



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S - MÉDECINE

Année : 2024 - 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Etude de la morbidité hospitalière associée à l'hypothermie précoce chez le nouveau-né prématuré

Présentée et soutenue publiquement le 7 mars 2025 à 18 heures

au Pôle Formation

par Floriane JANOT

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Laurent STORME

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre TOURNEUX

Monsieur le Docteur Kévin LE DUC

Madame le Docteur Marine GOUTNER

Directeur de thèse :

Madame le Professeur Marie-Laure CHARKALUK

AVERTISSEMENT

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

Liste des abréviations utilisées	4
I. Introduction	5
II. Matériel et méthode.....	9
1) Population.....	9
2) Facteur d'exposition.....	10
3) Morbidités étudiées	11
4) Plan d'analyse statistique	14
5) Considérations éthiques.....	16
III. Résultats	17
1) Caractéristiques de la population	17
2) Description des températures observées	18
3) Analyse des facteurs de risque d'hypothermie.....	19
4) Description des morbidités étudiées.....	22
5) Analyse bivariée du lien entre hypothermie et morbidités étudiées.....	24
6) Analyse multivariée du lien entre hypothermie et morbidités étudiées	28
IV. Discussion	31
1) A propos de l'incidence de l'hypothermie	31
2) A propos des facteurs de risque d'hypothermie précoce.....	34
3) A propos du lien entre hypothermie et morbidités néonatales	35
4) Limites et forces de l'étude	38
5) Perspectives.....	41
V. Conclusion.....	42
VI. Références	43

Liste des abréviations utilisées

- AIC : aikaike information criterion
- AG : âge gestationnel
- CAN : cure de corticothérapie anténatale
- CHU : centre hospitalier universitaire
- CPAP : continuous positive airway pressure
- ETF : échographie transfontanellaire
- GHICL : groupement hospitalier de l'institut catholique de Lille
- IC : intervalle de confiance
- IQR : intervalle inter quartile
- IRB : institutional review board
- OMS : organisation mondiale de la santé
- OR : odds ratio
- PN : poids de naissance
- SA : semaine d'aménorrhée
- SCRIP : stability of the cardiorespiratory system in premature infants score

I. Introduction

L'être humain est un mammifère endotherme, qui doit produire lui-même sa chaleur. Après avoir séjourné dans un environnement thermique relativement stable in utero, le nouveau-né est immédiatement exposé à un changement brutal d'environnement après l'accouchement. Pour chaque nouveau-né, la régulation thermique est une adaptation cruciale dont va dépendre sa survie ¹.

Le nouveau-né prématuré (né avant 37 SA) est particulièrement exposé au risque d'hypothermie (température corporelle < 36 °C) car ses caractéristiques physiques majorent les pertes de chaleur : grande surface corporelle, peau immature, faible épaisseur de tissu sous cutané, diminution de la thermogenèse, insuffisance de la vasoconstriction périphérique...². Les mécanismes des pertes de chaleur sont multiples par radiation, évaporation, conduction et convection. La période très proche de la naissance est celle où le « stress thermique » est maximal, et donc le risque d'hypothermie le plus important ².

En 1958, Silverman et al ³, a montré pour la première fois que maintenir une normothermie en contrôlant l'environnement de l'enfant pendant au moins les 5 premiers jours de vie, réduisait significativement la mortalité des enfants de petit poids de naissance.

En effet, les conséquences de l'hypothermie chez le prématuré sont maintenant bien connues et s'expliquent par l'augmentation du métabolisme de base et de la consommation en oxygène entraînant une hypoxie tissulaire et altérant les fonctions physiologiques de l'organisme ⁴.

La littérature souligne les liens entre l'hypothermie précoce et l'augmentation de la mortalité, ainsi que des principales morbidités néonatales majeures ^{3,5-11} telles que les hémorragies intra-ventriculaires, le sepsis tardif, la rétinopathie, l'entérocolite ulcéro-nécrosante et la dysplasie bronchopulmonaire. Par ailleurs, l'hypothermie est également associée à des altérations des fonctions physiologiques comme le sommeil ¹¹, une modification de la fréquence cardiaque ¹² et une augmentation des apnées du prématuré ¹³. Malgré l'ajustement sur de nombreux facteurs de confusion, et bien que des arguments physiopathologiques solides existent, il est cependant difficile d'affirmer la nature causale du lien observé.

Devant ces conclusions, depuis 10 ans, la lutte contre l'hypothermie fait partie des 10 mesures promues par l'OMS pour réduire la mortalité des prématurés ¹⁴. Les mesures préventives en salle de naissance sont donc bien décrites : température ambiante de la salle de naissance à 25-26°C, sac de polyéthylène, bonnet de coton, air humidifié et réchauffé pour la réanimation en incubateurs fermés et peau à peau précoce ¹⁵⁻²⁰. Des études récentes proposent encore des avancées. Une étude de 2017, conduite par Shafie et al ¹⁹ avec 80 enfants nés entre 24 et 34 SA, a montré que la moyenne de température après manœuvres de réanimation était plus élevée dans le groupe qui combinait sac de polyéthylène et bonnet de polyéthylène en comparaison du groupe qui associait sac de polyéthylène et bonnet de coton (36.0 contre 35.5°C, $p = 0.01$). Cependant, les données précises sur la fréquence réelle d'utilisation des bonnets en polyéthylène dans les salles de naissance restent limitées.

Malgré la disponibilité de ces mesures et leur mise en place, certes souvent partielle, certaines études récentes soulignent que la prévalence de l'hypothermie en néonatalogie reste élevée (35 à 60 %^{5,8,9,21}). Une étude menée au CHU d'Amiens par Dubos et al²¹ en 2018 - 2019, a mis en évidence que 53 % des enfants nés entre 23 + 0 et 31 + 6 SA présentaient une hypothermie, définie dans l'étude par une température $\leq 36^{\circ}\text{C}$ dans les premières 24 heures de vie.

De manière frappante, dans notre contexte français d'accès à des soins de haute technicité, l'étude déjà citée menée au CHU d'Amiens, a confirmé le lien entre hypothermie et mortalité, avec un hazard ratio jusqu'à 3,30 [1,42 ; 7,68] quand un seuil de 35°C était retenu²¹. Une étude américaine conduite par Laptook et al⁵ à partir d'un réseau de soins entre 2012 et 2013, chez des enfants nés entre 29 + 0 et 33 + 6 SA, retrouvait aussi une association significative entre la température à l'admission et le besoin d'un support ventilatoire à J28, les hémorragies intraventriculaires de haut grade et le sepsis précoce. Cependant, plusieurs éléments de la prise en charge décrivant le parcours de soins pour ces enfants n'avaient pas pu être étudiés étant donné le protocole utilisé pour l'étude.

L'hypothermie reste donc une problématique quotidienne pour les néonatalogistes. Les recommandations visant initialement les extrêmes prématurés, plus vulnérables, s'étendent de plus en plus aux prématurés modérés et tardifs²².

Les enfants nés modérément prématurés (32 – 33 + 6 SA) représentent la grande majorité des enfants prématurés, entre 80 % et 85 %²³. Leur mortalité est faible en France, mais ils expérimentent un fardeau de soins possiblement important : oxygénothérapie ou support ventilatoire, nutrition parentérale, nutrition entérale. Des complications sont possibles, notamment cérébrales ou infectieuses. Néanmoins, nous disposons de très peu de données décrivant l'incidence, les circonstances de survenue et les besoins de soins ultérieurs compliquant l'hypothermie précoce dans cette population.

Après avoir déterminé l'incidence de l'hypothermie et les facteurs associés à sa survenue, l'objectif principal de cette étude était la recherche de lien entre une hypothermie précoce (dans les premières 24 heures de vie) et la morbidité néonatale intrahospitalière chez les enfants prématurés nés entre 29 et 34 + 6 SA.

II. Matériel et méthode

1) Population

L'étude entreprise était une étude quantitative, monocentrique, rétrospective de type exposés-non exposés, au sein du service de néonatalogie de la maternité de Saint-Vincent de Paul (niveau 2B) à Lille.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Nouveau-né dont le terme se situait entre 29 + 0 et 34 + 6 SA (seuils d'admission en néonatalogie à l'hôpital Saint-Vincent de Paul)
- Né ou admis dans le service de néonatalogie de l'hôpital Saint-Vincent de Paul dans les 24 premières heures de vie
- Pendant la période du 1^{er} Janvier 2021 au 31 Décembre 2022.

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- Malformation ou pathologie congénitale pouvant altérer les morbidités décrites
- Opposition parentale initiale à l'utilisation des données recueillies.

Le nombre de sujets était limité par le nombre de patients pris en charge dans le service de néonatalogie de l'hôpital Saint-Vincent de Paul durant la période d'inclusion précédemment définie.

