



L'entrée dans la vie... prématurément

► Parmi les 40 000 enfants qui naissent avant terme chaque année en France, environ 10 000 sont des grands prématurés d'âge gestationnel inférieur à 33 semaines d'aménorrhée. La grande prématurité représente un problème majeur de santé publique : en effet, elle contribue pour une part importante à la mortalité périnatale et elle est associée à un risque élevé de séquelles neurologiques. Au cours de ces trente dernières années, les progrès thérapeutiques ont cependant été spectaculaires et ont permis une amélioration régulière des taux de survie associée à une augmentation du nombre d'enfants survivant sans handicap. Plus récemment, de nouveaux concepts physiopathologiques sont apparus. Des percées importantes dans les domaines du diagnostic et de la prévention des lésions neurologiques liées à la grande prématurité, ainsi que la restructuration indispensable de la périnatalité en France permettent encore d'espérer des progrès substantiels en matière de survie et de gravité des séquelles. ◀

Nâître prématurément n'est pas une mince affaire, que ce soit pour l'enfant ou pour ses parents, mais également pour les équipes obstétrico-pédiatriques et la société tout entière. Cela est d'autant plus vrai que la grossesse aura été très écourtée et que le poids de naissance est très faible. Jusqu'au milieu du XX^e siècle, les enfants prématurés étaient laissés pour compte par les médecins, bon nombre d'entre eux mouraient, et les rares survivants étaient très souvent atteints de séquelles neurologiques. Aujourd'hui, les progrès extraordinaires de ces trois dernières décennies permettent à des enfants nés aux limites de la viabilité de vivre sans séquelles.

Définitions, épidémiologie

Selon la définition de l'OMS, est prématurée toute naissance survenant avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). On distingue la prématurité moyenne (de 32 SA à 36 SA + 6 jours), la grande prématurité (28 à 32 SA + 6 jours) et la très grande ou extrême prématurité (< 28 SA) [1]. Toute naissance prématurée com-

Thierry Lacaze-Masmonteil
Véronique Zupan
Michel Dehan

T. Lacaze-Masmonteil, V. Zupan, M. Dehan: Service de pédiatrie et réanimation néonatales, Hôpital Antoine-Béclère, 157, rue de la-Porte-de-Trivaux, 92140, Clamart, France.

porte le risque qu'une série de fonctions contrôlant l'homéostasie, et les adaptations nécessaires au nouvel environnement aérien, ne soient pas effectives. Cette absence de préparation est d'autant plus fréquente et importante que la durée de gestation est écourtée. Certes, tous les organes ne se développent pas à la même vitesse chez tous les individus, ce qui explique les grandes variations observées chez des enfants de même âge gestationnel. Cependant, le processus de maturation d'ensemble est sous la dépendance directe de la durée de gestation.

La nouvelle définition de l'OMS est plus adaptée que celle antérieurement fondée sur le poids de naissance [1, 2]. En effet, celui-ci dépend non seulement de la durée de gestation et des éléments qui régissent la croissance *in utero*, mais aussi de facteurs intrinsèques propres au fœtus (singularité biologique d'origine génétique) et de facteurs extrinsèques divers (pathologie maternelle, insuffisance placentaire, fœtopathies infectieuses ou toxiques...). Des courbes précises, exprimées en *percentiles* ou *déviation standard*, sont utilisées par les cliniciens pour effectuer la distinction entre nouveau-nés hypotro-

phiques, eutrophiques ou hypertrophiques, qu'ils soient à terme ou prématurés [3].

L'incidence exacte de la prématurité en France n'est pas clairement établie. Les actions de prévention, menées essentiellement par l'intermédiaire de mesures renforçant la surveillance des grossesses et permettant d'intervenir en cas de mauvaise situation socio-économique, ont été menées en France depuis le premier Plan Périnatalité de 1971. Ces mesures ont abouti à une nette réduction de la prématurité jusqu'au début des années 1980, date à laquelle une stagnation, voire une augmentation progressive, ont été observées [1]. Celles-ci ont plusieurs origines : une meilleure déclaration des naissances très prématurées depuis 1993, permettant d'enregistrer des enfants nés vivants et viables dès 22 SA ou ayant un poids de 500 g, une politique d'intervention médicale pour sauver des fœtus menacés de mort *in utero* et la diffusion des traitements de la stérilité qui, par le biais d'une augmentation des grossesses multiples, accroissent le nombre des naissances prématurées. L'enquête nationale périnatale de 1995 portant sur un

échantillon de 13 147 naissances en France métropolitaine (naissances vivantes et enfants mort-nés) pendant une semaine, fait état des chiffres suivants [4] : le taux de prématurité calculé sur l'ensemble des naissances est stable (5,6% en 1981 et 5,9% en 1995), mais la proportion d'enfants nés avant 33 SA a augmenté, passant de 0,9% à 1,4%. En 1988-1989, sur un échantillon représentatif d'enfants nés vivants dans neuf régions françaises, 61% des enfants décédés en période néonatale étaient nés avant 35 SA, les naissances avant 35 SA ne représentant que 1,5% de la totalité des naissances vivantes [5]. Les taux de survie des grands prématurés en fonction de l'âge gestationnel rapportés dans la littérature doivent être interprétés en tenant compte des biais potentiels : attitude et recrutement obstétrical différents, prise en compte ou non des enfants mort-nés et des décès en salle de naissance, politique suivie en matière de non poursuite de la réanimation. Dans la plupart des séries les plus récentes, la mortalité des grands prématurés varie entre 5% et 15% ; elle est comprise entre 15% et 30% chez les très grands prématurés.

