

5

Principales étiologies des facteurs de risque

Plusieurs éléments antérieurs à l'accouchement sont désormais bien identifiés comme à l'origine des facteurs de risque de handicap ou déficience pour le fœtus ou le nouveau-né. Les causes de prématurité, retard de croissance intra-utérin ainsi que diverses anomalies ou pathologies sont explorées successivement. Les événements au moment de l'accouchement sont également étudiés en tant que facteurs de risque de déficience ou handicap.

Accouchement prématuré

La morbidité néonatale est élevée chez les enfants prématurés. Environ la moitié des paralysies cérébrales concernent des enfants nés avant terme (Hagberg, 2001). La prévalence se situe entre 85 et 95 pour 1 000 naissances vivantes avant 28 semaines révolues d'aménorrhée (SA), 50 et 60 pour 1 000 naissances entre 28 et 31 SA, 3 et 6 pour 1 000 naissances entre 32 et 36 SA et environ 1 pour 1 000 naissances à terme (Hagberg, 2001 ; Topp, 2001).

La proportion de naissances avant 37 SA ne diminue pas. Elle a même augmenté entre 1995 et 1998, passant de 5,9 % à 6,8 %, essentiellement par augmentation de la prématurité « modérée » entre 35 et 37 SA (Blondel et coll., 2001). Ce taux est meilleur que celui des États-Unis, 10 %, et se situe dans la fourchette moyenne européenne (Ancel, 2002). Il est de 4,9 % pour les grossesses uniques, appelées aussi grossesses singletons. Environ un tiers de la prématurité est médicalement induite, deux tiers sont spontanés. Au sein de la prématurité spontanée, on distingue le travail prématuré à membranes intactes (1/3 des accouchements prématurés) du travail prématuré à membranes rompues (entre 14 % et 42 %) (Ancel, 2002). Cependant, il existe des variations en fonction de l'âge gestationnel documentées par l'enquête EPIPAGE. Ainsi, le travail à membranes intactes est d'autant plus fréquent qu'il se produit tôt dans la grossesse : 25 % des accouchements prématurés entre 27 et 32 SA, 44 % entre 24 et 26 SA et 69 % avant 24 SA (Ancel, 2002).

Il convient cependant de garder à l'esprit qu'environ la moitié des enfants présentant un déficit d'origine périnatale sont nés à terme (Grether et coll., 1992 ; Nelson, 2003).

Facteurs de risque de prématurité

Plusieurs facteurs de risque sont classiquement associés à la prématurité. Les facteurs de risque exposant à la prématurité modérée et à la très grande prématurité sont les mêmes. L'association est cependant plus forte pour certains facteurs de risque, parmi lesquels le niveau socio-économique, l'âge maternel avancé, l'indice de masse corporelle élevé, les antécédents obstétricaux et le tabagisme (Ancel et coll., 1999). Le travail prématuré est souvent associé à une autre complication de la grossesse : hypertension artérielle (HTA) (2 %), placenta praevia (PP) (4 %), hématome rétroplacentaire (HRP) (7 %), pathologie hémorragique (16 %). La contribution relative des différents facteurs de risque varie en fonction de l'âge gestationnel. Lettieri et coll. (1993) montrent, dans une étude portant sur 50 accouchements prématurés entre 23-26 SA, que les anomalies placentaires (PP, HRP) sont fréquemment associées à la très grande prématurité (50 %), ainsi que les infections (38 %) et les facteurs immunologiques (30 %). Sont retrouvés également comme facteurs associés, la béance cervicale (16 %), les pathologies maternelles (10 %), les traumatismes et la chirurgie lourde (8 %) et les anomalies fœtales (6 %). Ces causes sont associées entre elles dans 58 % des cas, isolées dans 38 % des cas. Dans 4 % des cas, aucun facteur n'est identifié en association avec la prématurité.

L'infection prénatale est également une cause importante de travail prématuré à membranes intactes. Les travaux de Romero et coll. ont retrouvé une infection intra-amniotique asymptomatique dans 13 % des cas de travail prématuré à membranes intactes (Romero et coll., 2001). Dans 37 % des cas, une chorio-amniotite se développe secondairement. Le retard de croissance intra-utérin est un facteur de risque de prématurité (Zeitlin et coll., 2000).

Les conditions socio-économiques défavorables constituent un facteur de risque de prématurité, de même que les conditions de vie familiale (Ancel, 1999 ; Zeitlin, 2002). À partir d'une enquête cas-témoins européenne, Ancel et coll. (1999) ont observé un excès de risque de grande prématurité lorsque les femmes vivaient en couple non marié (*odds ratio*, OR : 1,46 ; IC 95 % [1,25-1,70]), comparé à des femmes vivant en couple marié ; le risque était supérieur lorsque les femmes ne vivaient pas avec le père de l'enfant (OR : 1,87 ; IC 95 % [1,51-2,32]). La fréquence de la prématurité dans les grossesses multiples justifie une approche singulière.

Il faut pouvoir reconnaître les menaces d'accouchement prématuré (MAP) dans un objectif de prévention de la prématurité d'abord et des handicaps et déficiences qui peuvent lui être associés ensuite. Les MAP constituent la première cause d'hospitalisation pendant la grossesse en France : plus du tiers

(38 %) des 20 % d'hospitalisations (Ancel, 2002). Les critères sont cliniques, biologiques et échographiques :

- cliniques : association de contractions et de modifications cervicales. De nombreux faux-positifs sont toutefois observés : 50 % des MAP cliniques (20 à 67 % selon les études) accouchent avant 37 SA (Ancel, 2002) ;
- biologiques : fibronectine, interleukine 6 ;
- échographiques : mesure du col, protrusion des membranes.

Facteurs pronostiques de handicaps ou déficiences en cas de prématurité

Le sexe de l'enfant semble jouer un rôle avec une tendance à l'augmentation du risque pour les garçons. Les infections exercent un effet négatif surajouté (O'Shea et coll., 1998). En revanche, la prééclampsie est associée à un moindre risque (O'Shea et coll., 1998). Enfin, il est important de rappeler le bénéfice de la corticothérapie prénatale de maturation fœtale par la bêta-méthasone sur la morbidité et la survenue d'hémorragies intraventriculaires (Crowley, 2000).

Retard de croissance intra-utérin

Plusieurs études confirment que la mortalité, la morbidité et les séquelles sont plus fréquemment observées chez les grands prématurés ayant un retard de croissance intra-utérin (Pena et coll., 1988 ; Arnold et coll., 1991 ; Paz et coll., 1993 ; Schiff et coll., 1993 ; Sung et coll., 1993 ; Tyson et coll., 1995 ; McCarton et coll., 1996 ; Piper et coll., 1996).

