
- 13h00 : soins, changement de position et nettoyage du lit
- 13h30 : aspiration trachéale et pharyngée
- 14h00 : début des visites des parents
- 14h30 : aspiration trachéale et pharyngée et gavage
- 14h45 : séance de "peau à peau" avec la maman
- 15h30 : réinstallation dans le lit après le "peau à peau"
- 15h45 : kinésithérapie respiratoire et aspiration trachéale
- 17h00 : bilan sanguin de contrôle et gavage
- 18h30 : change
- 18h45 : aspiration trachéale et pharyngée
- 19h00 : visite des médecins de garde
- 21h00 : gavage et changement de position
- 22h30 : bilan sanguin
- 0h00 : gavage et mesure de la glycémie
- 1h30 : aspiration trachéale et pharyngée
- 3h00 : aspiration trachéale et pharyngée et gavage
- 5h30 : aspiration trachéale et pharyngée et gavage"

Bibliographie

1. Druon C., *A l'écoute du bébé prématuré*, Flammarion, 2009, 198p.
2. Jacob F., *La logique du vivant : une histoire de l'hérédité*, Gallimard, 1973, 354p.
3. Dalla Piazza S., Lamotte P.J., *Naître trop tôt*, De Boeck, 2009, 100p.
4. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, *Recommandations pour la pratique clinique grossesse prolongée et terme dépassé*, [En ligne], 2011, [Citation : 04 09 2014], http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_gr_prolongee_2011.pdf.
5. Organisation Mondiale de la Santé, *Arrivés trop tôt : rapport des efforts mondiaux portant sur les naissances prématurées*, [En ligne], 2012, [Citation : 04 09 2014], http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/fr/.
6. Tomasella A., *Oralité et prématurité : études du comportement alimentaire et autres facteurs influençant le développement du langage de la naissance à 24 mois*, Mémoire pour l'obtention du certificat de capacité d'orthophoniste, Université Bordeaux 2, 2010, 161p.
7. Vollenweider N., Nicastro N., *Rapport d'immersion en communauté Je suis né trop tôt : angoisse pour mes parents*, [En ligne], 2004, [Citation : 04 09 2014], http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module4/immersion/archives/2003_2004/travaux/04_r_prematurite.pdf.
8. Larcan A., Floquet J., Labrude P., Legras B., *Le patrimoine artistique et historique hospitalo-universitaire de Nancy*, Gérard Louis, 2012, 248p.
9. Charpak N., *La méthode kangourou : comment les mères des enfants prématurés se substituent aux couveuses*, E.S.F., 1996, 110p.
10. Thirion M., *Les compétences du nouveau-né*, Albin Michel, 1994, 315p.
11. Hascoët J.-M., *Académie de médecine Nancy Des enfants sauvés par milliers : les 50 ans de la néonatalogie*, [En ligne], 2012, [Citation : 04 09 2014], http://www.canal-u.tv/video/canal_u_medecine/academie_de_medecine_nancy_2012_des_enfants_sauves_par_milliers_les_50_ans_de_la_neonatalogie.9689.
12. Stern L., Vert P., *Médecine néonatale*, Masson, 1985, 1219p.
13. Blondel B., Kermarrec M., *Enquête nationale périnatale 2010 Les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003*, [En ligne], 2011, [Citation : 10 09 2014], <http://www.sante.gouv.fr/enquete-nationale-perinatale-2010.html>.