2) Facteur d'exposition

Le facteur d'exposition d'intérêt était l'hypothermie précoce, définie un nadir de température $\leq 36^{\circ}\text{C}$ mesuré entre l'admission en néonatalogie et les premières 24 heures de vie. L'OMS a défini la normothermie pour une température entre $36,5$ à $37,5^{\circ}\text{C}$ mais la plupart des études déjà citées ont trouvé des conséquences pour une température $\leq 36^{\circ}\text{C}$, justifiant ce seuil.

Les températures étaient mesurées par méthode axillaire par intervalle maximal de 4 heures durant les premières 24 heures de vie pour tous les enfants admis en néonatalogie. Dans l'intervalle, une partie de ces enfants bénéficiaient d'un contrôle de la température de leur incubateur par sonde thermique, mais les données recueillies par la sonde thermique n'étaient pas archivées.

La température minimale (appelée nadir) permettait de classer l'enfant dans le groupe hypotherme (nadir $\leq 36^{\circ}\text{C}$) ou le groupe contrôle (nadir $> 36^{\circ}\text{C}$).

3) **Morbidités étudiées**

Le critère de jugement principal était la morbidité néonatale (générale, croissance, digestive, respiratoire, métabolique, infectieuse, neurologique, hématologique). Les variables étaient recueillies jusqu'au transfert ou jusqu'à la sortie de notre service.

Elles ont été définies pour tous les nouveau-nés admis comme suit :

- Croissance : nadir de perte de poids initiale (en pourcentage du poids de naissance), âge réel de reprise du poids de naissance (en jours), prise pondérale quotidienne (en gramme, calculée par la différence entre les poids de sortie et d'admission, ramenée sur la durée totale de séjour).
- Morbidité respiratoire : administration de surfactant (oui ou non), âge gestationnel à l'arrêt du support ventilatoire défini par l'utilisation d'une CPAP ou d'une oxygénothérapie haut débit (en SA).
- Morbidité digestive : âge gestationnel à l'arrêt de la nutrition parentérale sur cathéter central (en SA), mode d'alimentation durant le séjour : allaitement maternel ou alimentation artificielle.
- Morbidité métabolique : ictère ayant nécessité la prescription de photothérapie (oui ou non), nadir de glycémie capillaire avant 2 jours de vie (exprimé en g/L).

Et définies pour la sous population d'enfants non transférés et suivis jusqu'au retour à domicile comme suit :

- Morbi-mortalité générale : transfert en réanimation néonatale (oui ou non), décès (oui ou non), durée de séjour totale (en jours), âge gestationnel de sortie (en SA).
- Morbidité respiratoire : âge gestationnel de la mise en air ambiant (en SA), âge gestationnel de l'arrêt du traitement par Caféine s'il était prescrit (en SA).
- Morbidité digestive : âge gestationnel à l'arrêt de la nutrition entérale sur sonde naso-gastrique (en SA), mode d'alimentation à la sortie (allaitement maternel ou non), suspicion de reflux gastro-œsophagien : utilisation de lait épaissi, prescription d'Esoméprazole ou de gel de Polysilane (oui ou non), troubles de transit : utilisation de suppositoires de glycérine (oui ou non).
- Morbidité diverse :
 - Neurologique : échographie transfontanellaire pathologique définie par une hémorragie intra ventriculaire ou une leucomalacie périventriculaire (oui ou non)
 - Infectieuse : suspicion d'infection secondaire (oui ou non)
 - Hématologique : transfusion (oui ou non).

Pour l'analyse des facteurs associés à l'hypothermie (objectif secondaire), les variables suivantes étaient collectées et étudiées :

- Age gestationnel de naissance (en SA)
- Poids de naissance (en grammes)
- Grossesse gémellaire (oui ou non)
- Sexe féminin (oui ou non)
- Cure de corticothérapie anténatale complète (oui ou non)
- Accouchement par césarienne (oui ou non)
- Score d'Apgar à 1, 5 et 10 minutes

4) Plan d'analyse statistique

Dans un premier temps, la fréquence de l'hypothermie était décrite avec son intervalle de confiance à 95 % et les facteurs associés à l'hypothermie étaient étudiés.

Dans chaque groupe, les données quantitatives étaient définies par leurs médianes (et intervalles interquartiles), tandis que les données qualitatives étaient exprimées avec leur fréquence et leur pourcentage.

Pour les variables qualitatives, les patients hypothermes étaient comparés aux patients du groupe contrôle par le test du Chi-2 ou le test exact de Fisher en cas d'effectifs insuffisants (selon la règle de Cochran). Pour les variables quantitatives, les groupes étaient comparés par le test t de Student si la distribution était normale ou le test de Mann-Whitney sinon.

Dans un deuxième temps, chacun des critères de jugement concernant les morbidités néonatales était comparé entre le groupe des enfants hypothermes et celui des enfants contrôles. Cette comparaison était faite d'abord de manière bivariée, puis de manière multivariée.

Dans l'analyse multivariée, les comparaisons se faisaient avec un modèle de régression logistique binaire pour les morbidités qualitatives et un modèle de régression linéaire multiple pour les morbidités quantitatives. Les conditions d'application des régressions ont été vérifiées graphiquement sur les résidus (normalité et homoscedasticité). Une transformation (Log ou « Ordered Quantile Normalization ») a été appliquée si ces conditions n'étaient pas vérifiées. Si seule la condition de normalité n'était pas vérifiée in fine, les coefficients et les IC obtenus par l'approche « bootstrap » étaient présentés.

Toutes les variables présentant un seuil de significativité de 20 % en analyse bivariée ont été incluses dans le modèle multivarié (nommé modèle complet). Nous avons jugé qu'il n'était pas pertinent de chercher à évaluer un modèle de régression pour les variables dépendantes qualitatives binaires lorsqu'elles présentaient un effectif $\leq 10\%$ de leur effectif total pour l'une de leurs deux modalités. Ainsi ces variables ont été identifiées et mises de côté.

Au vu de la quantité de morbidités étudiées, et afin de réduire le nombre d'analyses, nous avons sélectionné les variables potentiellement explicatives dans le modèle multivarié. Les ajustements ont été faits pour toutes les variables à expliquer sur l'âge gestationnel et le poids de naissance. Puis, pour chacune d'entre elle, nous avons ensuite choisi une par une les autres variables pouvant être confondantes et à ajuster.

Pour le cas de la durée de séjour (morbidité d'intérêt majeur dans notre étude), une sélection automatique des variables, pas à pas, sur critère AIC, a été appliquée pour obtenir le modèle qui fasse le meilleur compromis nombre de variables explicatives/qualité du modèle (nommé modèle réduit). Cette méthode a permis de sélectionner un sous-ensemble de variables explicatives en minimisant le critère AIC, qui équilibre la qualité de l'ajustement du modèle avec sa complexité. La comparaison entre le modèle résultant de cette sélection automatique (modèle réduit) et le modèle initial (modèle complet) nous a permis de vérifier si la sélection automatique aboutissait à un modèle plus parcimonieux sans compromettre la performance.

Un seuil de significativité de 5 % a été considéré pour toutes les analyses statistiques.

5) Considérations éthiques

L'extraction des données s'est faite à partir des dossiers patients informatisés. L'identification des nouveau-nés s'est faite sur la base des données hospitalières : toute admission durant la période d'inclusion et répondant aux critères d'inclusion a été analysée.

Le recueil des données a été réalisé avec le logiciel Excel®. Les données ont été recueillies de manière rétrospective et analysées informatiquement et anonymement.

Cette étude a été approuvée par le Comité interne d'éthique de la recherche du Groupe Hospitalier de l'Institut Catholique de Lille (GHICL) (IRB 00013355).