Les causes de la prématurité

La menace d'accouchement prématuré est un syndrome dont les causes sont variées mais l'expression clinique univoque : modification du col de l'utérus, hyperactivité contractile du muscle utérin et, éventuellement, rupture des membranes. L'association d'un ou plusieurs facteurs anatomiques ou biologiques à des facteurs favorisants est fréquente (Tableau I). Plusieurs études récentes plaident en faveur du rôle du *stress* maternel ou fœtal dans le déclenchement de l'accouchement prématuré : l'un des médiateurs biologiques du *stress* responsable de la synthèse de prostaglandines pourrait être la sécrétion anticipée et exagérée de CRH (*corticotropin releasing hormone*) (figure 1) par le placenta et les membranes [6]. En dehors de la prématurité « spontanée », la prématurité consentie, c'est-à-dire d'indication médicale, est aussi en augmentation (1,4%). La toxémie gravidique mal contrôlée et la restriction de croissance fœtale sévère ou mal tolérée sont les deux causes les plus fréquentes de prématurité d'indication médicale, qui impliquent

Tableau I

CAUSES DE LA PRÉMATURITÉ

1. Prématurité « spontanée » : causes principales

- Chorio-amnionite, infection maternelle systémique bactérienne ou virale
- Malformation utérine (exposition au diéthylstilbestrol – Distilbène® –, utérus bicorne...)
- Béance cervico-isthmique
- Défaut d'insertion placentaire (*placenta praevia*)

2. Prématurité « spontanée » : facteurs favorisants ou associés

- Grossesse multiple
- Primiparité, parité ≥ 4
- Âge maternel ≤ 18 ans ou > 35 ans
- Absence ou défaut de suivi obstétrical
- Travail physique pénible ou debout
- Antécédents de mort périnatale ou de grande prématurité
- *Stress* : conditions socio-économiques défavorables, précarité, perte d'un emploi, événement grave inattendu...

3. Prématurité induite : causes principales

- Extraction prématurée pour pathologie fœtale, notamment, restriction de croissance fœtale sévère ou mal tolérée
- Extraction prématurée pour pathologie maternelle obstétricale (toxémie gravidique, éclampsie, hématome rétroplacentaire)
- Extraction prématurée pour pathologie maternelle non obstétricale (cardiopathie, néphropathie, néoplasie nécessitant une chimiothérapie...)
- Souffrance fœtale de causes variées (allo-immunisation, diabète, syndrome transfuseur-transfusé de jumeaux monozygotes...).

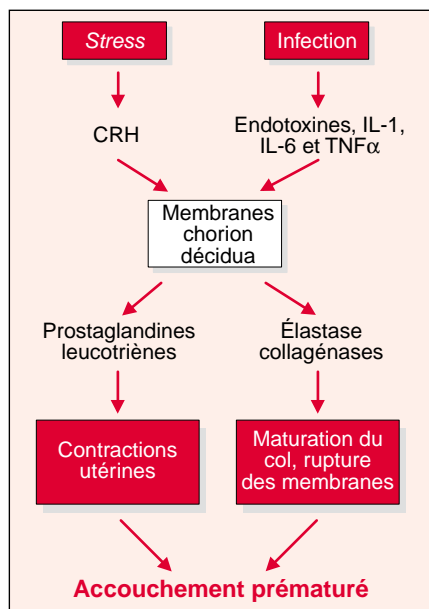


Figure 1. **Principaux « médiateurs » impliqués dans la survenue d'un accouchement prématuré.**

généralement une extraction par césarienne.

L'infection intra-utérine

La chorio-amnionite est la cause la plus fréquente d'accouchement spontané avant 33 SA; elle se complique, dans 30% à 50% des cas, par une rupture prématurée des membranes [1, 7]. La chorio-amnionite est l'expression de la colonisation ascendante du chorion par des germes de la flore vaginale et de la réaction inflammatoire induite par cette colonisation. L'invasion de la cavité amniotique par des micro-organismes serait associée à plus de 50% des menaces d'accouchement prématuré, le plus souvent en l'absence de signes cliniques francs de chorio-amnionite. L'un des facteurs de risque importants de chorio-amnionite est la vaginose bactérienne, une modification durable de la flore vaginale, présente chez 10% à 15% des femmes enceintes, et qui multiplie par 3 le risque d'accouchement prématuré [8].

L'invasion du chorion par des micro-organismes stimule directement – ou indirectement par le biais de cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-1, TNF α) – la synthèse de prostaglandines impliquées dans le déclenchement du travail [7]. Des concentrations élevées

d'IL-6 dans le liquide amniotique de patientes avant terme sont prédictives d'un accouchement imminent. Dans les mêmes circonstances, des concentrations anormalement élevées d'IL-6 peuvent aussi être mises en évidence dans le sang fœtal prélevé par cordoncentèse: ce « syndrome inflammatoire fœtal », surtout s'il est associé à une invasion bactérienne du liquide amniotique, est prédictif non seulement d'un accouchement imminent mais aussi d'une morbidité postnatale plus élevée [9]. En effet, des données épidémiologiques et divers résultats expérimentaux et cliniques attribuent à l'infection et à la réaction inflammatoire associée, une place importante dans la physiopathogénie de plusieurs complications neurologiques et respiratoires de la grande prématurité [10-14].

La part des grossesses multiples

L'un des plus importants facteurs favorisant la grande prématurité est la grossesse multiple [1]. Sur les 9 000 grands prématurés qui naissent chaque année, environ 1 700 sont issus d'une grossesse multiple. La grossesse gémellaire ou triple est associée à un risque 10 à 50 fois plus élevé de naissance avant 33 SA: 7% des jumeaux et 25% des triplés nés en 1995 étaient de grands prématurés. L'incidence des grossesses multiples croît en raison de l'augmentation de l'âge moyen des femmes au moment de la procréation et des traitements de la stérilité. Environ 7% des enfants nés avant 33 SA sont issus d'une grossesse obtenue après traitement de l'ovulation ou fécondation *in vitro* [15]. La mortalité et la morbidité néonatales sont plus élevées chez les enfants jumeaux et triplés en raison de la prématurité: par exemple, environ 50% des enfants ayant un handicap moteur d'origine périnatale sont issus d'une grossesse multiple, alors que les nouveau-nés jumeaux ou triplés ne représentent que 2,4% de toutes les naissances.