14. Organisation Mondiale de la Santé. *Nouveau rapport mondial: rapport des efforts mondiaux portant sur les naissances prématurées*, [En ligne], 2010, [Citation : 10 09 2014] http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/fr/index4.html.
15. Moriettea G., Rameixb S., Azriac E., *Naissances très prématurées : dilemmes et propositions de prise en charge*, Elsevier Masson, 2009, pp518-539.
16. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, *Recommandations pour la pratique clinique La menace d'accouchement prématuré à membranes intactes*, [En ligne], 2002, [Citation : 15 09 2014], http://www.cngof.asso.fr/D_PAGES/PURPC_10.HTM.
17. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale, *Assistance médicale à la procréation*, [En ligne], 2013, [Citation : 15 09 2014], <http://www.inserm.fr/thematiques/biologie-cellulaire-developpement-et-evolution/dossiers-d-information/assistance-medicales-la-procreation>.
18. Gold F., *Les Journées de Techniques Avancées Conséquences pédiatriques du recours à l'Assistance Médicale à la Procréation*, [En ligne], 2006, [Citation : 15 09 2014], http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1151.
19. Thilly N., *Cours de santé publique*, Faculté de pharmacie Nancy, 2011
20. Collège français des pharmaciens conseillers et maîtres de stage, *Guide de stage de pratique professionnelle en officine*, 21ème édition, 2014, 464 p.
21. Haute Autorité de Santé, *Recommandations professionnelles Comment mieux informer les femmes enceintes?*, [En ligne], 2005, [Citation : 15 09 2014], http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_240701/fr/comment-mieux-informer-les-femmes-enceintes-des-recommandations-pour-les-professionnels-de-sante.
22. Chenel N., *Préparer une grossesse*, Le moniteur des pharmacies cahier formation, 27 03 2010, volume 90, cahier II du n° 2824.
23. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, *Université Médicale Virtuelle francophone Support de cours Item 17 : Principales complications de la grossesse Menace d'Accouchement Prématuré et prématurité*, [En ligne], 2010-2011, [Citation : 15 09 2014], http://umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item17_6/site/html/evaluations.pdf.
24. Agence Nationale de Sécurité du Médicament, *Béta-2 mimétiques d'action courte : restriction de l'utilisation de ces médicaments en obstétrique Point d'information*, [En ligne] 03 12 2013, [Citation : 15 09 2014], <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Les-beta-2-mimetiques-d-action-courte-dans-les-indications-obstetricales-importantes-restrictions-d-utilisation-Lettre-aux-professionnels-de-sante>.

25. Carbonne B., Tsatsaris V., *Menace d'accouchement prématuré : quels tocolytiques utiliser ?*, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 11 2002, Volume 31, n° sup 7, pp. 96-104.
26. Lett F., *L'impact de la diminution des durées d'hospitalisation pour menace d'accouchement prématuré Étude à la Maternité Régionale de Nancy*, Mémoire école de sage-femme, Université Henri Poincaré Nancy, 2012, 85p.
27. Magny J.-F., Rigourd V., Kieffer F., Voyer M., *Corticothérapie périnatale : modalités, efficacité, conséquences*, Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, 01 2001, Volume 30, n° sup 1, pp. 36-46.
28. Réseau périnatal lorrain, *Recommandations régionales Maturation foetale par corticothérapie anténatale*, [En ligne], 07 2010, [Citation : 15 09 2014], <http://www.reseautperinatalloirain.org/>.
29. Duflot-Bilbault C. *Expérience de suivi des nouveau-nés à risque de handicap en Lorraine : évaluation à 2 ans de la création du réseau RAFAEL*, Thèse docteur en médecine, Université Henri Poincaré Nancy, 2011, 132 p.
30. Haute Autorité de Santé, *Réseaux de santé une démarche d'amélioration de la qualité*, [En ligne], 06 2006, [Citation : 15 09 2014], http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-08/reseaux_de_sante.pdf.
31. Réseau périnatal lorrain, *Dépliant présentation du réseau*, [En ligne], 2012, [Citation : 15 09 2014], <http://www.reseautperinatalloirain.org/>.
32. Réseau périnatal lorrain, *Recommandation Transfert materno-foetal version 2*, [En ligne], 07 2010, [Citation : 15 09 2014], <http://www.reseautperinatalloirain.org/>.
33. Haute Autorité de Santé, *Transfert in utero : organisation et information des femmes enceintes*, [En ligne], 11 2012, [Citation : 15 09 2014], http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1339442/fr/femmes-enceintes-ayant-une-complication-au-cours-de-leur-grossesse-transferts-en-urgence-entre-les-etablissements-de-sante?xtmc=&xtcr=1.
34. Réseau périnatal lorrain, *Recommandation Transfert néonatal version 2*, [En ligne], 07 2010, [Citation : 15 09 2014], <http://www.reseautperinatalloirain.org/>.
35. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, *Université Médicale Virtuelle francophone Support de cours Item 23 évaluation et soins du nouveau-né à terme*, [En ligne], 2010-2011, [Citation : 15 09 2014], <http://umvf.univ-nantes.fr/gynecologie-et-obstetrique/enseignement/item23/site/html/cours.pdf>.
36. Picaud J.C., Cavalier A., *Manuel pratique des soins aux nouveau-nés en maternité*, Sauramps médical, 2008, 395 p.