III. Résultats

1) Caractéristiques de la population

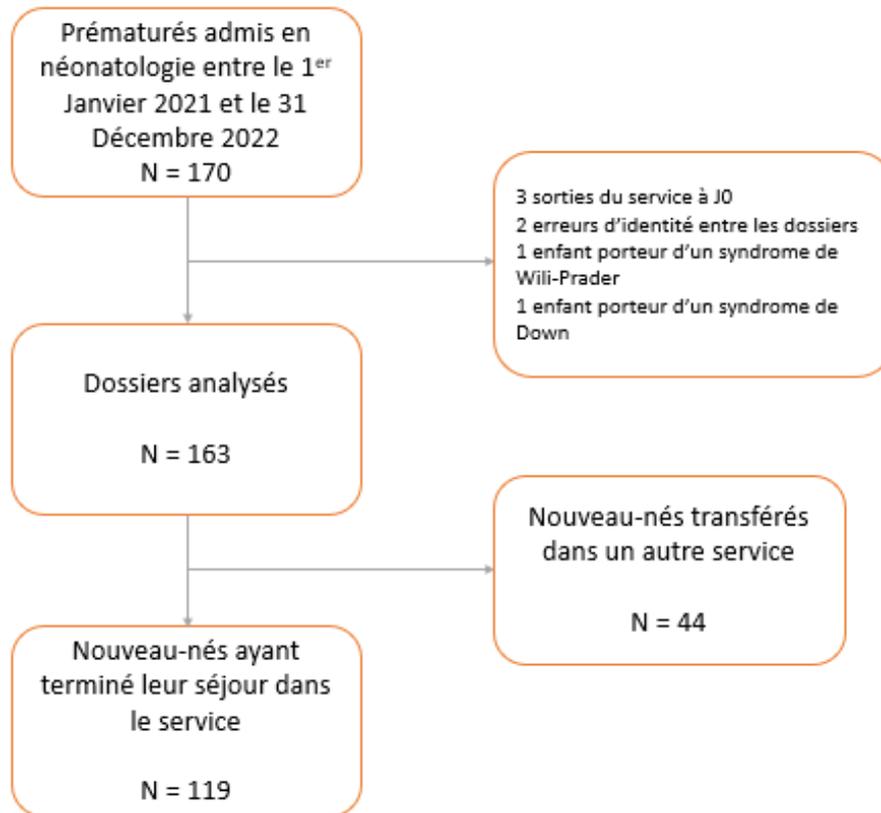


Figure 1. Diagramme de flux de l'étude

Dans cette étude, nous avons inclus 163 nouveau-nés dont l'âge gestationnel médian était de 33 + 3 SA [32 ; 34 + 5] et dont le poids de naissance médian était de 1 770 g [1550 ; 2120]. Les enfants étaient majoritairement du sexe masculin (57 %).

Comme indiqué dans la Figure 1, parmi les prématurés inclus, certains ont été transférés avant la fin de leur séjour. Certaines analyses de morbidité n'ont pas pu être effectuées sur ce sous-groupe car nous manquions de données et certaines analyses ont donc dû être effectuées en sous-population sur les enfants ayant effectué tout leur séjour dans le service (n = 119 enfants).

2) Description des températures observées

Notre étude a mis en évidence une proportion d'enfants ayant présenté une hypothermie égale à 27.6 % (45/163) [21.0 ; 35.3]. La distribution des températures dans les groupes d'enfants avec et sans hypothermie sont détaillés dans la Figure 2.

Le nadir de température médian était de 36.3°C [35.8 – 36.8]. Il n'y avait aucune température mesurée en dessous de 35°C. Chez les enfants du groupe contrôle, la température médiane était de 36,7°C [36.2 – 37.2]. Chez les enfants du groupe hypotherme, la température médiane était de 35,8°C [35.5 – 35.9]. Les hypothermies étaient donc légères à modérées selon les critères de l'OMS.

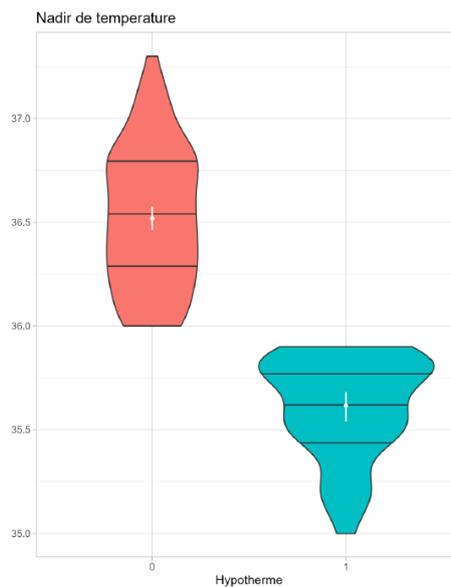


Figure 2. Distribution des nadirs de température dans un diagramme en violon.

L'axe des Y indique le nadir de température et l'axe des X distingue les deux groupes (contrôle à gauche et hypotherme à droite). Les lignes horizontales représentent la médiane et les intervalles interquartiles.

Parmi les enfants hypothermes (n = 45), 34 ont été suivis jusqu'à leur sortie à domicile (76 %) et 11 ont été transférés dans d'autres hôpitaux (24 %).

3) Analyse des facteurs de risque d'hypothermie

Variable	Groupe		p- valeur	OR [IC à 95 %]
	Contrôle (n = 118) n (%) ou médiane [IQR]	Hypothermes (n = 45) n (%) ou médiane [IQR]		
Age gestationnel (SA)	33 + 3 [32 ; 34]	32 + 1 [31 ; 34]	0.003	Par jour : 0.95 [0.92 – 0.98]
Poids de naissance (g)	1900 [1600 ; 2200]	1600 [1300 ; 1700]	0.001	Par gramme : 0.07 [0.02 – 0.22]
Grossesse gémellaire	30 (25.4 %)	14 (31.1 %)	0.59	
Sexe féminin	47 (39.8%)	23 (51.1 %)	0.26	
CAN	81 (68.6%)	35 (77.8 %)	0.25	
Césarienne	58 (49.2 %)	32 (71.1 %)	0.01	2.55 [1.24 – 5.48]
Apgar 1 minute	9.5 [7 ; 10]	8 [4 ; 10]	0.08	0.90 [0.80 – 1.01]
Apgar 5 minutes	10 [9 ; 10]	9.5 [7.25 ; 10]	0.07	0.84 [0.70 – 1.02]
Apgar 10 minutes	10 [10 ; 10]	10 [10 ; 10]	0.71	

Tableau 1. Analyse des facteurs de risque d'hypothermie

L'âge gestationnel était significativement supérieur dans le groupe contrôle par rapport au groupe hypotherme ($p = 0.003$). La médiane de l'AG était de 32 + 1 SA pour les patients hypothermes, contre 33 + 3 SA pour les patients contrôles, indiquant une association statistiquement significative entre l'état d'hypothermie et un plus petit AG. Pour chaque augmentation d'une unité de l'AG (en jours), les chances de développer une hypothermie diminuaient de 5 %. La distribution des AG en fonction des groupes est illustrée dans la Figure 3.

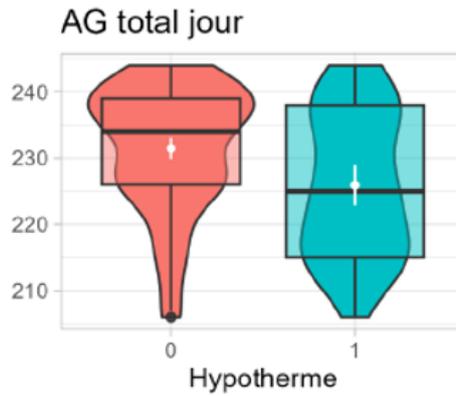


Figure 3. Distribution des âges gestationnels de naissance dans un diagramme en violon.

L'axe des Y indique l'âge gestationnel total en jours et l'axe des X distingue les deux groupes (contrôle à gauche et hypothermie à droite). Les lignes horizontales représentent la médiane et les intervalles interquartiles.

Comparé au groupe hypothermie, le poids de naissance était significativement supérieur dans le groupe contrôle ($p < 0.001$). La médiane du poids était de 1600 g pour les patients hypothermes, contre 1900 g pour les patients contrôles, indiquant une association statistiquement significative entre l'état d'hypothermie et le poids de naissance plus faible. La distribution des poids dans les deux groupes étudiés est illustrée par la Figure 4.

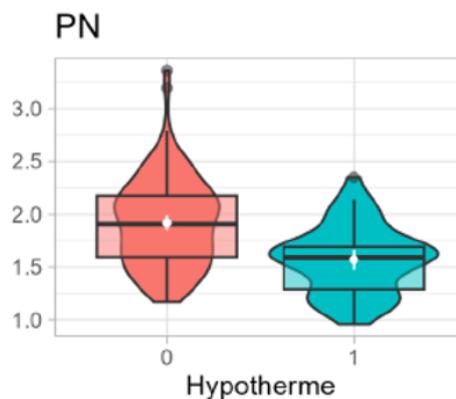


Figure 4. Distribution des poids de naissance dans un diagramme en violon.

L'axe des Y indique le poids de naissance (en kg) et l'axe des X distingue les deux groupes (contrôle à gauche et hypothermie à droite). Les lignes horizontales représentent la médiane et les intervalles interquartiles.

En cas de césarienne, on observait une augmentation des risques de développer une hypothermie d'environ 2,55 fois (augmentation de 155 % des risques) par rapport aux nouveau-nés ayant vu le jour par voie basse.

L'administration d'une cure de corticothérapie anténatale n'était quant à elle pas associée significativement au risque d'hypothermie précoce.