Hémorragies intraventriculaires et leucomalacies

Les hémorragies intraventriculaires et les leucomalacies dépendent :

- du sexe de l'enfant : il semble exister une tendance à l'augmentation du risque chez les garçons ;
- des pathologies de la grossesse : l'infection constitue un facteur de risque surajouté ; la prééclampsie pourrait avoir un rôle réducteur du risque (OR : 0,3 ; IC 95 % [0,1-0,8], O'Shea et coll., 1998) ;
- de la corticothérapie prénatale : l'administration de bêtaméthasone est associée à une diminution du risque de séquelles neurologiques (OR : 0,62 ; IC 95 % [0,36-1,08], méta-analyse de Crowley, 2000) ;
- du lieu de naissance, qui paraît avoir un impact sur le devenir à long terme des enfants prématurés.

Lieu de naissance

Le devenir des prématurés a été significativement amélioré par l'introduction des unités de soins intensifs néonataux dans les années 1960 (Budetti et McManus, 1982), puis par la régionalisation de la prise en charge périnatale dans les années 1970 (McCormick et coll., 1985). Le bénéfice du transfert des mères à haut risque vers les centres périnataux avant l'accouchement au

lieu du transfert les enfants après leur naissance (enfants dits *outborn*) a été démontré par des travaux rapportant des taux de survie des enfants de petit poids et des enfants prématurés meilleurs pour les enfants nés dans des centres de niveau III que pour les *outborn* (Phibbs et coll., 1996 ; Doyle et coll., 1997), avec des incidences d'hémorragies intraventriculaires, de leucomalacies et d'entérocolites nécrosantes plus importantes pour les *outborn* (Bucher et coll., 1998 ; Towers et coll., 2000). À partir de données françaises et avec un recul de deux ans, Truffert et coll. ont montré que la prévalence du handicap était moindre dans le groupe *inborn* (Truffert et coll., 1998).

Un travail récent (Lee et coll., 2003) confirme l'intérêt du transfert *in utero* pour les grands prématurés de moins de 30 SA, sans retrouver de bénéfice pour la population des plus de 30 SA. Les bénéfices du transfert pourraient être augmentés pour les enfants de plus de 30 SA en ciblant la population des femmes à transférer en anténatal en fonction de facteurs de risque (retard de croissance intra-utérin, malformation ou infection).

Les enfants grands prématurés nés à Paris ou dans la petite couronne naissent dans 58 % des cas dans une maternité de niveau III. Le pourcentage de naissances prématurées en niveau III augmente entre 22 et 26 SA, se stabilise jusqu'à 30 SA et diminue à nouveau au-delà de 30 SA. Ce pourcentage est plus élevé pour les naissances multiples (71 %) que pour les naissances uniques (52 %) (Ancel et coll., 2001).

Retard de croissance intra-utérin

Entre 1995 et 1998, la proportion d'enfants de moins de 2 500 g est passée de 6,2 à 7,2 %. La plus grande partie de cette différence provient du groupe d'enfants pesant entre 2 000 et 2 499 g.

Les embryopathies de nature chromosomique, infectieuse (embryopathies Torsch), génétique et toxique parmi lesquelles le syndrome « d'alcoolisation fœtale », les malnutritions fœtales, les syndromes vasculo-rénaux restent les premières causes d'hypotrophie à la naissance (pratiquement 50 % des cas). S'y adjoignent les grossesses multiples, le tabagisme, les maladies vasculaires chroniques et certaines pathologies maternelles.

Dépistage en population du RCIU

Affirmer un RCIU n'est possible que lorsque la datation du début de grossesse est précise (anamnèse et confirmation par une échographie réalisée aux alentours de la 12^e SA). Le diagnostic de RCIU repose sur la clinique et sur l'échographie. La mesure de la hauteur utérine est une technique simple et reproductible. Sa sensibilité est médiocre (25 % à 45 % environ) sur un seul examen. L'échographie occupe donc une place centrale dans le dépistage et le

diagnostic du RCIU. Sa sensibilité varie en fonction du terme. Elle paraît optimale à 34 SA (Warsof et coll., 1986) : elle est alors de l'ordre de 60 % pour une spécificité de 85 %.

Certains auteurs préconisent d'associer les critères cliniques et échographiques afin d'améliorer le dépistage des RCIU ; ils proposent des scores prédictifs (Hill et coll., 1989).

Facteurs pronostiques en cas de RCIU

Les facteurs pronostiques de handicap en cas de RCIU sont :

- l'asphyxie périnatale ;
- l'âge gestationnel ;
- le sexe masculin ;
- un petit périmètre crânien : plus qu'un petit périmètre crânien, c'est le non-rattrapage du périmètre crânien qui constitue un mauvais pronostic ;
- des troubles métaboliques néonataux : l'hypoglycémie à la naissance comporte un risque élevé d'anomalies neuro-comportementales ultérieures.

Infections

Il existe deux grands cadres dans lesquels l'infection expose l'enfant à venir à un risque neurologique : lorsqu'il existe une infection fœtale (l'infection maternelle causale étant au second plan, voire asymptomatique) et lorsqu'il existe une infection maternelle retentissant sur l'ensemble de la grossesse.

Infections maternelles

Il existe une association significative forte entre la survenue de leucomalacies périventriculaires cavitaires et la présence d'une chorio-amnionite clinique (risque relatif, RR : 3 ; IC 95 % [2,2-4,0]) ou histologique (OR : 2,1 ; IC 95 % [1,5-2,9]) (Wu et Colford, 2000). Les hémorragies intraventriculaires sont multipliées par un facteur de 2 à 4 en cas d'infection intra-utérine (Dammann et Leviton, 1997). Dans un échantillon de 108 enfants nés à terme atteints de paralysie cérébrale, comparé à un groupe contrôle de 218 enfants, le facteur de risque principal était la présence d'une chorio-amnionite (OR : 4,1 ; IC 95 % [1,6-10,1]), rendant compte de 14 % des handicaps chez les enfants non prématurés (Wu et coll., 2003).

Par ailleurs, des travaux rétrospectifs suggèrent qu'il y aurait un bénéfice à extraire le plus rapidement possible le fœtus en cas de chorio-amnionite, y compris au prix d'une césarienne (Baud et coll., 2000). Ceci ne peut faire aujourd'hui l'objet d'une recommandation en l'absence de données contrôlées permettant de confirmer ces résultats.

Bien qu'il existe des zones de discussion pour lesquelles des travaux restent nécessaires, ces données ont amené les professionnels à éditer des recommandations pour la pratique clinique en ce qui concerne le portage des agents pathogènes que sont le streptocoque B et *Escherichia coli*, ainsi que pour la prise en charge des chorio-amniotites¹.