Prévention et traitement de la menace d'accouchement prématuré

Très largement prescrits, les traitements actuels de la menace d'accou-

chement prématuré sont peu efficaces [1]: les β -mimétiques administrés par voie parentérale n'allongent la durée de la gestation que de 48 heures en moyenne. Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines ont de graves effets secondaires chez le fœtus. D'autres molécules (inhibiteurs calciques, donneurs de NO) sont à l'étude. En revanche, l'obstétricien dispose d'armes très efficaces pour réduire l'incidence des plus graves complications néonatales de la grande prématurité: la corticothérapie anténatale, prescrite sous forme d'un court traitement par la bêtaméthasone aux femmes en menace d'accouchement prématuré, réduit la mortalité néonatale d'environ 50% et est associée à une réduction de 30% à 50% de l'incidence de la maladie des membranes hyalines, des hémorragies intraventriculaires et des leucomalacies périventriculaires [10, 17]. En cas de chorio-amnionite ou de rupture prématurée des membranes, la prescription d'antibiotiques réduit l'incidence des hémorragies intraventriculaires et des leucomalacies périventriculaires [11, 16]. Enfin, le transfert des patientes en menace d'accouchement avant 33 SA dans un centre périnatal dit de niveau 3, c'est-à-dire comportant un service de réanimation néonatale, est associé à une diminution significative de décès ou de handicap sévère à l'âge de 2 ans [18].

La reconnaissance de facteurs favorisants devrait, en théorie, permettre l'identification des patientes pour lesquelles un suivi particulier est indiqué. Malgré cela, même si le dépistage des patientes était exhaustif et suivi de mesures thérapeutiques efficaces, la prématurité ne serait pas pour autant éradiquée: environ 50% des patientes qui accouchent prématurément ne présentent aucun facteur de risque identifiable rétrospectivement. Plusieurs marqueurs récemment étudiés ont une bonne valeur prédictive d'un accouchement prématuré [1]: longueur et aspect du col utérin par échographie endovaginale, élévation des concentrations de la fibronectine fœtale prélevée au niveau du col et du CRH sérique. Utilisés dans les situations à haut risque, ces marqueurs pourraient faciliter la sélection des patientes justifiant d'un traitement tocolytique, de la cortico-

thérapie anténatale et du transfert dans un centre de niveau 3.

Les complications neurologiques de la grande prématurité

Les principales complications de la naissance très prématurée sont liées à l'imaturité fonctionnelle des organes et à la fragilité des mécanismes de contrôle de l'homéostasie. Leur incidence dépend énormément de l'âge gestationnel, et varie en fonction des circonstances obstétricales ayant

conduit à l'accouchement prématuré [11]. Les complications respiratoires et neurologiques dominent en fréquence et en gravité. A l'heure actuelle, elles rendent compte de la plupart des décès et des séquelles. Les complications respiratoires et leur prise en charge ont été abordées dans un récent numéro de *médecine/sciences* [19]. Les principales complications neurologiques sont classées en 3 catégories (Tableau II). Les hémorragies de la zone germinative et les hémorragies intraventriculaires, les hémorragies parenchymateuses ou infarctus hémor-

ragique périventriculaire, et les leucomalacies périventriculaires.

• L'incidence des hémorragies intracrâniennes est en constante diminution. Elle est aujourd'hui d'environ 20 %, tous grades confondus, chez le prématuré d'âge gestationnel < 30SA. Les formes les plus graves (hémorragie intraparenchymateuse) concernent essentiellement le très grand prématuré. L'instabilité hémodynamique postnatale avec défaut d'autorégulation du débit sanguin cérébral, l'augmentation de la pression veineuse dans les veines de drai-

Tableau II
PRINCIPALES LÉSIONS INTRACRÂNIENNES DU PRÉMATURÉ

	Hémorragie sous-épendymaire et intraventriculaire	Infarctus hémorragique	Leucomalacie périventriculaire
Fréquence chez le grand prématuré	20 %	< 5 %	5-10 %
Principaux facteurs de risque	Instabilité respiratoire et hémodynamique	Troubles hémodynamiques graves Extrême prématurité (< 27 s)	Chorio-amniotite, rupture prolongée des membranes Syndrome transfuseur-transfusé
Prévention	Corticothérapie anténatale Traitement des chorio-amniotites Prévention et traitement des troubles hémodynamiques	Corticothérapie anténatale Traitement des chorio-amniotites Prévention et traitement des troubles hémodynamiques	Corticothérapie anténatale Traitement des chorio-amniotites
Siège des lésions	Hémorragie de la zone germinative Diffusion dans les ventricules	Parenchyme adjacent au ventricule latéral (habituellement siège d'une grosse hémorragie), le plus souvent fronto-pariétal	Parenchyme périventriculaire ; lésions bilatérales à prédominance pariétale postérieure
Manifestations EEG	O	Possibilité de crises	Pointes positives rolandiques
Évolution des lésions	Résorption de l'hémorragie Possibilité de dilatation ventriculaire transitoire Rarement hydrocéphalie	Porencéphalie ; hydrocéphalie fréquente	Cavitation et/ou gliose ; cicatrice atrophique de la substance blanche
Pronostic	Généralement bon	Décès fréquent dans les formes bilatérales ; handicap moteur ; retard mental ; meilleur pronostic dans les hématomes isolés et unilatéraux	Handicap moteur Retard mental dans les formes étendues

nage traversant la zone germinative, la déplétion en facteurs angiogéniques comme le VIP (*vasointestinal peptide*) ou le TGF- β , ainsi que des anomalies des voies de la coagulation sont les hypothèses invoquées pour expliquer leur survenue élective chez le grand prématuré [20]. L'augmentation de la perméabilité capillaire et des troubles de la microcirculation liés à la synthèse et à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires pourraient aussi rendre compte de la fréquence des hémorragies intracrâniennes en cas de chorio-amniotite et d'infection néonatale [9, 11].