37. Semaines grossesse, [En ligne], [Citation : 01 10 2014], <http://www.semainesgrossesse.com/frequentes-complications-dun-bebe-premature.html>.
38. Golse B., Gosme-Séguret S., Mokhtari M., *Bébés en réanimation : naître et renaître*, Odile Jacob, 2001, 224 p.
39. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, *Soins de développement en néonatalogie Guide pratique à l'attention des soignants*, Dräger Medical, 26 p.
40. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, *Guide à l'usage des parents Comprendre et mieux connaître le bébé prématuré*, [En ligne], 2014, [Citation : 15 09 2014], http://sdp.perinat-france.org/GEN_LR_SDI/documents/nidcap_chu_mpl_parents.pdf.
41. Le Gallic M., *Les douleurs induites chez le nouveau-né prématuré*, Projet professionnel diplôme d'état de puéricultrice, Ecole de puériculture de Saint Denis La Réunion, 2010, 83 p.
42. Journées de Techniques Avancées, *Alimentation du prématuré à la sortie du service de néonatalogie*, [En ligne], 2005, [Citation : 20 09 2014], http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1025.
43. Bouchoud Bertholet L., *Standardisation et stabilité des nutriments parentéraux pour la néonatalogie*, Diplôme d'Etudes Supérieures Spécialisées en Pharmacie Hospitalière, Université de Genève, 2008, 167 p.
44. Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier, *Alimentation parentérale chez le nouveau-né*, 2007, 20 p.
45. Colombier A.-S., *Sécurisation du circuit des préparations de nutrition parentérale pédiatrique "à la carte" au CHU de Rouen : analyse pharmaceutique sécurisée, contrôle physicochimique*, thèse de docteur en pharmacie, UFR de médecine et de pharmacie de Rouen, 2012, 126 p.
46. Putet G., *Alimentation parentérale en néonatalogie, indications, techniques, complications*, [En ligne], 2014, [Citation : 20 09 2014], <http://pro.gyneweb.fr/portail/sources/congres/jta/98/ped/alim-parent.html>.
47. Réseau perinat sud, *Protocole pédiatrique Nutrition entérale des nouveau-nés prématurés*, [En ligne], 03 2013, [Citation : 20 09 2014], <http://www.autourdelenfant.org/articles/Allaitement-Maternel/fichiers/nutrition-enterale-pdfnutrition-enterale-pdf>.
48. Mucignat V., Ducrocq S., Lebas F., Gold F., *Les Journées de techniques avancées Prise en charge ambulatoire secondaire de l'entérococolite ulcéro-nécrosante*, [En ligne], 2004, [Citation : 20 09 2014], http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=899.
49. Ministère du travail, de l'emploi et de la santé, *Instruction DGOS/R3 no 2010-459 du 27 décembre 2010 relative à l'autorisation et à l'organisation des lactariums*.