Infections fœtales

Les infections fœtales à cytomégalovirus (CMV), toxoplasmose, herpès, rubéole augmentent considérablement le risque de déficit neurologique post-natal (OR : 2,97 ; IC 95 % [1,52-5,80]) (Badawi et coll., 1998). Les conséquences des infections par le virus de la rubéole et par le toxoplasme sont prévenues par le dépistage systématique des séroconversions, inscrit dans la loi. La question du dépistage systématique des séroconversions maternelles à CMV est actuellement en débat (Collinet et coll., 2004).

Cas particuliers des grossesses multiples

Les jumeaux présentent un risque extrêmement élevé de prématurité et de petit poids à la naissance. Le risque de prématurité est multiplié par 10 et le risque de poids inférieur à 2 500 g par 11 (Pettersson et coll., 1993). L'excès de risque est observé aussi bien pour la prématurité modérée que pour la grande prématurité. Ainsi, 9,9 % des jumeaux naissent avant 32 SA au lieu de 0,9 % des enfants uniques. De même, la proportion d'enfants de moins de 1 000 g est de 4,3 % chez les jumeaux et de 0,4 % chez les enfants uniques.

L'état des enfants à la naissance se caractérise par un plus grand nombre de mort-nés et d'enfants ayant un score d'Apgar inférieur à 8 à une minute ou cinq minutes chez les jumeaux que chez les enfants uniques. L'ensemble de ces différences conduit à un taux de transfert beaucoup plus élevé chez les jumeaux. Au total, 46 % des jumeaux sont transférés dans un autre service ou font l'objet d'une hospitalisation particulière au sein de la maternité *versus* 7 % des enfants uniques. Parmi les enfants transférés ou ayant eu une hospitalisation particulière, un quart des jumeaux sont envoyés dans un autre établissement ; ce chiffre est sensiblement le même pour les enfants uniques.

Le pronostic neurologique est une des questions centrales posées par les grossesses multiples. En effet, cette condition est clairement associée à une morbidité neurologique importante, de l'ordre de 4 fois supérieure à celle des singletons (Pettersson et coll., 1993 ; Williams et coll., 1996).

Le pronostic neurologique global des jumeaux est grevé essentiellement par la fréquence de l'hypotrophie et de la prématurité chez ces enfants. Le taux

de complications neurologiques à long terme n'est pas différent chez les jumeaux bichoriaux et chez les singletons après appariement pour l'âge et le poids de naissance, en l'absence de malformation.

Il existe une augmentation du risque malformatif en cas de gémellité, portant essentiellement sur les anomalies de fermeture du tube neural pour lesquelles la fréquence est pratiquement doublée (RR : 2,21 ; IC 95 % [1,66-2,96] pour encéphalocèle) (Mastroiacovo et coll., 1999).

Il existe enfin une morbidité spécifique des grossesses monochoriales, indépendante de ces facteurs et responsable de lésions anoxo-ischémiques caractéristiques, en lien notamment avec les anastomoses vasculaires constamment présentes entre les deux circulations. La complication majeure dans ce cadre est le syndrome transfuseur-transfusé (STT) sévère, où le pronostic neurologique des enfants survivants est compromis dans 4 % à 18 % des cas. Ce taux varie en fonction des séries, des thérapeutiques utilisées et de la méthode d'évaluation neurologique employée. La destruction au laser des anastomoses paraît cependant assurer la morbidité la plus faible.

En lien ou non avec un STT, le taux de mortalité intra-utérine (MIU) est très augmenté en cas de grossesse monochoriale, la MIU d'un co-jumeau induisant un risque de l'ordre de 20 % de séquelles neurologiques chez le survivant.

Indépendamment de la survenue d'un syndrome transfuseur-transfusé ou d'une mort fœtale, une issue négative incluant le décès, le retard mental ou la paralysie cérébrale est observée chez environ 10 % des jumeaux monochoriaux nés vivants (Minakami et coll., 1999).

Souffrances anoxiques per-partum

Environ 10 % seulement des paralysies cérébrales paraissent être dues à une asphyxie périnatale. Si l'on considère uniquement la population des enfants nés à terme, les proportions seraient proches de 15 % (Blair, 2001).

Dans pratiquement la moitié des cas, l'asphyxie néonatale est une conséquence du travail, sans qu'elle puisse être prévenue ou dépistée. En effet, il est possible que certains cas d'asphyxie per-partum soient une conséquence de l'état pathologique antepartum. Les autres pathologies dépistées par les indicateurs néonataux d'asphyxie pourraient être des pathologies d'origine exclusivement prénatale.

Le premier problème vient de la grande difficulté à authentifier l'asphyxie per-partum dans la mesure où les indicateurs sont peu spécifiques et communs à toute la période périnatale (tableau 5.I). Il existe cependant une approche diagnostique codifiée, fondée sur le diagnostic de l'asphyxie néonatale et sur la démonstration du rôle causal des événements survenus pendant le travail.

Le diagnostic d'asphyxie néonatale est basé sur les critères suivants :

- score d'Apgar inférieur à 5 à 5 minutes ;
- pH néonatal inférieur à 7, mais 80 % des enfants auront un développement normal (King et coll., 1998) ;
- acidose métabolique (lactates, déficit de base) ;
- encéphalopathie hypoxo-ischémique : respiration, tonus, vigilance, réflexes convulsions, score d'Amiel-Tison.

Dans un second temps, seule l'analyse du travail et les données obstétricales pourront orienter vers une anoxie per-partum qui ne pourra être affirmée que devant des anomalies majeures des éléments de surveillance du travail : enregistrement du rythme cardiaque fœtal, pH au scalp, oxymétrie, électro-encéphalogramme.

Ainsi, la majorité des néonatalogistes ont adopté les critères diagnostiques du Collège britannique d'obstétrique, tels que relayés par MacLennan (1999).

Tableau 5.1 : Critères de diagnostic de l'asphyxie per-partum (d'après MacLennan, 1999)

Critères essentiels de diagnostic de l'asphyxie per-partum
Acidose métabolique : pH < 7,00 et déficit de base \geq 12 mmol/l
Encéphalopathie précoce chez un enfant né \geq 34 SA
Paralysie cérébrale de type quadriplégie ou dystonie
Critères suggérant ensemble une origine per-partum
Événement « sentinelle » d'hypoxie : rupture utérine, procidence
Détérioration subite et prolongée du rythme cardiaque fœtal, juste après l'événement
Score d'Apgar entre 0 et 6 à plus de 5 min post-partum
Atteinte multiviscérale
Imagerie cérébrale précoce altérée

Le second problème est que les marqueurs dont nous disposons actuellement ne permettent d'identifier qu'environ 50 % des nouveau-nés qui développeront ultérieurement une paralysie cérébrale d'origine périnatale (Perlman, 1997). Dans ce contexte, l'efficacité des interventions pendant le travail sur la survenue d'une paralysie cérébrale n'est pas clairement établie (Goffinet et Bréart, 2003).