• Les leucomalacies périventriculaires sont des lésions de gliose et de nécrose de la substance blanche périventriculaire [1, 21]. L'incidence de ces lésions très spécifiques du grand prématuré (elles sont très rares après 33SA) varie entre 5% et 10%. La forme dite « cavitaire » est définie par la présence de kystes mis en évidence par ultrasonographie dans les premières semaines de vie. Les formes dites « non cavitaires » correspondent soit à des cicatrices gliales (prolifération astrocytaire) de la substance blanche, visualisées par RMN (résonance magnétique nucléaire) sous forme d'hypersignal, soit à une atteinte plus diffuse et homogène de la substance blanche, dont le stigmate est une dilatation ventriculaire acquise au cours des premières semaines de vie. Les leucomalacies ont longtemps été considérées de nature purement ischémique [1]. Aujourd'hui, l'étiopathogénie des lésions de la substance blanche périventriculaire apparaît multifactorielle (figure 2). Des études épidémiologiques et cliniques ainsi que l'analyse de modèles animaux sont en faveur de l'existence d'une association étroite entre l'infection ou l'inflammation périnatale, et le développement postnatal des lésions de la substance blanche périventriculaire [1, 10-12, 14, 21, 22]. La cascade excitotoxique déclenchée par les cytokines pro-inflammatoires et les radicaux libres rendrait compte de la mort des astrocytes et des précurseurs des oligodendrocytes. La survenue tardive de leucomalacies dans les suites d'une entérocolite ou d'une infection secondaire impliquerait le même mécanisme et le bénéfice de la corticothérapie anténatale dans la prévention

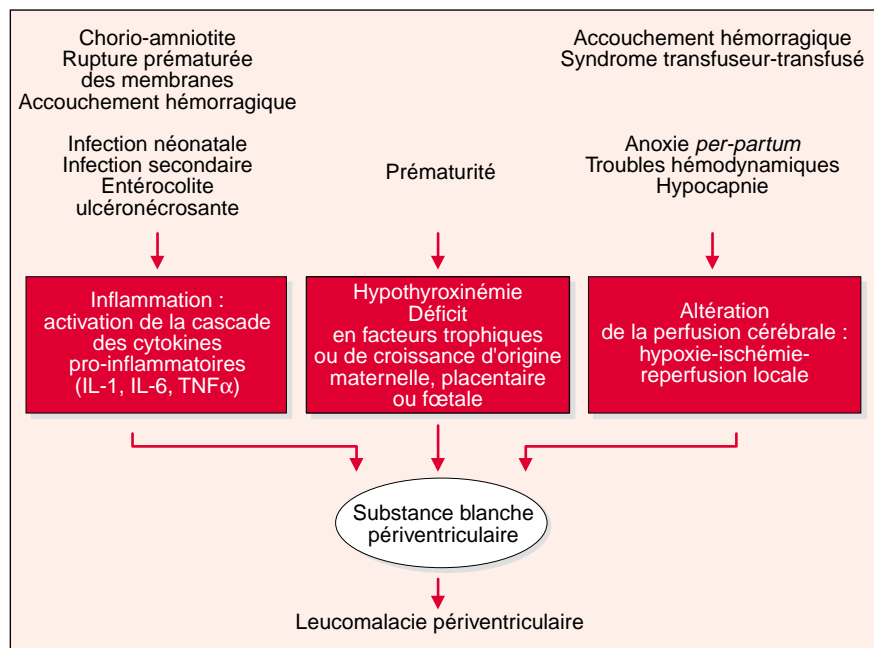


Figure 2. **Physiopathologie de la leucomalacie périventriculaire.**

des leucomalacies précoces pourrait être en partie dû à l'action anti-inflammatoire de l'hormone [10]. L'appauvrissement en facteurs neurotrophiques d'origine maternelle ou placentaire induite par l'accouchement très prématuré pourrait aussi jouer un rôle important [21-23].

Les moyens d'appréciation des lésions cérébrales en période néonatale et leur pronostic

Le dépistage et l'évaluation du pronostic des lésions cérébrales reposent sur l'échographie transfontanellaire et l'électroencéphalogramme [24]. Les accidents hémorragiques sans atteinte parenchymateuse et sans dilatation ventriculaire secondaire importante ont classiquement un bon pronostic. En revanche, les leucomalacies périventriculaires cavitaires (figure 3A) et les infarctus hémorragiques parenchymateux sont presque toujours associés à des séquelles. Le pronostic est beaucoup plus difficile à préciser pour les anomalies non cavitaires de la substance blanche, aujourd'hui détectées en IRM (imagerie par résonance magnétique) (figure 3B) : selon notre expérience, les anomalies du

développement sont fréquentes (près de 75%) mais de gravité variable. Une dilatation ventriculaire tardive, non liée à une hémorragie intraventriculaire est un signe indirect d'atrophie de la substance blanche plus fréquemment associé à des séquelles. L'électroencéphalogramme permet de suivre la maturation cérébrale et de dépister des figures pathologiques caractéristiques des leucomalacies : les pointes positives rolandiques [25]. La présence de ces figures en grand nombre et sur plusieurs tracés est associée à des séquelles sévères dans plus de 90% des cas.