En analyse multivariée, seul le poids de naissance restait significativement un facteur de risque indépendant d'hypothermie précoce ($p = 0.004$, OR 0.08 [0.02 – 0.26]). Pour une augmentation 100 g du poids de naissance, les risques de développer une hypothermie diminuaient de 20 %.

4) Description des morbidités étudiées

Les morbidités présentées par population étudiée sont détaillées dans le Tableau 2.

Morbidités		Population étudiée n	Variables qualitatives : n (%)	Variables quantitatives : médiane [IQR]
Générale	Transfert en réanimation	163	1 (0.6 %)	
	Décès	163	0	
	Sortie au domicile	163	119 (73.0 %)	
	Durée de séjour (jours)	119		27 [20 ; 38]
	AG de sortie (SA)	119		36 [35 ; 37]
Croissance	Nadir de perte de poids (%)	163		9 [6 ; 11]
	Reprise du poids de naissance (jour)	163		10 [8 ; 12]
	Prise pondérale quotidienne (g/jour)	163		16.6 [9.2 ; 21.3]
Respiratoire	Surfactant	163	15 (9.2 %)	
	AG d'arrêt support ventilatoire (SA)	163		32,5 [31 ; 34]
	AG de la mise en air ambiant (SA)	119		33 [32 ; 34]
	AG d'arrêt du traitement par caféine (SA)	119		34 [34 ; 35]
Digestive	AG d'arrêt de la nutrition parentérale (SA)	163		33 [32 ; 34]
	AG d'arrêt de l'alimentation entérale (SA)	119		36 [35 ; 37]
	Allaitement maternel durant le séjour	163	136 (83.4 %)	
	Allaitement maternel à la sortie	119	92 (77.3 %)	
	Lait épaissi	119	10 (8.4 %)	
	Gel de Polysilane	119	7 (5.9 %)	
	Esoméprazole	119	4 (3.4 %)	
	Suppositoire de glycérine	119	22 (18.5 %)	

Divers	Photothérapie	163	111 (68.1 %)	
	ETF pathologique	163	7 (4.3 %)	
	Suspicion d'infection secondaire	163	13 (8.0 %)	
	Transfusion	119	3 (2.5 %)	
	Nadir de glycémie capillaire avant J2 (g/L)	163		0.43 [0.3 ; 0.6]

Tableau 2. Distribution des morbidités

Pour les enfants sortis directement à domicile (n = 119), la durée de séjour médiane observée était de 27 jours et l'âge gestationnel médian de sortie du service était de 36 SA.

L'âge gestationnel médian d'arrêt du support ventilatoire était de 32 + 4 SA [31 ; 34].

L'âge gestationnel médian d'arrêt de la nutrition parentérale était de 33 SA [32 ; 34].

Les morbidités étudiées étaient peu fréquentes en dehors du recours à la photothérapie.

5) Analyse bivariée du lien entre hypothermie et morbidités étudiées

Le lien entre l'hypothermie et les différentes morbidités étudiées est présenté dans le Tableau 3, en analyse bivariée (sans ajustement sur le poids de naissance ou l'âge gestationnel).

	Contrôles (n = 118) n (%) ou médiane [Q1 ;Q3]	Hypothermes (n = 45) n (%) ou médiane [Q1 ;Q3]	p-value
Général			
Durée de séjour (jours) n = 119	26 [19 ; 36]	34 [23 ; 44.5]	0.01
AG de sortie n = 119	36 [36 ; 37]	37 [36 ; 37]	0.22
Croissance			
Nadir de perte de poids (%) n = 163	9 [6 ; 11]	9 [7 ; 12]	0.31
Reprise du PN (jour) n = 163	9.8 [6.9 ; 12.7]	9.1 [5.9 ; 12.3]	0.24
Prise pondérale quotidienne (g) n = 163	16.1 [8.8 ; 21.2]	20 [14.3 ; 23.3]	0.07
Morbidité respiratoire			
Surfactant n = 163	7 (5.9 %)	8 (17.8 %)	0.03
AG arrêt du support ventilatoire n = 163	33 [32 ; 34]	31 [31 ; 33]	0.01
AG air ambiant (SA) n = 119	33 [32 ; 34]	33 [31 ; 34]	0.05
AG arrêt de caféine (SA) n = 119	34 [34 ; 35]	34 [34 ; 35]	0.77

Morbidité digestive			
AG arrêt de la nutrition parentérale (SA) n = 163	33 [32 ; 34]	32.5 [32 ; 34]	0.15
AG arrêt nutrition entérale (SA) n = 119	36 [35 ; 37]	36 [36 ; 37]	0.36
Allaitement maternel à la sortie n = 119	66 (51.5 %)	26 (76 %)	0.10
Lait épaissi n = 119	6 (7 %)	4 (11.8 %)	0.47
Gel de Polysilane n = 119	5 (5.9 %)	2 (5.9 %)	1
Esoméprazole n = 119	2 (2.3 %)	2 (5.9 %)	0.32
Suppositoire de glycérine n = 119	14 (16 %)	8 (23.5 %)	0.53
Morbidité diverse			
Photothérapie n = 163	76 (64 %)	35 (77.8 %)	0.15
ETF pathologique n = 163	1 (1.2 %)	4 (11.8 %)	0.02
Transfusion n = 119	1 (1.2 %)	2 (5.9 %)	0.20
Suspicion infection secondaire n = 163	9 (7.6 %)	4(8.9 %)	0.76
Nadir glycémie capillaire (g/L) n = 163	0.46 [0.29 ; 0.62]	0.41 [0.32 ; 0.51]	0.36

Tableau 3. Présentation du lien entre morbidité et hypothermie en analyse bivariée.

Les comparaisons entre les nouveau-nés contrôles (n = 118) et les nouveau-nés exposés à l'hypothermie dans les premières heures de vie (n = 45) ont montré plusieurs différences significatives dans leur parcours clinique et leur prise en charge.

En ce qui concerne la morbidité respiratoire, les nouveau-nés hypothermiques ont montré une utilisation plus fréquente du surfactant (17.8 % contre 5.9 % respectivement, p = 0,03), suggérant un besoin accru d'intervention pour la gestion des troubles respiratoires dans le groupe exposé à l'hypothermie. Cependant, le groupe des hypothermes semblait avoir un besoin plus court de support ventilatoire (31 jours [32 ; 34] contre 33 jours [32 ; 34], p = 0,01), bien que cette différence soit modeste.

Le groupe des hypothermes présentait une fréquence significativement plus élevée d'échographie transfontanellaire pathologique (4 contre 1, p = 0,02), suggérant une incidence plus élevée d'anomalies cérébrales dans le groupe hypothermes.

Concernant la durée de séjour, les nouveau-nés du groupe hypothermes ont passé significativement plus de temps à l'hôpital (34 jours [23 ; 44,5] contre 26 jours [19 ; 36], p = 0,01). Il n'y avait cependant pas de différence dans l'âge gestationnel de sortie.

Le recours à la photothérapie a été observé chez 64 % des contrôles contre 77.8 % des nouveau-nés hypothermes, mais cette différence ne semblait pas significative.

Concernant la croissance, aucune différence significative n'était observée dans le nadir de la perte de poids entre les deux groupes (9 [6 ; 11] contre 9 [7 ; 12], $p = 0,31$). De même, l'âge réel de reprise du poids de naissance ne différait pas de manière significative entre les groupes ($p = 0,24$). Enfin, bien que la prise pondérale quotidienne semblait plus élevée dans le groupe hypotherme, cette différence n'a pas atteint la signification statistique ($p = 0,07$). Idem pour l'âge gestationnel à l'arrêt de la nutrition parentérale et la fréquence d'allaitement maternel à la sortie, qui semblaient plus faibles dans le groupe hypothermes ($p = 0,15$ et $p = 0,94$ respectivement).

Concernant les autres paramètres comme l'utilisation de la caféine, les infections secondaires, les traitements du reflux gastro-œsophagien, l'utilisation de suppositoires, l'âge gestationnel à l'arrêt de la sonde naso-gastrique, le nadir de glycémie capillaire et la fréquence des transfusions, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes ($p > 0,05$ pour tous).

En conclusion, les résultats de l'analyse bivariée suggéraient que, bien que les nouveau-nés du groupe hypotherme ne différaient pas significativement de ceux du groupe contrôle en termes de croissance et de nutrition, ils étaient plus susceptibles de nécessiter un traitement respiratoire intensif et de présenter des anomalies neurologiques.