Ainsi, l'asphyxie per-partum est un facteur de risque de paralysie cérébrale probablement modéré, qui passe tout à fait au second plan dans les populations à risque que sont les prématurés ou les enfants présentant un retard de croissance *in utero*, par exemple.

Causes de l'anoxie per-partum

Il est très difficile de préciser la part relative des différents facteurs de risque d'anoxie per-partum, car celle-ci varie considérablement en fonction de la population étudiée et, en particulier, en fonction de son niveau socio-économique. Dans les pays favorisés, les situations à risque d'anoxie

per-partum sont les anomalies d'insertion placentaire (OR : 3,74 ; IC 95 % [2,15-6,51]), la primiparité (3,10 ; IC 95 % [2,57-3,74]), l'abus d'alcool (1,75 ; IC 95 % [1,18-2,59]), la prééclampsie (1,49 ; IC 95 % [1,06-2,08]), les enfants de sexe masculin (1,48 ; IC 95 % [1,24-1,77]) et le RCIU (1,33 ; IC 95 % [1,04-1,70]) (Heinonen et Saarikoski, 2001).

Dans les pays défavorisés, un impact fort du suivi prénatal, du diabète et de la post-maturité est mis en évidence, même si les autres facteurs de risque persistent (Ellis et coll., 2000). Ceci souligne l'importance de la mise en place de stratégies de suivi de grossesse touchant l'ensemble de la population dans nos pays développés.

Impact de la voie d'accouchement

De manière générale, il a été bien démontré qu'une politique de césarienne systématique ne permettait pas de faire diminuer le nombre d'enfants atteints de paralysie cérébrale.

En ce qui concerne l'accouchement par le siège, les résultats, non encore publiés, de la cohorte française EIPAGE viennent corroborer différents travaux déjà rapportés (Krebs, 1999 ; Sibony et coll., 2003) et s'inscrivent en faux contre les résultats de la méta-analyse de Hannah et coll., dont les limites méthodologiques ont été souvent évoquées (Hannah et coll., 2000). Il ne semble pas exister d'excès de risque lié à l'accouchement par le siège, si celui-ci a lieu dans le respect des conditions d'accouchement définies par les professionnels, relayées en particulier par le Collège national des gynécologues et obstétriciens français.

En ce qui concerne les enfants prématurés en position du siège, les résultats sont contradictoires. À partir de données rétrospectives la majorité des auteurs retrouvent, le plus souvent, un avantage en termes de morbidité lorsqu'une césarienne est pratiquée (Ingemarsson et coll., 1978 ; De Crespigny et Pepperell, 1979). Des travaux plus récents soulignent l'importance d'une technique irréprochable permettant de ne pas retrouver de différence en termes de devenir néonatal (Richmond et coll., 2002). Cependant, le travail de Wolf et coll. (1999) apporte un début de réponse à partir d'une série d'enfants, examinés à 2 ans, pour lesquels il n'a pas été retrouvé de différence sauf pour les enfants prématurés nés par voie basse en siège complet.

Il existe une population d'enfants qui pourraient bénéficier d'une césarienne précoce : les prématurés soumis à une chorio-amnionite maternelle, pour lesquels les données rétrospectives paraissent aller dans ce sens (Baud et coll., 2000). En revanche, aucun travail prospectif randomisé n'a pu trancher définitivement cette question.

Anomalies de l'hémostase maternelle ou fœtale

De nombreux travaux établissent un lien entre un trouble de l'hémostase maternelle ou fœtale et la survenue d'un handicap neurologique par hémorragie ou par thrombose.

L'exemple le plus classique est l'immunisation plaquettaire materno-fœtale. La thrombopénie fœtale ou néonatale est responsable d'hémorragies intracérébrales pouvant entraîner un handicap majeur. Ces allo-immunisations sont importantes à dépister car elles ont tendance à récidiver et exigent une prise en charge adéquate (Chabrier et coll., 2002). La relation causale est également claire pour les infarctus veineux liés à une thrombophilie, facteur de risque connu de la pathologie thrombotique veineuse, y compris cérébrale. Cependant, les accidents périnatals d'origine veineuse sont rares comparés aux accidents d'origine artérielle pour lesquels les mécanismes impliqués sont moins clairs. Le fait que l'association thrombophilie et infarctus soit attestée par plusieurs études chez le nouveau-né, alors qu'elle est moins fréquente pour les sujets plus âgés, suggère qu'une ou plusieurs caractéristiques du fœtus et du nouveau-né prédisposent spécifiquement cette tranche d'âge aux infarctus cérébraux sur thrombophilie. Les théories actuelles font intervenir l'interface vasculaire materno-fœtale placentaire. En effet, des lésions d'infarctus, d'occlusion des capillaires fœtaux ou de capillarité ombilicale sont souvent observées sur les placentas d'enfants ayant eu un infarctus cérébral périnatal. Par ailleurs, un thrombus veineux formé sur ces lésions peut migrer dans la circulation fœtale, embolisant préférentiellement les artères cérébrales après passage par le foramen ovale (Chabrier et coll., 2002). Les thrombophilies ont un impact sur le devenir neurologique des enfants, par l'intermédiaire des anomalies du développement vasculo-placentaire qu'elles entraînent. Celles-ci sont responsables de prééclampsie, de retard de croissance intra-utérin ou d'hématome rétroplacentaire. Enfin, il semble exister une association entre thrombophilie et handicap neurologique, en l'absence de lésion cérébrale décelable. Son interprétation est plus complexe et de nombreuses hypothèses faisant intervenir les facteurs de croissance neuronale ainsi que les facteurs d'angiogenèse sont en cours d'exploration.

En raison notamment du caractère différé de la découverte d'une anomalie neurologique par rapport à l'accident initial, les difficultés méthodologiques font qu'il n'existe pas de travaux permettant d'estimer la part des anomalies de l'hémostase dans la survenue du handicap d'origine périnatale.

Les allo-immunisations plaquettaires maternelles ne sont dépistables qu'en présence d'un cas index, diagnostiqué en règle face à une thrombopénie néonatale.

Compte tenu de la fréquence des thrombophilies (à titre d'exemple, 5-7 % pour la mutation Leiden du facteur V) et de leur part probablement très

modeste dans la survenue du handicap périnatal, leur dépistage systématique face à toute grossesse n'est pas justifié.