L'examen clinique au voisinage du terme de la grossesse et dans les premières semaines de vie a également une bonne valeur pronostique lorsqu'il est réalisé par des pédiatres expérimentés. L'examen analyse la qualité des mouvements spontanés : déliés, riches, modulés ou, au contraire, saccadés et stéréotypés. La valeur prédictive négative d'un examen normal est proche de 90% [26]. Dans l'établissement d'un pronostic – toujours difficile pour les lésions « intermédiaires » – d'autres facteurs, intrinsèques et extrinsèques, entrent aussi en ligne de compte, dont les plus importants sont résumés dans le Tableau III.

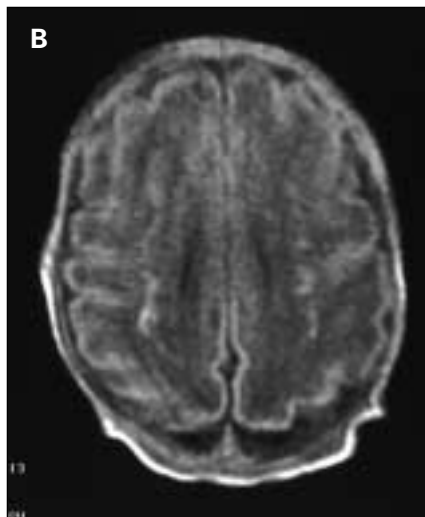


Figure 3. Leucomalacies périventriculaires. **A.** Leucomalacie cavitaire: présence en échographie d'hypodensités correspondant à des kystes au sein de la substance blanche périventriculaire (coupe parasagittale juxtaventriculaire). **B.** Leucomalacie non cavitaire: aspect d'hypersignal en bande périventriculaire en IRM sur une coupe axiale passant par les ventricules (pondération T2).

Devenir neurologique des grands prématurés

Croissance et développement cérébral après la naissance

Différents processus de croissance et de maturation cérébrale se poursuivent après la naissance :

- maturation corticale: établissement des circuits neuronaux, multiplicité des connexions puis élimination et stabilisation synaptique ;
- poursuite de la gliogenèse à partir de la zone germinative périventriculaire: multiplication et migration des astrocytes assurant la trophicité du cerveau; multiplication et maturation des oligodendrocytes assurant la myélinisation de la substance blanche.

Ces processus sont sous contrôle gé-

netique, mais de nombreux facteurs liés à l'environnement interviennent sur le développement des fonctions cérébrales: facteurs nutritionnels, psycho-affectifs, qualité des perceptions. Ainsi, la motricité volontaire se construit par des interactions entre ce que l'enfant perçoit, au niveau visuel, spatial, tactile, somesthésique et ce qu'il accomplit et ajuste comme réponse motrice. Pour se développer, les activités intentionnelles doivent également être désirées et sources de plaisir.

L'impact d'une lésion périventriculaire sur les différents processus de croissance et de maturation cérébrale est encore mal évalué. La lésion focale est irréversible mais les conséquences sont probablement susceptibles d'être modulées, au moins partiellement, par des interventions extérieures.

Devenir global des grands prématurés

Les grands prématurés représentent moins de 2% des naissances mais totalisent 25% à 50% des enfants souffrant d'infirmité motrice cérébrale. On évalue à environ 7% le taux de handicap neuromoteur (*cerebral palsy*) chez le nouveau-né d'âge gestationnel < 32 SA, ou dont le poids de naissance est inférieur à 1500 g [28], et ce chiffre est resté relativement stable ces dernières années. Les données deviennent plus disparates pour les très grands prématurés. Les méta-analyses retrouvent chez les enfants de moins de 1 000 g des taux de handicaps voisins de 30%, dont la moitié sont des handicaps lourds [28]. Dans notre expérience, le taux de handicap neuromoteur chez les prématurés de moins de 28 SA est de 20%, dont moins de 5% sont des handicaps lourds. Ces « bons résultats » sont obtenus au prix de décisions éthiques prises par l'équipe médicale: la réanimation n'est pas poursuivie en cas de lésions cérébrales sévères.

Les différents types de séquelles et les troubles du développement

Les séquelles motrices sont les plus aisément et précocement reconnues. Elles sont corrélées aux lésions de la substance blanche, habituellement dépitables en période néonatale. L'atteinte est généralement bilatérale, même si les lésions visibles à l'échographie sont parfois unilatérales, et elle prédomine en règle générale au niveau des membres inférieurs: diplégies et quadriplégies spastiques, les

Tableau III

FACTEURS DE LA PÉRIODE NÉONATALE INFLUENÇANT LE PRONOSTIC NEUROLOGIQUE

- Nature des lésions cérébrales, localisation et degré d'extension.
- Âge gestationnel : à lésions comparables, les séquelles sont souvent plus lourdes et les déficits cognitifs globalement plus fréquents chez les enfants les plus immatures.
- Sexe : les performances cognitives sont significativement meilleures chez les filles.
- Facteurs d'ordre trophique : les déficits cognitifs sont plus fréquents chez les enfants avec retard de croissance anté- ou immédiatement postnatal.
- Facteurs interférant avec le développement précoce : certaines maladies comme les dysplasies bronchopulmonaires sévères altèrent la croissance, limitent les capacités d'éveil et aggravent globalement le pronostic des lésions cérébrales.
- Environnement socio-familial : le niveau d'éducation maternelle semble être le facteur le mieux corrélé au développement cognitif de l'enfant. L'influence des facteurs socio-culturels est prépondérante chez les prématurés sans lésion cérébrale [27].

hémipariétales étant beaucoup plus rares. La gravité des séquelles est généralement corrélée à l'extension des lésions mais des handicaps graves sont parfois observés alors que les lésions néonatales apparaissent peu étendues. Sauf dans les formes majeures, ces handicaps moteurs respectent habituellement suffisamment le potentiel intellectuel pour qu'une scolarisation soit possible: on parle alors d'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMC). Néanmoins, ces IMC du prématuré sont toujours associées à des troubles d'intégration sensorielle, en particulier visuelle, et à des troubles praxiques pouvant gêner les apprentissages. Les déficits intellectuels sévères et les troubles psychotiques sont rares chez l'ancien grand prématuré (moins de 5%). Ils s'associent habituellement à un handicap moteur sévère et sont liés à des lésions très étendues.