6) Analyse multivariée du lien entre hypothermie et morbidités étudiées

Comme expliqué dans le paragraphe « Matériel et Méthodes », les variables explicatives qui ne semblaient pas associées ($p > 0.2$) avec le statut « Hypotherme » n'étaient pas analysées dans les modèles de régression. Ainsi, nadir de perte de poids, âge réel de reprise du poids de naissance, allaitement maternel à la sortie, utilisation de suppositoires, AG d'arrêt de la sonde naso-gastrique, AG à l'arrêt de la caféine, nadir de glycémie capillaire avant J2, suspicion d'infection secondaire et AG de sortie n'étaient pas étudiés par la suite.

De même, lorsque l'on observait un effectif ≤ 10 % pour une variable binaire, nous avons jugé qu'il n'était pas pertinent de chercher à évaluer un modèle de régression, ni d'intégrer ces variables comme ajustement. C'était le cas pour les variables suivantes : utilisation du surfactant (étudié en population totale), ainsi qu'ETF pathologique et transfusion (étudiés au sein de la sous population).

Les analyses multivariées ont donc été possibles pour les critères de jugement suivants : durée de séjour, prise pondérale quotidienne, AG arrêt du support ventilatoire, AG air ambiant, AG arrêt de la parentérale, photothérapie.

Le lien entre l'hypothermie et les différentes morbidités étudiées est présenté dans le Tableau 4, en analyse multivariée.

	Variables explicatives sélectionnées	p-value du statut hypotherme
Prise pondérale quotidienne (g/jour)	<ul style="list-style-type: none"> • Age gestationnel • Poids de naissance 	0.70
AG à l'arrêt du support ventilatoire (SA)	<ul style="list-style-type: none"> • Age gestationnel • Poids de naissance • CAN 	0.53
AG air ambiant (SA)	Modèle impossible (non-respect des conditions)	
AG à l'arrêt de la parentérale (SA)	<ul style="list-style-type: none"> • Age gestationnel • Poids de naissance • Prise pondérale quotidienne 	0.60
Photothérapie	<ul style="list-style-type: none"> • Age gestationnel • Poids de naissance • CAN 	0.34
Durée de séjour (jour)	<ul style="list-style-type: none"> • Modèle réduit comprenant toutes les variables (AIC) 	0.26

Tableau 4. Présentation du lien entre morbidité et hypothermie en analyse multivariée

L'analyse multivariée a été réalisée pour évaluer l'impact de plusieurs variables explicatives comme le poids de naissance et l'âge gestationnel de naissance sur les morbidités significativement plus représentées dans le groupe hypotherme en analyse bivariée. Les résultats ont montré qu'aucune des variables étudiées n'était significativement associée au statut hypotherme une fois les facteurs de confusion pris en compte.

Concernant l'âge gestationnel à la mise en air ambiant, malgré la normalisation de la variable dépendante, les hypothèses requises pour la bonne application du modèle de régression n'étaient pas réunies pour attester la validité des tests statistiques (ni normalité des résidus, ni homoscedasticité). Nous ne pouvions pas présenter les résultats de ce modèle en raison de possibles biais.

Concernant la durée de séjour, le modèle a inclus une à une les variables sur critère AIC pour obtenir le modèle qui fasse le meilleur compromis entre le nombre de variables explicatives et la qualité du modèle (= modèle réduit) étant donné l'inadéquation entre le nombre de variables à étudier et l'effectif. On observait que le statut « hypotherme » n'était plus significativement associé à la durée de séjour ($p = 0.26$).

IV. Discussion

1) A propos de l'incidence de l'hypothermie

L'incidence de l'hypothermie dans notre étude était de 27.6 %. Les hypothermies observées étaient modérées selon la définition de l'OMS (aucune température mesurée en dessous de 35°C).

En 2021, l'étude d'Amiens conduite par Dubos et al²¹, comprenant 102 enfants nés entre 23 SA et 31 + 6 SA, a retrouvé une incidence plus élevée à 53 %. Cette étude était la première à prendre en compte le nadir de température dans les 24 premières heures de vie et non pas seulement la température d'admission. Elle suggérait un lien indépendant entre l'hypothermie précoce et le taux de survie à 40 SA : la survie était de 55.6 % dans le groupe hypotherme contre 91.2 % chez les normothermes (Hazard Ratio ajusté 0.57, p = 0.017). Contrairement à notre étude, la répartition des températures retrouvait des valeurs extrêmes : la moyenne de température chez les non survivants était de 34.9°C.

A l'inverse, l'étude canadienne multicentrique de 2015 conduite par Lyu et al⁸, comprenant 9833 prématurés nés avant 33 SA, retrouvait une incidence d'hypothermie (seuil < 36°C, mesurée uniquement à l'admission) de 12 % mais également une proportion d'enfants hyperthermes (seuil > 37°C) de 27 %. Ce fut la première étude à démontrer une relation en U entre la température d'admission et les morbidités définies par un critère composite (hémorragie intra ventriculaire \geq stade 3, leucomalacie périventriculaire, rétinopathie > stade 3, entérocolite > stade 2 ou dysplasie broncho-pulmonaire ou infection nosocomiale prouvée) (p < 0.05). La température idéale définie comme l'intervalle de température dans lequel le taux de morbidité

était le plus faible, se trouvait entre 36.5°C et 37.2°C. Cette étude ne prenait en compte que la température d'admission et non le nadir dans les 24 premières heures.

La variabilité des seuils utilisés pour la définition de l'hypothermie, ainsi que pour le moment de la prise de température, limitent la comparabilité entre les études. De plus, les populations étudiées sont différentes.

Cependant, malgré les recommandations établies depuis plus de 10 ans, il est à noter qu'il reste une large proportion de nouveau-nés hypothermes en néonatalogie, bien qu'ils soient modérément prématurés. Une des explications possibles est que ces recommandations ne sont en général qu'en partie respectées notamment pour l'utilisation des gaz réchauffés ou l'utilisation d'incubateurs fermés pour la réanimation en salle de naissance, en raison des installations hospitalières préexistantes aux recommandations. De plus, peu d'équipes ont à disposition les sondes thermiques cutanées pour monitorer la température durant la réanimation ou le peau à peau précoce.

Dans notre population, les nouveau-nés présentaient une excellente adaptation à la vie extra-utérine, suggérant un faible recours aux manœuvres de réanimation en salle de naissance. Cependant, l'incidence de l'hypothermie demeurait élevée. Une des hypothèses que nous avançons pour expliquer ce résultat, est que la perte de chaleur s'effectuait principalement lors du transfert entre la salle de naissance et le service de néonatalogie, situé à un autre étage de l'hôpital. Les nadirs de température relevés étaient certes plus modérés que dans d'autres études, mais ces résultats soulignaient la nécessité de poursuivre la sensibilisation des équipes soignantes.

Une étude menée en 2007 par Bergman et al ²⁴ avec 34 nouveau-nés dont le poids de naissance se situait entre 1200 et 2199 g, avait comparé la stabilité cardio-respiratoire (au moyen du SCRIP) et l'incidence de l'hypothermie chez des nouveau-nés placés en incubateurs chauffés par rapport à ceux ayant bénéficié d'un contact en peau à peau immédiat en salle de naissance. Les résultats avaient montré une meilleure stabilité des paramètres physiologiques ainsi qu'une réduction significative de l'incidence de l'hypothermie dans le groupe peau à peau précoce ($p < 0.001$).

Ces conclusions ont été renforcées par une étude ultérieure, réalisée en 2015 par Chi Luong et al ²⁵, comprenant 100 enfants dont le poids de naissance était compris entre 1500 et 2000 g. Cette étude a mis en évidence que le peau à peau initié dès la salle de naissance, améliorait la transition extra-utérine (meilleur SCRIP 5.82 vs 5.24, $p < 0.0001$).

Au regard des résultats de notre étude et des données issues de la littérature, des mesures ont été mises en place dans notre équipe, notamment le transfert des nouveau-nés de la salle de naissance vers le service en peau à peau, sur un fauteuil adapté. Cette pratique requiert toutefois la poursuite de la surveillance accrue de la température des nouveau-nés, en raison des températures ambiantes souvent inférieures aux 25 °C recommandés, tant en salle d'accouchement que dans les couloirs.

Bien que l'objectif d'éliminer totalement l'hypothermie précoce paraisse difficile à atteindre, la mise en place d'un suivi longitudinal au sein du service, ainsi que la comparaison des pratiques avec d'autres équipes, notamment dans une logique de « benchmarking », pourraient s'avérer bénéfiques.