Intoxications fœtales

Les facteurs environnementaux peuvent être classés en trois catégories selon les connaissances sur leur impact néonatal : les facteurs certainement délétères tels que l'éthanol, les facteurs suspects et les facteurs inoffensifs (Gressens et coll., 2001).

Facteurs certainement délétères

Un certain nombre de facteurs comme l'alcool, la cocaïne, d'autres drogues parmi lesquelles les anticonvulsivants sont considérés comme des facteurs délétères.

Alcool

L'alcool traverse aisément la barrière placentaire, passant ainsi de la mère à l'enfant. Les concentrations d'éthanol dans le liquide amniotique et chez le fœtus atteignent alors des valeurs comparables à celles mesurées dans le sang maternel. De plus, le taux en éthanol dans le lait maternel est de 10 % plus élevé que dans le sang (Inserm, 2001). Divers troubles peuvent se manifester chez l'enfant selon l'ampleur de l'intoxication : baisse du poids du bébé à la naissance, accouchement prématuré, troubles du comportement et même sévères anomalies du développement physique et psychologique. Les manifestations les plus graves de l'exposition prénatale à l'alcool portent le nom de syndrome d'alcoolisation fœtale. Son incidence est estimée entre 0,5 et 3 pour 1 000 naissances. Il se caractérise chez l'enfant par des malformations craniofaciales, un retard de croissance et des handicaps comportementaux et cognitifs. Le risque d'accoucher d'un enfant de faible poids ou d'un enfant présentant des troubles cognitifs apparaît généralement pour des consommations supérieures ou égales à 20 g par jour. Néanmoins, d'après les études expérimentales, il n'a jamais été mis en évidence de dose seuil en deçà de laquelle la consommation d'alcool serait sans danger pour le fœtus, durant toute la période de la conception à la naissance.

Le développement de tous les organes peut être contrarié par une exposition prénatale à l'alcool mais c'est sur le système nerveux central que l'éthanol exerce ses principaux effets, avec parfois de lourdes conséquences sur le développement psychomoteur de l'enfant. Dans un groupe de femmes ayant consommé au moins 2 à 3 verres d'alcool par jour pendant leur grossesse, une diminution du quotient intellectuel, de 5 à 7 points, a été mise en évidence chez leur enfant d'âge préscolaire ou scolaire (Inserm, 2001). Une étude (Streissguth et coll., 1994) a permis de suivre jusqu'à l'âge de 14 ans des

enfants dont les mères avaient consommé de telles quantités d'alcool pendant leur grossesse. Ces jeunes rencontrent, pour la plupart, des problèmes de mémorisation et d'apprentissage (Olson et coll., 1998).

Enfin, les travaux longitudinaux réalisés par l'équipe de Streissguth ont permis de montrer que les enfants exposés *in utero* à l'alcool par la consommation maternelle rencontraient des difficultés particulières à long terme (Famy et coll., 1998 ; Kelly et coll., 2000) : problèmes de santé mentale (94 % des cas) ; difficultés scolaires majeures (60 %) ; problèmes avec la justice chez les adolescents et les adultes (60 %) ; incarcération ou hébergement forcé (50 %) ; conduites sexuelles inappropriées chez les adolescents et les adultes (49 %) ; problèmes de consommation abusive d'alcool ou de drogues (35 %) ; incapacité de vivre de façon autonome ou de conserver un emploi (80 %).

Diabète maternel

Le diabète peut avoir un impact sur le développement neurologique des enfants par différentes voies. Il existe une augmentation du risque malformatif en cas de diabète insulino-dépendant mal équilibré durant la période autour de la conception (Miller et coll., 1981). Un risque accru de troubles du développement cérébral et peut-être d'anomalies du comportement est observé en cas de diabète maternel pendant la grossesse, y compris en cas de diabète gestationnel pur (Ornoy et coll., 1999). Ces conclusions sont fondées essentiellement sur des travaux expérimentaux chez le rongeur et retrouvées sur de très petites séries chez l'humain. Elles nécessitent d'être confirmées par des études de cohorte avant que des conclusions définitives puissent être diffusées. Le substratum anatomique pourrait être des lésions de l'hippocampe liées à des anomalies métaboliques périnatales associées au diabète maternel : déficit en fer, hypoxie chronique, conséquences des hypoglycémies néonatales (Nelson, 2000).

Phénylcétonurie non traitée

La phénylalanine en concentration élevée agit comme une substance tératogène et l'enfant d'une mère phénylcétonurique dont le régime n'est pas strictement contrôlé présente un risque très élevé de retard mental, de microcéphalie, de retard de croissance intra-utérin et de malformation cardiaque. Depuis l'introduction du test de détection des maladies métaboliques à la naissance (test de Guthrie) et du traitement préventif par le régime pauvre en phénylalanine, la phénylcétonurie ne semble plus être un problème important. Toutefois, le problème subsiste pour la phénylcétonurie maternelle dans sa forme subclinique. Par conséquent, ces femmes sans retard mental ignorent parfois leur maladie. Leurs taux de phénylalanine sont inoffensifs pour elles, mais, à cause du système de transport placentaire très performant, ils seront toxiques pour leur enfant. Il est donc fortement recommandé de doser la phénylalanine plasmatique chez toute mère d'un enfant

présentant un tableau clinique compatible avec le syndrome d'hyperphénylalaninémie fœtale.

Facteurs suspects ou sans impact

Parmi les facteurs suspects d'être impliqués dans le risque périnatal, il faut citer l'exposition au plomb, les benzodiazépines et la nicotine. Les facteurs qui ont été démontrés comme étant sans impact sur le développement cérébral sont les doses modérées de caféine et la méthadone.

Autres facteurs de risque

Parmi d'autres facteurs de risque, citons les déficits nutritionnels et les facteurs sociaux et environnementaux.

Déficits nutritionnels

Le déficit en folates peut avoir un impact sur le développement neurologique des enfants par l'intermédiaire des anomalies de fermeture du tube neural auxquelles il est associé. Le syndrome d'insuffisance thyroïdienne congénital est une maladie endémique due à une insuffisance en iode de l'environnement soit directe, soit résultant d'une insuffisance thyroïdienne maternelle.

Facteurs sociaux et environnementaux

Même s'il est difficile de faire la part des facteurs socio-environnementaux et des pathologies induites par les conditions de vie, il n'en reste pas moins que de nombreuses études convergent pour suggérer un impact indépendant de ces facteurs sur la survenue d'un handicap néonatal.