En revanche, les troubles de l'attention et les troubles d'apprentissage sont fréquents (20% à 30%) et surviennent indépendamment des lésions périnatales détectables. Une croissance cérébrale insuffisante, appréciée par la mesure du périmètre crânien durant la première année de vie, est un très bon marqueur prédictif. Cependant, près de 80% des enfants présentant ces troubles cognitifs ont une croissance normale du périmètre crânien [29]. Des corrélations avec des anomalies tardives de la substance blanche (atrophie, cicatrices gliales, retards de myélinisation) ont été décrites mais restent encore à explorer [30]. A l'âge scolaire, les troubles du comportement et les troubles de l'attention sont deux à trois fois plus fréquents que chez les enfants nés à terme, respectivement 30% et 20% [31]. L'altération des performances et des capacités cognitives doit être analysée car elle correspond souvent à des troubles d'intégration sensorielle qui peuvent faire l'objet d'une rééducation spécifique: troubles d'intégration avant tout visuelle, mais aussi spatiale, tactile, voire somesthésique [32].

Les séquelles proprement sensorielles sont aujourd'hui assez rares. Il s'agit surtout des séquelles visuelles liées à une rétinopathie de la prématurité. Les formes graves de rétinopathie sont très rares en Europe et concernent de manière élective le très grand

prématuré. La surdité ne semble pas plus fréquente chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme.

Les possibilités thérapeutiques

La prévention des lésions en période périnatale a été évoquée plus haut: corticothérapie anténatale (bêtaméthasone), transferts *in utero*, traitement des chorio-amniotites. Après la naissance, une attention particulière est portée à la nutrition des enfants, à la stimulation précoce de l'oralité, au dépistage des insuffisances hormonales et à la prévention des déformations et des rétractions par une installation confortable et ergonomique des enfants, surtout en cas de maladie chronique respiratoire, sans oublier l'attention portée à la relation mère-enfant. En effet, dans les premières semaines et mois de vie, la mère joue un rôle essentiel dans les processus de reconstruction neuro-psychologique. Le *stress* maternel lié à la naissance prématurée se prolonge souvent longtemps après la sortie de l'hôpital [33]. Les interactions négatives entre les troubles du développement de l'enfant et le *stress* ou la dépression maternelle peuvent être améliorées par un soutien thérapeutique.

Après la sortie de l'hôpital, les grands prématurés nécessitent un suivi spécialisé et prolongé. La nécessité d'une prise en charge précoce, surtout pour les enfants à risque, ne signifie pas l'introduction précoce de séances de rééducation. Il s'agit plutôt d'un soutien éducatif (malheureusement difficile à mettre en place auprès des parents défavorisés) qui peut améliorer très significativement les capacités cognitives des enfants sans lésion cérébrale [34]. Les professionnels n'interviennent directement auprès de l'enfant qu'après 6 mois, lorsque les troubles du développement se confirment. Une éducation thérapeutique devient alors nécessaire, mais la diversité des prises en charges possibles (kinésithérapie, psychomotricité, psychothérapie, ergothérapie, éducation spécialisée, orthophonie, orthoptie, etc.) montre qu'il n'y a pas de solution standardisée. La qualité des interventions thérapeutiques est malheureusement variable et plus ou moins adaptée. Les facteurs suscep-

tibles de l'enfant sont complexes et intriqués: difficultés motrices, praxiques, visuelles, comportementales, sociales, etc. En France, il existe différentes structures (CESAP*, CAMPS**, services de soins à domicile...) où les enfants bénéficient d'une prise en charge adaptée, mais elles sont assez peu nombreuses et sont donc souvent réservées aux enfants ayant le plus de problèmes. L'objectif est de proposer à l'enfant un programme adapté, en prenant en compte ses diverses difficultés et en coordonnant les interventions éducatives et thérapeutiques entre elles, avec la famille et avec l'école.

Éthique et perspectives

Longtemps rayés des préoccupations médicales (les accouchements très prématurés étant considérés comme des avortements tardifs), sans aucune reconnaissance administrative (la déclaration obligatoire de naissance à partir de 28 SA, mais pas avant, a été en vigueur jusqu'en 1993), niés socialement (pas d'inscription sur les livrets de famille), traités de façon indigne et révoltante (les enfants mort-nés avant 180 jours de gestation étaient assimilés à des pièces anatomiques), les grands prématurés bénéficient aujourd'hui d'une attitude plus constructive. Un regard à la fois plus scientifique et plus humain a transformé la situation à un point tel que les récents décrets Périnatalité (JO du 10 octobre 1998) organisant l'obstétrique, la néonatalogie et la réanimation néonatale sont fondés sur le repérage et le transfert des femmes enceintes menacées d'un accouchement très prématuré vers des centres particulièrement équipés. Ce revirement d'attitude ne résout bien sûr pas tous les problèmes, mais au contraire fait surgir des questions souvent embarrassantes, toujours angoissantes.

• Y a-t-il un âge gestationnel limite en deçà duquel il est inutile d'intervenir [35-37]? Cette question soulève le problème des « limites de la viabilité » qui dépend avant tout de facteurs anatomiques et physiologiques

*CESAP: Centre d'action médico-sociale précoce.