2) A propos des facteurs de risque d'hypothermie précoce

Dans notre étude, l'adaptation à la vie extra-utérine était bonne. Il y avait cependant une tendance à la limite de la significativité à une plus mauvaise adaptation extra-utérine pour les enfants hypothermes, pouvant être expliquée par le fait que les enfants hypothermes étaient plus jeunes, avaient un poids de naissance inférieur aux contrôles et avaient encouru plus de césarienne. Le lien entre mauvaise adaptation à la vie extra-utérine et hypothermie précoce est difficile à interpréter : est-ce la mauvaise adaptation qui entraîne l'hypothermie précoce (car difficultés à maintenir la température pendant la réanimation), ou est-ce que l'immaturation responsable de la mauvaise adaptation qui est responsable aussi l'hypothermie ? Dans tous les cas, l'attention doit être maximale pour les enfants les plus vulnérables, mais également accrue pour les autres.

Par ailleurs, les facteurs de risque connus d'hypothermie précoce étaient confirmés dans cette étude.

3) A propos du lien entre hypothermie et morbidités néonatales

En analyse bivariée, une différence modeste mais significative a été observée concernant la durée de support ventilatoire et l'âge gestationnel au moment de la mise en air ambiant. En effet, les enfants ayant été hypothermes semblaient avoir une durée de support ventilatoire et d'oxygénothérapie significativement plus courte que les enfants du groupe contrôle. Ces résultats paraissaient surprenants, car ces enfants avaient un âge gestationnel et un poids de naissance plus petits que ceux du groupe contrôle. Une des explications proposées est que ces mêmes enfants ont significativement reçu plus de surfactant dans les premières heures de vie, améliorant ainsi leur devenir respiratoire.

En analyse multivariée, les résultats ne mettaient pas en évidence de lien entre l'exposition à l'hypothermie précoce chez les nouveau-nés prématurés et plusieurs paramètres cliniques, après ajustement sur les variables confondantes comme l'âge gestationnel et le poids de naissance. Plusieurs résultats tendaient à montrer une différence entre les groupes, mais cette tendance n'atteignait pas le seuil de signification statistique.

Dans la cohorte Epipage 2 comprenant 6 696 naissances prématurées²⁶, le taux de survie était de 93.7 % pour les enfants nés entre 27 et 31 SA et 98.9 % pour les enfants nés entre 32 et 34 SA. La survie sans morbidité lourde (définie par hémorragie intraventriculaire \geq stade 3, leucomalacie périventriculaire, rétinopathie oblitérante du prématuré $>$ stade 2, entérocolite ulcéro-nécrosante $>$ stade 1 ou dysplasie broncho-pulmonaire sévère) était de 81.3 % pour les enfants nés entre 27 et 31 SA et 96.8 % pour les enfants nés entre 32 et 34 SA.

Au vu de ces données, dans notre population composée de prématurés nés entre 29 et 34 + 6 SA, l'absence de décès, le faible taux de transfert en réanimation ou d'échographies transfontanellaires pathologiques étaient attendus. Cependant, l'absence de significativité sur la morbidité respiratoire semblait surprenante compte tenu des résultats d'études antérieures suggérant que l'hypothermie pouvait exacerber les troubles respiratoires en raison de ses effets sur la fonction pulmonaire, même chez les nouveau-nés modérément prématurés. En effet, une étude américaine multicentrique de 2017 conduite par Laptook et al ⁵, comprenant 5 818 enfants modérément prématurés a notamment retrouvé un lien significatif entre l'hypothermie à l'admission (seuil < 36,5°C) et la nécessité d'un support ventilatoire à J28 (OR 1.61 [1.12–2.13]).

Plusieurs hypothèses tendent à expliquer cette discordance de résultats.

Premièrement, la distribution des températures différente (absence d'hypothermie sévère), ainsi que la variabilité des prises en charge cliniques, notamment dans la gestion nutritionnelle et du soutien respiratoire, peuvent avoir modulé l'impact de l'hypothermie sur les morbidités cliniques. Quelques données étaient manquantes dans notre étude comme l'absence de détail sur la prise en charge en salle de naissance (réanimation, peau à peau, autres mesures de surveillance de la température...), ainsi que la durée de l'hypothermie. L'absence de lien significatif entre l'hypothermie et certaines morbidités cliniques pourraient être due à une gestion précoce de l'hypothermie ayant permis de réduire ses conséquences ; par exemple l'attente de la normothermie avant la pose de cathéters centraux pouvait avoir limité l'impact de l'hypothermie sur certains paramètres.

Deuxièmement, la population étudiée était potentiellement moins vulnérable. En effet, son admissibilité anténatale dans un service de niveau 2B témoigne d'un risque estimé plus faible comparativement à d'autres prématurés de même âge gestationnel. Cette moindre vulnérabilité pourrait avoir entraîné une réduction du nombre d'évènements observés dans les différentes morbidités, ayant ainsi limité la capacité à détecter des associations significatives. Ce manque d'évènement a conduit à l'exclusion de certaines morbidités des analyses multivariées, telles que l'administration de surfactant ou les anomalies à l'échographie transfontanellaire, malgré leur association significative en analyse bivariée.

Troisièmement, la taille de l'échantillon pourrait avoir été insuffisante, en raison du caractère monocentrique de l'étude et des pertes d'effectif liées aux transferts. Cette limitation, combinée au faible nombre d'évènements et au grand nombre de variables étudiées, peut suggérer un manque de puissance statistique, n'ayant pas permis de rendre significative les différences attendues.

Par ailleurs, l'une des difficultés majeures de notre étude résidait dans l'absence de définition standardisée des morbidités néonatales. Actuellement, ces pathologies sont souvent définies par le recours aux traitements (par exemple, les apnées du prématuré appréhendées à travers l'administration de caféine), ce qui complique leur évaluation précise.

4) Limites et forces de l'étude

Notre étude a fait face à plusieurs limites pouvant avoir affecté la robustesse de nos résultats.

Une des principale limite résidait dans l'absence de suivi à moyen ou long terme, restreignant notre capacité à évaluer les conséquences tardives de l'hypothermie et à déterminer si ces effets existaient sur le développement de l'enfant. Une étude publiée en 2024 et conduite par Mitha et al ²⁷, a étudié le développement neurologique à long terme des prématurés modérés (nés entre 32 et 33 SA) et tardifs (nés entre 34 et 36 SA). Elle concernait 1 281 690 enfants nés entre 1998 à 2012 dont 4.4 % étaient nés entre 32 et 34 SA. Le développement neurologique était étudié à l'aide d'un critère composite comprenant le développement moteur, cognitif, auditif et visuel et la présence ou non d'épilepsie de 0 à 16 ans (suivi médian de 13 ans). Sur toute la population (y compris les enfants nés à terme), 5.8 % avaient au moins 1 critère d'anomalie neurodéveloppementale. Comparés aux enfants nés à terme, les enfants nés modérément prématurés avaient un risque multiplié par 1.73 [1.60 - 1.87] et les prématurés nés entre 34 et 36 SA avaient un risque multiplié par 1.30 [1.26 - 1.35] de développer une anomalie du neurodéveloppement. Les résultats de cette étude suggéraient que même les enfants modérément prématurés ont des risques neurodéveloppementaux et nécessitent un suivi rapproché. Cette population, qui ne pose le plus souvent pas de difficulté médicale importante en période néonatale, doit donc bien faire l'objet de soins attentifs visant a minima à maintenir la température.

Par ailleurs, bien que les études observationnelles permettent d'explorer des associations, plusieurs biais dus aux caractéristiques de l'étude (rétrospective, de type exposés/non exposés) sont à prendre en compte comme le biais de sélection (minimisé dans notre étude par l'inclusion systématique de tout enfant présentant les critères d'inclusion dans la période d'étude) et le biais concernant la qualité des données disponibles pouvant générer des inexactitudes ou des manques dans certains dossiers (limité par un recueil exhaustif et comparatif des données issues des dossiers médicaux et paramédicaux, ainsi que du courrier de sortie). Le caractère monocentrique limitait la généralisation des résultats à d'autres contextes cliniques et géographiques.

Finalement, compte tenu de la physiopathologie des conséquences de l'hypothermie, nous avons jugé nécessaire d'explorer un large spectre de morbidités, conduisant ainsi à multiplier les analyses sur un effectif restreint. Cela nous expose potentiellement à un biais d'inflation du risque alpha. Toutefois, ce biais est peu problématique dans notre contexte, compte tenu de l'absence de résultats statistiquement significatifs.

Malgré certaines limitations, notre étude présentait plusieurs points forts justifiant sa valeur.

Tout d'abord, comme l'étude récente conduite à Amiens ²¹, notre étude prenait en compte le nadir de température dans les 24 premières heures de vie plutôt que la température d'admission. Cette approche permettait de mieux saisir l'impact des variations de température dans les premières heures critiques de la vie néonatale, ce qui constituait un élément pertinent dans le contexte des soins aux prématurés.