Ainsi, Badawi et coll. (1998) retrouvent une augmentation du risque lorsque la mère est sans emploi (OR : 3,6 ; IC 95 % [1,10-11,80]), fait un travail manuel (3,84 ; IC 95 % [1,43-10,28]) ou est femme de ménage (2,48 ; IC 95 % [1,14-5,39]) comparé aux enfants dont la mère est commerçante ou employée. De même, on retrouve comme facteur de risque l'absence de couverture sociale (OR : 3,46 ; IC 95 % [1,25-9,59]).

Le suivi des enfants nés hypotrophes a mis en évidence un impact significatif sur leur développement, mesuré à 3 ans, du quotient intellectuel de leur mère, de son statut marital et de son environnement social (Bacharach et Baumeister, 1998).

Le rôle du suivi prénatal est également suggéré par de nombreux travaux. Ainsi, Vintzileos et coll. (2002) retrouvent une différence significative, en termes de mortalité néonatale, entre des groupes de mères ayant eu une

bonne surveillance médicale et des groupes de mères n'ayant pas bénéficié de suivi prénatal. Ce travail confirme également l'impact du milieu socio-économique. De la même façon, de nombreux travaux retrouvent une association forte entre la survenue de complications obstétricales et le manque de suivi prénatal. Compte tenu du lien entre l'occurrence de complications obstétricales et la survenue de séquelles à long terme, il est tentant d'extrapoler que l'absence de suivi, dont on sait qu'il est directement lié au niveau socio-économique et aux difficultés d'accès aux soins, est un facteur de risque de survenue de séquelles neurologiques.

Contributions relatives des différents facteurs de risque

Le poids relatif des différents facteurs de risque de handicap néonatal est difficile à préciser car peu de travaux sont tout à fait satisfaisants sur le plan méthodologique. Cependant, la majorité des auteurs s'accordent pour imputer à la prématurité la moitié des handicaps d'origine périnatale (tableau 5.II). Pour les enfants nés à terme, les facteurs de risque majeurs sont la chorio-amniotite (OR : 4,1 ; IC 95 % [1,6-10,1]), le RCIU (OR : 4 ; IC 95 % [1,3-12,0]), l'origine ethnique noire (OR : 3,6 ; IC 95 % [1,4-9,3]) et un âge maternel supérieur à 25 ans (OR : 2,6 ; IC 95 % [1,3-5,2]). Ces résultats ont été obtenus à partir d'une cohorte d'enfants nés à terme en Californie. Étaient exclues de ces données les anomalies constitutionnelles, génétiques ou morphologiques (Wu et coll., 2003).

Tableau 5.II : Étiologie des paralysies cérébrales d'origine anté-, péri- et néonatale

80 % sont d'origine anténatale
Prématurité (50 %)
Retard de croissance intra-utérin
Infections (embryofoetopathies : rubéole, toxoplasmose...) : 11 %
Niveau socio-économique et socioculturel
Intoxications durant la grossesse (alcoolisation foetale...)
Hérédité
Malformations cérébrales
Aberrations chromosomiques (trisomie 21, Klinefelter, cri du chat), anomalies du chromosome X
Erreurs innées du métabolisme (phénylcétonurie...)
10 % sont dues à un accident per-partum
Anoxie (manque d'oxygène) cérébrale
Hémorragie cérébrale
Ictère nucléaire...
10 % sont des séquelles d'affections survenues après la naissance
Séquelles de méningite
Séquelles d'encéphalite
Séquelles de traumatisme craniocérébral
Séquelles d'intoxication (plomb, oxyde de carbone, médicaments)
Séquelles d'anoxie (mort subite récupérée, noyade...)

En conclusion, il faut distinguer le handicap survenant chez les nouveau-nés à risque, essentiellement les prématurés mais également les enfants hypotrophiés ou exposés à différentes pathologies menaçant le développement cérébral, et le handicap survenant chez les nouveau-nés à terme sans risque prévisible.

Ainsi, si le taux de déficience est beaucoup plus important chez les enfants prématurés, et notamment chez les grands prématurés de moins de 33 SA (de l'ordre de 3 à 10 %), il est important de noter que la moitié des déficiences ou handicaps sévères de l'enfant concerne des enfants nés à terme ou près du terme.

Différents facteurs influencent le devenir des prématurés : des facteurs intrinsèques tels que l'âge gestationnel, le poids de naissance, le sexe, la gémellité ou les pathologies néonatales (lésions cérébrales, dysplasie bronchopulmonaire...) et des facteurs environnementaux tels que les prises en charge pré- et post-natales ou l'environnement familial et social.

Les autres facteurs de risque reconnus de handicap périnatal, en dehors de la prématurité, sont le retard de croissance, l'exposition prénatale à des toxiques (alcool, drogues...), les infections périnatales, les accidents neurologiques divers (accident vasculaire cérébral, traumatisme, hémorragie...).

Les grossesses multiples posent un problème spécifique car elles exposent au risque de prématurité et de retard de croissance. Cependant, mis à part le cas particulier des jumeaux monochoriaux, le devenir neurologique des jumeaux n'est pas différent de celui des singletons après appariement sur l'âge et le poids de naissance.

Concernant l'enfant né à terme considéré comme non à risque en prénatal, un autre facteur de risque de survenue de déficience et handicap au moment de la naissance est l'encéphalopathie néonatale. L'asphyxie néonatale est, dans environ 50 % des cas, une conséquence du travail, sans pour autant qu'elle puisse être prévenue ou dépistée. En ce qui concerne l'impact de la voie d'accouchement, les résultats des travaux sont divergents. D'une manière générale, il ne semble pas qu'une politique de césarienne systématique permettrait de diminuer le nombre d'enfants atteints de paralysie cérébrale.

Enfin, au moins un quart des enfants qui présenteront un handicap neurologique ne font pas partie d'un groupe à risque en néonatal. Pour ces enfants, les difficultés psychosociales de leur famille constituent un facteur de risque indépendant.

Au total, les causes prénatales sont probablement responsables de la plupart des handicaps d'origine périnatale. Ces causes étant très hétérogènes, il faut, dans la perspective de leur prévention, développer des actions selon des axes très variés. Cependant, les causes prénatales ont parfois un dénominateur commun. Ainsi, l'âge maternel est associé à l'augmentation de nombreuses causes de handicap (RCIU, prématurité, anomalies de la morphogenèse...).

Il convient donc de rappeler l'importance de débiter le plus tôt possible (avant l'âge de 35 ans) la première grossesse. Les facteurs socio-économiques jouent également un rôle prépondérant, étant potentiellement responsables de prématurité, de RCIU, de déficits nutritionnels, d'asphyxie péripartum par manque de suivi (dépassement de terme, RCIU négligé, diabète non pris en charge...). Il est bien entendu difficile de résoudre le problème de la précarité. Au moins faut-il avoir à l'esprit l'importance d'une prise en charge optimale dans ces populations à haut risque. Cette prise en charge nécessite que des moyens médico-psycho-sociaux soient mis en œuvre afin de dépister les situations à risque et de pouvoir développer des stratégies adaptées.