50. Roumégoux C., *Amélioration de la politique d'épargne transfusionnelle chez les prématurés : évaluation des pratiques transfusionnelles tardives à la maternité universitaire de nancy et élaboration d'un protocole détaillé guidant la transfusion chez le grand prématuré*, thèse docteur en médecine, Université Henri Poincaré Nancy, 2005, 115 p.
51. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments, *Recommandations d'hygiène pour la préparation et la conservation des biberons*, 2005, 116 p .
52. Association des lactariums de France, [En ligne], 2014, [Citation : 20 09 2014], http://sdp.perinat-france.org/ADLF/lactariums_adlf.php.
53. Legifrance, *Décision du 3 décembre 2007 définissant les règles de bonnes pratiques prévues à l'alinéa 3 de l'article L. 2323-1 du code de la santé publique*, [En ligne], 2008, [Citation : 20 09 2014], <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000017790548> .
54. Leroux V., Fontan J.E., Oury J.F., *Conticothérapie anténatale : prévention de la maladie des membranes hyalines et des complication de la prématurité*, Dossier du Centre National Hospitalier d'Information sur le Médicament, 1999, Volume XX, n°3.
55. Centre National de la Recherche Scienfique de Strasbourg, *Quelques exemples de recherches poursuivies au CEPA*, [En ligne], 2014, [Citation : 25 09 2014], http://www2.cnrs.fr/sites/communique/fichier/02dp_strasbourg_exemples_de_recherche.pdf.
56. Haute Autorité de Santé, *Avis de la commission de la transparence Pedea*, [En ligne], 2005 ,[Citation : 25 09 2014], http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_400274/fr/pedea-5-mg/ml-solution-injectable-boite-de-4-ampoules-de-2-ml.
57. Brethenoux A., Relave E., *L'enfant de 3 ans né grand prématuré : dépistage et bilan psychomoteur dans le cadre du réseau de soins P'titMip*, Mémoire diplôme d'état de psychomotricien, Université Toulouse III, 2010, 101 p.
58. Jellimann J.-M., *Les septicémies nosocomiales en néonatalogie : influence de l'antibiothérapie et vers un bon usage des antibiotiques*, thèse docteur en médecine, Université Henri Poincaré Nancy, 2002, 253 p.
59. Bui Quoc E., Roche O., Hakiki S., *Prise en charge de la rétinopathie du prématuré en service spécialisé*, Journal français d'ophtalmologie, 2004, Volume 27, n° 8, pp.883-889.
60. Diependaele J.F., Fily A, *Prise en charge de l'enfant 51ème congrès national d'anesthésie et de réanimation*, Elsevier masson, 2009, 17 p.
61. Gaudelus J. et al., *Le nouveau calendrier vaccinal est-il adapté à l'ancien prématuré* , Archives de pédiatrie, 09 2014, Volume 21, n° 9, pp. 1062-1070.

62. Gérard M., *Vaccination des enfants nés grands prématurés à la maternité régionale universitaire de Nancy : étude observationnelle prospective sur 18 mois*, thèse docteur en médecine, Université de Lorraine, 2013, 79 p.
63. Vié Le sage F., Guérin N., *Les Journées de techniques avancées Vaccins et prématurité*, [En ligne], 2010, [Citation : 25 09 2014], http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=1391.
64. Haute Autorité de Santé, *Avis de la commission de transparence Synagis*, [En ligne], 2007, [Citation : 30 09 2014], http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_627637/en/synagis.
65. Ancel P.-Y., Bréart G., Kaminski M., Larroque B., *Bulletin épidémiologique hebdomadaire Résultats de l'étude Epipage Devenir à l'âge scolaire des enfants grands prématurés*, 04 05 2010, pp.16-17.
66. Hugo V., *Les feuilles d'automne : ce siècle avait deux ans*, 1831

Glossaire

aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales : catégorie d'aliments destinés à une alimentation particulière, qui sont spécialement traités ou formulés et destinés à répondre aux besoins nutritionnels des patients et qui ne peuvent être utilisés que sous contrôle médical. Ils sont destinés à constituer l'alimentation exclusive ou partielle des patients dont les capacités d'absorption, de digestion, d'assimilation, de métabolisation ou d'excrétion des aliments ordinaires ou de certains de leurs ingrédients ou métabolites sont diminuées, limitées ou perturbées, ou dont l'état de santé détermine d'autres besoins nutritionnels particuliers qui ne peuvent être satisfaits par une modification du régime alimentaire normal ou par un régime constitué d'aliments destinés à une alimentation particulière ou par une combinaison des deux.