Ensuite, elle était novatrice dans les morbidités analysées. En nous concentrant sur des pathologies courantes mais peu explorées dans cette population, telles que les troubles digestifs et la croissance chez les prématurés modérés, nous avons élargi le spectre des morbidités possiblement associées à l'hypothermie. Ce choix, en lien avec les soins de routine dans notre unité de soins, a permis de mettre en évidence des tendances d'association inédites, ouvrant ainsi de nouvelles pistes de recherche pour des études futures. Nous n'avons pas fait le choix d'un critère de jugement composite, afin de pouvoir faciliter l'interprétation des résultats.

5) Perspectives

Même si les résultats de notre étude n'ont pas permis de mettre en évidence un lien significatif entre l'hypothermie précoce et les morbidités néonatales usuelles, une autre variable est à prendre en compte : le confort. Bien que difficilement évaluable, le confort est un aspect essentiel de la surveillance des nouveau-nés prématurés, étant donné son impact démontré sur le neurodéveloppement à long terme^{28,29}.

D'ailleurs certaines études portant sur l'hypothermie thérapeutique (33 – 34 °C) utilisée comme traitement de l'encéphalopathie anoxo-ischémique néonatale, ont révélé à quel point l'hypothermie pouvait être source d'inconfort et de stress^{30,31}. A notre connaissance, le seuil de température en dessous duquel l'inconfort survient n'est pas déterminé, ce qui justifie une vigilance particulière concernant la normothermie, même en dehors du contexte d'hypothermie thérapeutique.

Au vu de la physiopathologie bien documentée, des données générales de la littérature et de ces éléments de réflexion, même en l'absence de lien significatif retrouvé dans notre étude avec les morbidités décrites, la prévention de l'hypothermie doit demeurer une priorité en raison de son éventuelle contribution à l'aggravation du parcours des enfants modérément prématurés. La poursuite de l'optimisation des soins en renforçant la motivation des équipes à améliorer le soutien thermique apporté aux enfants reste fondamentale.

V. Conclusion

En conclusion, notre étude n'a pas permis d'établir une association significative entre l'hypothermie précoce et certaines variables cliniques traduisant la morbidité hospitalière et représentant un lourd fardeau de soins, bien que la littérature récente rapporte plusieurs conséquences négatives de l'hypothermie, notamment en ce qui concerne les morbidités respiratoire et neurologique. Ces résultats ne doivent pas minimiser l'importance de la gestion thermique : l'hypothermie demeure un facteur de stress pour ces nouveau-nés vulnérables, avec des implications potentielles sur leur stabilité physiologique et leur confort, éléments cruciaux pour leur développement.

Même si les mesures préventives sont largement décrites, notre étude a montré une incidence d'hypothermie élevée. Face à ce constat, il apparaît essentiel de renforcer les pratiques de prévention, notamment en optimisant les soins dès la salle de naissance et en favorisant le contact en peau à peau lorsque cela est possible.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux appréhender l'impact à long terme de l'hypothermie sur ces nouveau-nés. Il est crucial de poursuivre les études sur cette population particulière de prématurés modérés qui représente la majorité des enfants nés prématurés et qui reste une population vulnérable. L'amélioration continue des stratégies de prise en charge doit rester une priorité, afin d'offrir à chaque nouveau-né prématuré les meilleures chances de survie et de développement.

VI. Références

- (1) Soll, R. F. Heat Loss Prevention in Neonates. *J Perinatol* **2008**, *28 Suppl 1*, S57-59.
<https://doi.org/10.1038/jp.2008.51>.
- (2) Tourneux, P.; Libert, J.-P.; Ghyselen, L.; Léké, A.; Delanaud, S.; Dégrugilliers, L.; Bach, V. [Heat exchanges and thermoregulation in the neonate]. *Arch Pediatr* **2009**, *16* (7), 1057–1062. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2009.03.014>.
- (3) Silverman, W. A.; Fertig, J. W.; Berger, A. P. The Influence of the Thermal Environment upon the Survival of Newly Born Premature Infants. *Pediatrics* **1958**, *22* (5), 876–886.
- (4) Stephenson, J. M.; Du, J. N.; Oliver, T. K. The Effect of Cooling on Blood Gas Tensions in Newborn Infants. *The Journal of Pediatrics* **1970**, *76* (6), 848–852.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(70\)80364-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(70)80364-X).
- (5) Laptook, A. R.; Bell, E. F.; Shankaran, S.; Boghossian, N. S.; Wyckoff, M. H.; Kandefor, S.; Walsh, M.; Saha, S.; Higgins, R. Admission Temperature and Associated Mortality and Morbidity among Moderately and Extremely Preterm Infants. *J Pediatr* **2018**, *192*, 53-59.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.09.021>.
- (6) *Admission Temperature of Low Birth Weight Infants: Predictors and Associated Morbidities | Pediatrics | American Academy of Pediatrics*.
<https://publications.aap.org/pediatrics/article-abstract/119/3/e643/70422/Admission-Temperature-of-Low-Birth-Weight-Infants?redirectedFrom=fulltext> (accessed 2024-12-11).
- (7) Miller, S. S.; Lee, H. C.; Gould, J. B. Hypothermia in Very Low Birth Weight Infants: Distribution, Risk Factors and Outcomes. *J Perinatol* **2011**, *31* (1), S49–S56.
<https://doi.org/10.1038/jp.2010.177>.

- (8) Lyu, Y.; Shah, P. S.; Ye, X. Y.; Warre, R.; Piedboeuf, B.; Deshpandey, A.; Dunn, M.; Lee, S. K.; for the Canadian Neonatal Network. Association Between Admission Temperature and Mortality and Major Morbidity in Preterm Infants Born at Fewer Than 33 Weeks' Gestation. *JAMA Pediatrics* **2015**, *169* (4), e150277.
<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0277>.
- (9) Ting, J. Y.; Synnes, A. R.; Lee, S. K.; Shah, P. S. Association of Admission Temperature and Death or Adverse Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Low-Gestational Age Neonates. *J Perinatol* **2018**, *38* (7), 844–849. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0099-6>.
- (10) Mullany, L. C.; Katz, J.; Khatry, S. K.; LeClerq, S. C.; Darmstadt, G. L.; Tielsch, J. M. Risk of Mortality Associated With Neonatal Hypothermia in Southern Nepal. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* **2010**, *164* (7), 650–656.
<https://doi.org/10.1001/archpediatrics.2010.103>.
- (11) Bach, V.; Telliez, F.; Libert, J.-P. The Interaction between Sleep and Thermoregulation in Adults and Neonates. *Sleep Medicine Reviews* **2002**, *6* (6), 481–492.
<https://doi.org/10.1053/smr.2001.0177>.
- (12) Knobel, R. B.; Holditch-Davis, D.; Schwartz, T. A. Optimal Body Temperature in Transitional Extremely Low Birth Weight Infants Using Heart Rate and Temperature as Indicators. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing* **2010**, *39* (1), 3–14.
<https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2009.01087.x>.
- (13) Tourneux, P.; Cardot, V.; Museux, N.; Chardon, K.; Léké, A.; Telliez, F.; Libert, J.-P.; Bach, V. Influence of Thermal Drive on Central Sleep Apnea in the Preterm Neonate. *Sleep* **2008**, *31* (4), 549–556.

(14) Recommandations de l’OMS Sur Les Interventions Visant à Améliorer l’issue Des Naissances Prématuurées - 2015.

https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/200219/WHO_RHR_15.16_fre.pdf;jsessionid=FC D62F10CB7F30180934B0812C6C6860?sequence=1 (accessed 2025-01-28).

(15) Abiramalatha, T.; Ramaswamy, V. V.; Bandyopadhyay, T.; Pullattayil, A. K.; Thanigainathan, S.; Trevisanuto, D.; Roehr, C. C. Delivery Room Interventions for Hypothermia in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr* **2021**, *175* (9), e210775.

<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.0775>.

(16) Ramaswamy, V. V.; Dawson, J. A.; Almeida, M. F. de; Trevisanuto, D.; Nakwa, F. L.; Kamlin, C. O. F.; Trang, J.; Wyckoff, M. H.; Weiner, G. M.; Liley, H. G. Maintaining Normothermia Immediately after Birth in Preterm Infants <34 Weeks’ Gestation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Resuscitation* **2023**, *191*.

<https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2023.109934>.

(17) McCall, E. M.; Alderdice, F.; Halliday, H. L.; Vohra, S.; Johnston, L. Interventions to Prevent Hypothermia at Birth in Preterm and/or Low Birth Weight Infants. *Cochrane Database Syst Rev* **2018**, *2018* (2), CD004210.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004210.pub5>.