BIBLIOGRAPHIE

ANCEL PY. Preterm labor : pathophysiology, risk factors and outcomes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2002, **31** (7 Suppl) : 5S10-5S21

ANCEL PY, SAUREL-CUBIZOLLES MJ, DI RENZO GC, PAPIERNIK E, BRÉART G. Very and moderate preterm births : are the risk factors different ? *Br J Obstet Gynaecol* 1999, **106** : 1162-1170

ANCEL PY, DU MAZAUBRUN C, BRÉART G, GROUPE EPIPAGE ILE DE FRANCE. Grossesses multiples, lieu de naissance et mortalité des grands prématurés : premiers résultats d'Epipage Île de France. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001, **30** : 48-54

ARNOLD CC, KRAMER MS, HOBBS CA, MCLEAN FH, USHER RH. Very low birth weight : a problematic cohort for epidemiologic studies of very small or immature neonates. *Am J Epidemiol* 1991, **134** : 604-613

BACHARACH VR, BAUMEISTER AA. Effects of maternal intelligence, marital status, income, and home environment on cognitive development of low birthweight infants. *J Pediatr Psychol* 1998, **23** : 197-205

BADAWI N, KURINCZUK JJ, KEOGH JM, ALESSANDRI LM, O'SULLIVAN F et coll. Antepartum risk factors for newborn encephalopathy : the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998, **317** : 1549-1553

BAUD O, ZUPAN V, LACAZE-MASMONTEIL T, AUDIBERT F, SHOJAEI T et coll. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singleton infants. *BJOG* 2000, **107** : 877-884

BLAIR E. Trends in cerebral palsy. *Indian J Pediatr* 2001, **68** : 433-438

BLONDEL B, NORTON J, DU MAZAUBRUN C, BRÉART G. Évolution des principaux indicateurs de santé périnatale en France métropolitaine entre 1995 et 1998. Résultats des enquêtes nationales périnatales. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001, **30** : 552-564

BUCHER HU, FAWER CL, VON KAENEL J, KIND C, MOESSINGER A. Intrauterine and postnatal transfer of high risk newborn infants. Swiss Society of Neonatology. *Schweiz Med Wochenschr* 1998, **128** : 1646-1653 [Article in German]

BUDETTI PP, MCMANUS P. Assessing the effectiveness of neonatal intensive care. *Med Care* 1982, **20** : 1027-1039

- CHABRIER S, METTON G, GAUTHERON V. Maternal-fetal hemostasis and cerebral palsy. *Arch Pediatr* 2002, **9** : 343-345 [Erratum in : *Arch Pediatr* 2002, **9** : XI]
- COLLINET P, SUBTIL D, HOUFFLIN-DEBARGE V, KACET N, DEWILDE A, PUECH F. Routine CMV screening during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004, **114** : 3-11
- CROWLEY P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, **2** : CD000065
- DAMMANN O, LEVITON A. Maternal intrauterine infection, cytokines, and brain damage in the preterm newborn. *Pediatr Res* 1997, **42** : 1-8
- DE CRESPIGNY LJ, PEPPERELL RJ. Perinatal mortality and morbidity in breech presentation. *Obstet Gynecol* 1979, **53** : 141-145
- DOYLE LW, BOWMAN E, CALLANAN C, CARSE E, CHARLTON MP et coll. Changing outcome for infants of birth-weight 500-999 g born outside level 3 centres in Victoria. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997, **37** : 253-257
- ELLIS M, MANANDHAR N, MANANDHAR DS, COSTELLO AM. Risk factors for neonatal encephalopathy in Kathmandu, Nepal, a developing country : unmatched case-control study. *BMJ* 2000, **320** : 1229-1236
- FAMY C, STREISSGUTH AP, UNIS AS. Mental illness in adults with fetal alcohol syndrome or fetal alcohol effects. *Am J Psychiatry* 1998, **155** : 552-554
- GOFFINET F, BRÉART G. Per-partum anoxia and handicaps : epidemiological aspects. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2003, **32** (1 Suppl) : 1S111-1S113
- GRESSENS P, MESPLES B, SAHIR N, MARRET S, SOLA A. Environmental factors and disturbances of brain development. *Semin Neonatol* 2001, **6** : 185-194
- GRETHER JK, CUMMINS SK, NELSON KB. The California Cerebral Palsy Project. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992, **6** : 339-351
- HANNAH ME, HANNAH WJ, HEWSON SA, HODNETT ED, SAIGAL S, WILLAN AR. Planned caesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term : a randomised multicentre trial. Term Breech Trial Collaborative Group. *Lancet* 2000, **356** : 1375-1383
- HEINONEN S, SAARIKOSKI S. Reproductive risk factors of fetal asphyxia at delivery : a population based analysis. *J Clin Epidemiol* 2001, **54** : 407-410
- HILL LM, GUZICK D, BELFAR HL, PETERSON C, RIVELLO D, HIXSON J. A combined historic and sonographic score for the detection of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1989, **73** : 291-296
- INGEMARSSON I, WESTGREN M, SVENNINGSEN NW. Long-term follow-up of preterm infants in breech presentation delivered by caesarean section. A prospective study. *Lancet* 1978, **2** : 172-175
- INSERM. Alcool. Effets sur la santé. Expertise collective Inserm, les Éditions Inserm, Paris 2001
- KELLY SJ, DAY N, STREISSGUTH AP. Effects of prenatal alcohol exposure on social behavior in humans and other species. *Neurotoxicol Teratol* 2000, **22** : 143-149
- KING TA, JACKSON GL, JOSEY AS, VEDRO DA, HAWKINS H. The effect of profound umbilical artery acidemia in term neonates admitted to a newborn nursery. *J Pediatr* 1998, **132** : 624-629

KREBS L, TOPP M, LANGHOFF-ROOS J. The relation of breech presentation at term to cerebral palsy. *Br J Obstet Gynaecol* 1999, **106** : 943-947

LEE SK, MCMILLAN DD, OHLSSON A, BOULTON J, LEE DS et coll. The benefit of preterm birth at tertiary care centers is related to gestational age. *Am J Obstet Gynecol* 2003, **188** : 617-622

LETTIERI L, VINTZILEOS AM, RODIS JF, ALBINI SM, SALAFIA CM. Does "idiopathic" preterm labor resulting in preterm birth exist ? *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 1480-1485

MACLENNAN A. A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy : international consensus statement. *BMJ* 1999, **319** : 1054-1059