**CAMPS: Comité d'étude et de soins aux polyhandicapés.

(immaturité pulmonaire, neurologique, et de systèmes de régulation de l'homéostasie générale). Cette limite « biologique » se situe aux alentours de 23-24 SA. Cependant, plusieurs études ont révélé de grandes divergences de pratique parmi les professionnels qui, dans leur ensemble, sous-estiment les potentiels de survie sans handicap des grands prématurés, d'autant plus que l'âge gestationnel ou le poids de naissance seront faibles [38, 39]. Sans mésestimer le risque important de handicap lourd chez les très grands prématurés, il nous semble qu'une attitude de rejet *a priori* nuit à l'objectivité des débats éthiques et conduit à légitimer certaines décisions de non-intervention au sein des équipes.

- Une prise que la décision d'intervenir est frisée, jusqu'où peut-on pousser les techniques de réanimation sans verser dans un acharnement thérapeutique déraisonnable ? Que faire si l'on met en évidence de graves lésions cérébrales ? Peut-on laisser survivre ces enfants malgré tout, ou doit-on arrêter les soins qui leur sont prodigués, c'est-à-dire arrêter leur vie ? Ces questions sont depuis longtemps et régulièrement débattues au sein des équipes et à travers la littérature médicale, et ont été soumises à la réflexion du Comité Consultatif National d'Éthique [40-46]. Chaque équipe, chaque pays, a proposé ses réponses, mais certains principes sont régulièrement retrouvés, notamment celui d'agir toujours dans l'intérêt supérieur de l'enfant, et celui de prendre en compte sa qualité de vie future. En France, l'attitude générale est d'accepter, dans un certain nombre de cas bien identifiés au plan médical, la mort de l'enfant comme un ultime recours [46].

- L'une des questions actuellement les plus discutées est celle de la place des parents dans la décision. Doivent-ils porter la responsabilité de l'arrêt de vie de leur enfant ? Faut-il les impliquer jusqu'à les faire signer un consentement ? Doit-on, au contraire, les protéger puisqu'ils sont déjà plongés dans une situation émotionnelle angoissante ? L'objectif principal, nous semble-t-il, est de fournir aux parents toutes les explications nécessaires afin qu'ils comprennent le problème posé par leur enfant, et

qu'ils puissent être partie prenante de la voie choisie, que celle-ci mène à la survie ou à la mort. Il nous semble que l'objectif ne doit pas se limiter à la simple délivrance d'une information, si claire et exhaustive soit-elle, mais qu'il faut plutôt entrer en communication avec les parents en créant un climat de confiance pour ouvrir un dialogue, pour chercher à enrichir une relation qui permettra de cheminer en commun dans le but de préserver ce qui va être la vie de l'enfant, même si celle-ci doit être interrompue précocement. Dans ces conditions, on peut obtenir l'assentiment tacite des parents sur les décisions prises par l'équipe médicale, sans que leur responsabilité puisse être directement engagée et sans qu'ils aient à porter le poids d'une décision si lourde de conséquences.

Conclusions

Le but des équipes obstétrico-pédiatriques n'est pas de réaliser des exploits, mais d'offrir au plus grand nombre d'enfants les meilleures chances de survie, sans handicap risquant de compromettre gravement l'avenir de l'enfant et de sa famille. Ni abandon systématique, ni survie à tout prix ne sont de mise. Une collaboration étroite entre les équipes obstétricales et pédiatriques, le respect de l'enfant et de sa famille, la compétence scientifique et technique des professionnels, sont les garants d'une approche dynamique mais cependant prudente des problèmes posés par la grande prématurité ■

RÉFÉRENCES

1. Expertise collective INSERM. Grande prématurité: dépistage et prévention du risque. Paris: Éditions INSERM, 1997: 273 p.
2. Reuss ML, Clark CJG, Paneth N. Efficiency of sampling: birthweight and gestational age distributions in two cohorts, < 31 weeks and 500-1499 grams. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995; 9: 341-50.
3. Mamelle N, Munoz F, Grandjean H, pour le groupe de travail AUDIPOG. Croissance fœtale à partir de l'étude AUDIPOG. I. Établissement de courbes de référence. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996; 25: 61-70.
4. Blondel B, Bréart G, du Mazaubrun C, et al. La situation périnatale en France. Évolution entre 1981 et 1995. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997; 26: 770-80.

5. Blondel B, Bréart G. Mortinatalité et mortalité néonatale. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Obstétrique* 1999, 5-077-C-20, Pédiatrie, 4-002-F-50.
6. Lockwood CJ. Stress-associated preterm delivery: the role of corticotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S264-6.
7. Gomez R, Romero R, Edwin S, et al. Pathogenesis of preterm labor and preterm premature rupture of membranes associated with intraamniotic infection. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11: 135-76.
8. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth weight infant. *N Engl J Med* 1995; 333: 1737-42.
9. Gomez R, Romero R, Ghezzi F, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 194-202.
10. Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very preterm infants. *N Engl J Med* 1999; 341: 1190-6.
11. Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, et al. The relationships between antenatal management, the cause of delivery and neonatal outcome in a large cohort of very preterm singletons. *Br J Obstet Gynaecol* 2000 (sous presse).
12. Yoon BH, Jun JK, Romero R, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor-alpha), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 19-26.
13. Yoon BH, Romero R, Jun JK, et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor -alpha, interleukin-1beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177: 825-30.
14. Debillon T, Gras-Leguen C, Vérielle V et al. Intrauterine infection induces programmed cell death in the rabbit periventricular white matter. *Pediatr Res* 2000 (sous presse).
15. Dehan M. La part des traitements de l'infertilité dans la grande prématurité en France. L'avis du néonatalogiste. *Contracept Fertil Sex* 1998; 26: 512-6.
16. Crowley P. Antenatal corticosteroid therapy: a meta-analysis of the randomized trials, 1967 to 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 322-35.
17. Egarter C, Leitich H, Karas H, et al. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 589-97.
18. Truffert P, Goujard J, Dehan M, et al. 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* 1998; 79: 13-8.
19. Lacaze-Masmonteil T, Thébaud B. Avancées thérapeutiques dans la prise en charge des détresses respiratoires du nouveau-né. *Med Sci* 1999; 15: 788-97.
20. Volpe JJ. *Neurology of the newborn*, 3^eed., Philadelphia: Saunders, 1995: 373-452.