don de lait anonyme : don de lait d'une mère à un autre enfant que le sien

don de lait personnalisé : don de lait d'une mère à son propre enfant

hématome rétro-placentaire : décollement prématuré d'un placenta normalement inséré, se traduisant par une douleur abdominale intense en coup de poignard, une hypertonie utérine et des métrorragies peu abondantes

lait de femme : lait provenant d'une donneuse autre que la mère

ocytocine : hormone polypeptidique synthétisée par l'hypothalamus, sécrétée par la posthypophyse et dont la fonction est de stimuler la contraction du muscle utérin et de favoriser l'allaitement

pasteurisation : méthode de stérilisation par la chaleur discontinue permettant d'inhiber les micro-organismes dans un produit peu contaminé

placenta prævia hémorragique : placenta qui s'insère en partie ou en totalité sur le segment inférieur de l'utérus

retard de croissance intra-utérin : toute altération ou cassure de la courbe de croissance intra-utérine se traduisant par un fœtus de taille insuffisante pour l'âge gestationnel

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 09 décembre 2014

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Laure-Elia LOUIS Sujet : RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU PRÉMATURÉ : DE L'HÔPITAL À L'OFFICINE <u>Jury :</u> Président et Directeur : M. RIHN, Professeur des Universités Juges : Mme LEININGER-MULLER, Professeur des Universités M. BLOCK, Professeur des Universités M. TROCKLE, Maître de conférences Mme MARQUES-ANTHOINE, Pharmacien	Vu, Nancy, le 5-XI-14 Le Président du Jury et le Directeur de Thèse M. RIHN  Professeur B. RIHN Université de Lorraine
Vu et approuvé, Nancy, le 13.11.2014 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,  Francine PAULUS	Vu, Nancy, le Le Président de l'Université de Lorraine, Pour le Président, en par délégation Le Vice-Président  Martial DELIGNON Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 6994

N° d'identification : 6774

TITRE :

**RÔLE DU PHARMACIEN DANS LA PRISE EN CHARGE DU PRÉMATURÉ :
DE L'HÔPITAL À L'OFFICINE**

Thèse soutenue le 09 Décembre 2014

Par Laure-Elia LOUIS

RESUME :

La prématurité est un problème de société qui nous concerne tous : plus de 50 000 naissances chaque année en France et 15 millions dans le monde, chiffres en constante augmentation. La prise en charge médicale d'un grand prématuré nécessite une hospitalisation pendant plusieurs semaines, dans un service spécialisé de néonatalogie. En étroite synergie avec les équipes médicales, le pharmacien hospitalier, professionnel de santé conjuguant rigueur, formation scientifique à la pointe des avancées et humanité bienveillante, s'inscrit de façon justifiée au cœur de ce combat pour la vie.

De plus, le pharmacien d'officine, au contact de la population, formé à l'écoute empathique, et toujours soucieux des progrès thérapeutiques et des pratiques hospitalières en constante évolution, occupe un rôle privilégié de soutien, de conseil et de prévention auprès des parents. Tout au long de cette étude, sont soulignés les rôles scientifiques et humains du pharmacien, de l'hôpital à l'officine, tel un lien entre ces deux mondes unis par la même volonté de prodiguer les meilleurs soins à cet être né "aux portes de la vie".

MOTS CLES : PHARMACIEN, PRÉMATURÉ, NEONATALOGIE, CONSEIL, OFFICINE, PARENT

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<u>M. Bertrand RIHN</u>	Biochimie, Biologie moléculaire	Expérimentale ☐ Bibliographique ☒ Thème 6

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

2 – Hygiène/Environnement

3 – Médicament

4 – Alimentation – Nutrition

5 - Biologie

6 – Pratique professionnelle