MASTROIACOVO P, CASTILLA EE, ARPINO C, BOTTING B, COCCHI G et coll. Congenital malformations in twins : an international study. *Am J Med Genet* 1999, **83** : 117-124

MCCARTON CM, WALLACE IF, DIVON M, VAUGHAN HG Jr. Cognitive and neurologic development of the premature, small for gestational age infant through age 6 : comparison by birth weight and gestational age. *Pediatrics* 1996, **98** (6 Pt 1) : 1167-1178

MCCORMICK MC, SHAPIRO S, STARFIELD BH. The regionalization of perinatal services. Summary of the evaluation of a national demonstration program. *JAMA* 1985, **253** : 799-804

MILLER E, HARE JW, CLOHERTY JP, DUNN PJ, GLEASON RE et coll. Elevated maternal hemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med* 1981, **304** : 1331-1334

MINAKAMI H, HONMA Y, MATSUBARA S, UCHIDA A, SHIRAISHI H, SATO I. Effects of placental chorionicity on outcome in twin pregnancies. A cohort study. *J Reprod Med* 1999, **44** : 595-600

NELSON KB. Can we prevent cerebral palsy ? *N Engl J Med* 2003, **349** : 1765-1769

NELSON CA, WEWERKA S, THOMAS KM, TRIBBY-WALBRIDGE S, DEREGNIER R, GEORGIEFF M. Neurocognitive sequelae of infants of diabetic mothers. *Behav Neurosci* 2000, **114** : 950-956

OLSON HC, FELDMAN JJ, STREISSGUTH AP, SAMPSON PD, BOOKSTEIN F. Neuropsychological deficits in adolescents with fetal alcohol syndrome : clinical findings. *Alcohol Clin Exp Res* 1998, **22** : 1998-2012

ORNOY A, WOLF A, RATZON N, GREENBAUM C, DULITZKY M. Neurodevelopmental outcome at early school age of children born to mothers with gestational diabetes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999, **81** : F10-14

O'SHEA TM, KLINEPETER KL, DILLARD RG. Prenatal events and the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants. *Am J Epidemiol* 1998, **147** : 362-369

PAZ I, SEIDMAN DS, DANON YL, LAOR A, STEVENSON DK, GALE R. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature ? *Am J Dis Child* 1993, **147** : 337-339

- PENA IC, TEBERG AJ, FINELLO KM. The premature small-for-gestational-age infant during the first year of life : comparison by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1988, **113** : 1066-1073
- PERLMAN JM. Intrapartum hypoxic-ischemic cerebral injury and subsequent cerebral palsy : medicolegal issues. *Pediatrics* 1997, **99** : 851-859
- PETTERSON B, NELSON KB, WATSON L, STANLEY F. Twins, triplets, and cerebral palsy in births in Western Australia in the 1980s. *BMJ* 1993, **307** : 1239-1243
- PHIBBS CS, BRONSTEIN JM, BUXTON E, PHIBBS RH. The effects of patient volume and level of care at the hospital of birth on neonatal mortality. *JAMA* 1996, **276** : 1054-1059
- PIPER JM, XENAKIS EM, MCFARLAND M, ELLIOTT BD, BERKUS MD, LANGER O. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants ? *Obstet Gynecol* 1996, **87** : 169-174
- RICHMOND JR, MORIN L, BENJAMIN A. Extremely preterm vaginal breech delivery en caul. *Obstet Gynecol* 2002, **99** : 1025-1030
- ROMERO R, GOMEZ R, CHAIWORAPONGSA T, CONOSCENTI G, KIM JC, KIM YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001, **15** : 41-56
- SCHIFF E, FRIEDMAN SA, MERCER BM, SIBAI BM. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1096-1101
- SIBONY O, LUTON D, OURY JF, BLOT P. Six hundred and ten breech versus 12,405 cephalic deliveries at term : is there any difference in the neonatal outcome ? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003, **107** : 140-144
- STREISSGUTH AP, SAMPSON PD, CARMICHAEL-OLSON H, BOOKSTEIN FL, BARR HM et coll. Maternal drinking during pregnancy : attention and short-term memory in 14-year-old offspring. A longitudinal study. *Alcohol Clin Exp Res* 1994, **18** : 202-218
- SUNG IK, VOHR B, OH W. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants with intrauterine growth retardation : comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1993, **123** : 618-624
- TOWERS CV, BONEBRAKE R, PADILLA G, RUMNEY P. The effect of transport on the rate of severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 2000, **95** : 291-295
- TRUFFERT P, GOUJARD J, DEHAN M, VODOVAR M, BRÉART G. Outborn status with a medical neonatal transport service and survival without disability at two years. A population-based cohort survey of newborns of less than 33 weeks of gestation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998, **79** : 13-18
- TYSON JE, KENNEDY K, BROYLES S, ROSENFELD CR. The small for gestational age infant : accelerated or delayed pulmonary maturation ? Increased or decreased survival ? *Pediatrics* 1995, **95** : 534-538
- VINTZILEOS AM, ANANTH CV, SMULIAN JC, SCORZA WE, KNUPPEL RA. The impact of prenatal care on neonatal deaths in the presence and absence of antenatal high-risk conditions. *Am J Obstet Gynecol* 2002, **186** : 1011-1016

WARSOFF SL, COOPER DJ, LITTLE D, CAMPBELL S. Routine ultrasound screening for antenatal detection of intrauterine growth retardation. *Obstet Gynecol* 1986, **67** : 33-39

WILLIAMS K, HENNESSY E, ALBERMAN E. Cerebral palsy : effects of twinning, birth-weight, and gestational age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996, **75** : F178-182

WOLF H, SCHAAP AH, BRUINSE HW, SMOLDERS-DE HAAS H, VAN ERTBRUGGEN I, TREFTERS PE. Vaginal delivery compared with caesarean section in early preterm breech delivery : a comparison of long term outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 1999, **106** : 486-491

WU YW, COLFORD JM Jr. Chorioamnionitis as a risk factor for cerebral palsy : A meta-analysis. *JAMA* 2000, **284** : 1417-1424

WU YW, ESCOBAR GJ, GREETHER JK, CROEN LA, GREENE JD, NEWMAN TB. Chorioamnionitis and cerebral palsy in term and near-term infants. *JAMA* 2003, **290** : 2677-2684

ZEITLIN J, ANCEL PY, SAUREL-CUBIZOLLES MJ, PAPIERNIK E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery : an empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG* 2000, **107** : 750-758

ZEITLIN JA, SAUREL-CUBIZOLLES MJ, ANCEL PY ; EUROPOP GROUP. Marital status, cohabitation, and risk of preterm birth in Europe : where births outside marriage are common and uncommon. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002, **16** : 124-130