21. Marret S, Zupan V, Gressens P, *et al.* Les leucomalaciques périventriculaires. I. Aspects histologiques et étiopathogéniques. II. Diagnostic, séquelles et prévention. *Arch Pediatr* 1998; 5: 525-45.
22. Dammann O, Leviton A. brain damage in preterm newborns: might enhancement of developmentally regulated endogenous protection open a door for prevention? *Pediatrics* 1999; 104: 541-50.
23. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, *et al.* Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr* 1999; 134: 706-11.
24. De Vries L. Neurological assessment of the preterm infant. *Acta Paediatr* 1996; 85: 765-71.
25. Baud O, d'Allest AM, Lacaze-Masmonteil T, *et al.* The early diagnosis of periventricular leukomalacia in premature infants with positive rolandic sharp waves on serial electroencephalography. *J Pediatr* 1998; 132: 813-7.
26. Prechtl HFR, Einspieler C, Cioni G, *et al.* An early marker for neurological deficit after perinatal brain lesions. *Lancet* 1997; 349: 1361-3.
27. Hillel ETM, Den Ouden AL, Bauer L, *et al.* School performance at nine years of age in very premature and very low birth weight infants: perinatal risk factors and predictors at five years of age. *J Pediatr* 1994; 125: 426-34.
28. Voyer M, Magny JF. Prématurité: le pré-terme. Paris: Elsevier, 1998: 350p.
29. Hack M, Breslau N, Weissman B, *et al.* Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med* 1991; 325: 231-7.
30. Stewart AL, Rifkin L, Amess PN, *et al.* Brain structure and neurocognitive and behavioural function in adolescents who were born very preterm. *Lancet* 1999; 353: 1653-7.
31. Stjernqvist K, Svenningsen NW. Ten-year follow-up of children born before 29 gestational weeks: health, cognitive development, behaviour and school achievement. *Acta Paediatr* 1999; 88: 557-62.
32. Luoma L, Herrgard E, Martikainen A. Neuropsychological analysis of the visuo-motor problems in children born preterm at less than 32 weeks of gestation: a 5-year prospective follow-up study. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40: 21-30.
33. Singer LT, Salvator A, Guo S, *et al.* Maternal psychological distress and parenting stress after the birth of a very low-birth-weight infant. *JAMA* 1999; 28: 799-805.
34. Avon Premature infant project. Randomised trial of parental support for families with very preterm children. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F4-F11.
35. Swyer PR. How small is to small? A personal opinion. *Acta Paediatr* 1992; 81: 443-5.
36. Dehan M. Les limites de l'extrême prématurité. *Presse Med* 1994; 23: 600-1.
37. American academy of pediatrics, Committee on fetus and newborn, American college of obstetricians and gynecologists, Committee of obstetric practice. Perinatal care at the threshold of viability. *Pediatrics* 1995; 96: 974-6.
38. Haywood JL, Goldenberg RL, Bronstein J, *et al.* Comparison of perceived and actual rates of survival and freedom from handicap in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 432-9.
39. Breart G, Dehan M, Paris-Llado J, Tournaire M. Attitude des obstétriciens et des néonatalogistes face à la grande prématurité. In: *Mises à jour en gynécologie et obstétrique*. XVIII^{es} journées nationales. Collège national des gynécologues et obstétriciens français. Paris: Vigot, 1994: 121-32.
40. Groupe d'Étude en Néonatalogie et Urgences Pédiatriques de la Région Parisienne. Éthique et réanimation du nouveau-né et de l'enfant. *Arch Fr Pediatr* 1986; 43: 543-88.
41. Committee on bioethics. Ethics and the care of critically ill infants and children. *Pediatrics* 1996; 98: 149-52.
42. Dehan M. L'éthique et sa pratique en néonatalogie. In: Folscheid D, Feuillet-Le-Mintier B, Mattei JF, eds. *Philosophie, éthique et droit de la médecine*. Thémis Philosophie. Paris: PUF, 1997: 375-90.
43. Wall SN, Partridge JC. Death in the intensive care nursery: physician practice of withdrawing and withholding life support. *Pediatrics* 1997; 99: 66-70.
44. Norup M. Treatment of extremely premature newborns: a survey of attitudes among Danish physicians. *Acta Paediatr* 1998; 87: 896-902.
45. Van der Heide A, Van der Maas P, Van der Wal G, *et al.* Medical end-of-life decisions made for neonates and infants in the Netherlands. *Lancet* 1997; 350: 251-5.
46. Gold F, Blond MH, Hervé C, *et al.* Pratiques françaises actuelles de l'arrêt thérapeutique en période néonatale. Enquête par questionnaire dans 15 CHU. *Ann Pediatr* 1996; 43: 535-41.

MS2000

Summary

Coming to life... prematurely

Every year, about 40 000 infants are prematurely born in France, amongst whom 10 000 are very premature with a gestational age below 33 weeks. Despite the dramatic improvement in the prevention and the treatment of respiratory distress syndrome, the leading cause of perinatal mortality among premature infants, severe prematurity remains an important issue in public health policies of developed countries. Indeed, severe prematurity is associated with a high risk of subsequent neuromotor impairment. Although the number of infants who survive severe prematurity without handicap is increasing, the prevalence of cerebral palsy in this population remains high. Recently, new pathophysiological concepts have emerged and substantial progress has been made in the prevention and the diagnosis of white matter damage. For infants with severe brain injury, their future quality of life is an essential criterion when reaching decisions regarding the continuation or dis-continuation of life prolonging treatments.

TIRÉS À PART

T. Lacaze-Masmonteil.