(18) Croop, S. E. W.; Thoyre, S. M.; Aliaga, S.; McCaffrey, M. J.; Peter-Wohl, S. The Golden Hour: A Quality Improvement Initiative for Extremely Premature Infants in the Neonatal Intensive Care Unit. *J Perinatol* **2020**, *40* (3), 530–539.

<https://doi.org/10.1038/s41372-019-0545-0>.

(19) Shafie, H.; Syed Zakaria, S. Z.; Adli, A.; Shareena, I.; Rohana, J. Polyethylene versus Cotton Cap as an Adjunct to Body Wrap in Preterm Infants. *Pediatr Int* **2017**, *59* (7), 776–780. <https://doi.org/10.1111/ped.13285>.

- (20) te Pas, A. B.; Lopriore, E.; Dito, I.; Morley, C. J.; Walther, F. J. Humidified and Heated Air During Stabilization at Birth Improves Temperature in Preterm Infants. *Pediatrics* **2010**, *125* (6), e1427–e1432. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-2656>.
- (21) Dubos, C.; Querne, L.; Brenac, W.; Tourneux, P. Association between Hypothermia in the First Day of Life and Survival in the Preterm Infant. *Archives de Pédiatrie* **2021**, *28* (3), 197–203. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2021.02.005>.
- (22) Winkler, A. E.; Chou, J. H.; West, E.; Bleiler, C.; Bell, J.; Gilbert, J.; Duzyj, C. M.; Roumiantsev, S.; Lerou, P. H.; Aurora, M. Prevention of NICU Admission Hypothermia in Moderate- and Late-Preterm Infants. *Pediatrics* **2024**, *154* (3), e2023065117. <https://doi.org/10.1542/peds.2023-065117>.
- (23) Torchin, H.; Ancel, P.-Y.; Jarreau, P.-H.; Goffinet, F. Épidémiologie de La Prématurité : Prévalence, Évolution, Devenir Des Enfants. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* **2015**, *44* (8), 723–731. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2015.06.010>.
- (24) Bergman, N.; Linley, L.; Fawcus, S. Randomized Controlled Trial of Skin-to-Skin Contact from Birth versus Conventional Incubator for Physiological Stabilization in 1200- to 2199-Gram Newborns. *Acta Paediatrica* **2004**, *93* (6), 779–785. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2004.tb03018.x>.
- (25) Chi Luong, K.; Long Nguyen, T.; Huynh Thi, D. H.; Carrara, H. P. O.; Bergman, N. J. Newly Born Low Birthweight Infants Stabilise Better in Skin-to-Skin Contact than When Separated from Their Mothers: A Randomised Controlled Trial. *Acta Paediatrica* **2016**, *105* (4), 381–390. <https://doi.org/10.1111/apa.13164>.

- (26) Ancel, P.-Y.; Goffinet, F.; EPIPAGE-2 Writing Group; Kuhn, P.; Langer, B.; Matis, J.; Hernandorena, X.; Chabanier, P.; Joly-Pedespan, L.; Lecomte, B.; Vendittelli, F.; Dreyfus, M.; Guillois, B.; Burguet, A.; Sagot, P.; Sizun, J.; Beuchée, A.; Rouget, F.; Favreau, A.; Saliba, E.; Bednarek, N.; Morville, P.; Thiriez, G.; Marpeau, L.; Marret, S.; Kayem, G.; Durrmeyer, X.; Granier, M.; Baud, O.; Jarreau, P.-H.; Mitanchez, D.; Boileau, P.; Boulot, P.; Cambonie, G.; Daudé, H.; Bédu, A.; Mons, F.; Fresson, J.; Vieux, R.; Alberge, C.; Arnaud, C.; Vayssière, C.; Truffert, P.; Pierrat, V.; Subtil, D.; D'Ercole, C.; Gire, C.; Simeoni, U.; Bongain, A.; Sentilhes, L.; Rozé, J.-C.; Gondry, J.; Leke, A.; Deiber, M.; Claris, O.; Picaud, J.-C.; Ego, A.; Debillon, T.; Poulichet, A.; Coliné, E.; Favre, A.; Fléchelles, O.; Samperiz, S.; Ramful, D.; Branger, B.; Benhammou, V.; Foix-L'Hélias, L.; Marchand-Martin, L.; Kaminski, M. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr* **2015**, *169* (3), 230–238. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3351>.
- (27) Mitha, A.; Chen, R.; Razaz, N.; Johansson, S.; Stephansson, O.; Altman, M.; Bolk, J. Neurological Development in Children Born Moderately or Late Preterm: National Cohort Study. *BMJ* **2024**, *384*, e075630. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075630>.
- (28) Zhao, T.; Chang, X.; Biswas, S. K.; Balsbaugh, J. L.; Liddle, J.; Chen, M.-H.; Matson, A. P.; Alder, N. N.; Cong, X. Pain/Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Neurodevelopment in Preterm Infants. *Dev Neurosci* **2024**, *46* (5), 341–352. <https://doi.org/10.1159/000536509>.
- (29) Cong, X.; Wu, J.; Vittner, D.; Xu, W.; Hussain, N.; Galvin, S.; Fitzsimons, M.; McGrath, J. M.; Henderson, W. A. The Impact of Cumulative Pain/Stress on Neurobehavioral Development of Preterm Infants in the NICU. *Early Hum Dev* **2017**, *108*, 9–16. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2017.03.003>.

- (30) Nakhleh-Philippe, P.; Zores, C.; Stern-Delfils, A.; Escande, B.; Astruc, D.; Severac, F.; Kuhn, P. Adequacy of Sedation Analgesia to Support the Comfort of Neonates Undergoing Therapeutic Hypothermia and Its Impact on Short-Term Neonatal Outcomes. *Front Pediatr* **2023**, *11*, 1057724. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1057724>.
- (31) Hoffman, K.; Bromster, T.; Hakansson, S.; van den Berg, J. Monitoring of Pain and Stress in an Infant with Asphyxia during Induced Hypothermia: A Case Report. *Adv Neonatal Care* **2013**, *13* (4), 252–261. <https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e31829d8baf>.

AUTEURE : Nom : JANOT

Prénom : Floriane

Date de soutenance : 7 mars 2025

Titre de la thèse : Etude de la morbidité hospitalière associée à l'hypothermie précoce chez le nouveau-né prématuré.

Thèse - Médecine - Lille « Année 2024 »

Cadre de classement : *Néonatalogie*

DES + FST/option : *Pédiatrie + Néonatalogie*

Mots-clés : **prématuré, hypothermie précoce, morbidité hospitalière, prévention**

Résumé :

Pour chaque nouveau-né, la régulation thermique est une adaptation cruciale dont va dépendre sa survie. Le nouveau-né prématuré est particulièrement exposé au risque d'hypothermie précoce (dans les 24 premières heures de vie) : les recommandations de prévention sont écrites par l'OMS depuis plus de 10 ans mais l'incidence de l'hypothermie reste élevée. De plus, les conséquences sur le risque vital et les morbidités néonatales sévères sont bien connues mais ont souvent été étudiées chez les extrêmes prématurés.

Après avoir déterminé l'incidence de l'hypothermie et les facteurs associés à sa survenue, l'objectif principal de notre étude était la recherche de lien entre une hypothermie précoce et la morbidité néonatale intrahospitalière chez les enfants prématurés nés entre 29 et 34 + 6 SA.

Nous avons inclus 163 nouveau-nés dont l'âge gestationnel médian était de 33 + 3 SA [32 ; 34 + 5] et dont le poids de naissance médian était de 1 770 g [1550 ; 2120].

L'incidence de l'hypothermie précoce était de 27.6 % [21.0 ; 35.3]. Les facteurs de risque connus d'hypothermie précoce étaient confirmés dans cette étude.

En analyse bivariée, les nouveau-nés du groupe hypotherme étaient plus susceptibles de nécessiter un traitement respiratoire intensif et de présenter des anomalies neurologiques. En analyse multivariée, les résultats ne mettaient pas en évidence de lien entre l'exposition à l'hypothermie précoce chez les nouveau-nés prématurés et plusieurs paramètres cliniques, après ajustement sur les variables confondantes comme l'âge gestationnel et le poids de naissance. Plusieurs hypothèses tendent à expliquer cette discordance de résultats avec les données de la littérature.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux appréhender l'impact à long terme de l'hypothermie sur ces nouveau-nés. L'hypothermie demeure un facteur de stress pour ces nouveau-nés vulnérables, avec des implications potentielles sur leur stabilité physiologique et leur confort, éléments cruciaux pour leur développement.

Composition du Jury :

Président : Pr Laurent STORME

Assesseurs : Pr Pierre TOURNEUX, Dr Kévin LE DUC, Dr Marine GOUTNER

Directrice de thèse : Pr Marie-Laure CHARKALUK