
GRAND ANGLE

PRÉMATURITÉ

L'urgence d'agir

Dossier réalisé par
**Simon
Pierrefix**

Toutes les dix minutes, un enfant naît de façon prématurée en France. La prématurité est bel et bien un enjeu de santé publique. Pour améliorer sa prise en charge, des actions sont nécessaires au niveau de la pratique clinique et de la recherche médicale, qui tente de répondre aux besoins des cliniciens. Mais il faut aussi prendre en compte les aspects psychosociaux de la prématurité, en particulier en matière de prévention en amont de la grossesse et sur le suivi à long terme de ces enfants nés trop tôt. Cliniciens et chercheurs de l'Inserm sont donc à pied d'œuvre pour faire progresser les connaissances et la prise en charge de la prématurité.

Le 1^{er} novembre 2023 à 17 h 06, Orphée voit le jour à l'hôpital Arnaud-de-Villeneuve de Montpellier. C'est un nouveau-né spécial : il est né trop tôt, beaucoup trop tôt, avec quatre mois d'avance. Orphée pèse alors 510 grammes pour 30 centimètres et ses chances de survie en tant que très grand prématuré sont minces. Pourtant, aujourd'hui, près de quatre mois plus tard, il pèse un peu plus de trois kilos et vient de faire sa première sortie du service de soins intensifs. Bientôt, il pourra partager une chambre familiale avec ses parents dans le secteur de sortie de l'hôpital. « *C'est un bébé miraculé* », estime sa maman Sandra, heureuse de le placer pour la première fois dans une poussette. Andrea, son frère jumeau, n'a pas eu cette chance. Dix jours après sa naissance, il est malheureusement décédé d'une hémorragie cérébrale. « *Cela a été un choc* », se souvient son père Camille. « *Un enfant qui décède, c'est une famille qui souffre et c'est dur pour toute l'équipe soignante* », ajoute **Gilles Cambonie**, professeur de pédiatrie à l'université de Montpellier et responsable du service de pédiatrie néonatale de l'hôpital montpelliérain. *À la naissance et les jours suivants,*

les nouveau-nés sont en réalité très vulnérables, tout particulièrement les bébés nés si prématurément. »

L'analyse statistique de données de l'Insee entre 2012 et 2019 montre en effet qu'en France, près des trois quarts (74 %) des décès d'enfant de moins d'un an a lieu dans le premier mois de vie. À ce titre, les enfants prématurés sont particulièrement vulnérables. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), la prématurité est ainsi la principale cause de mortalité des enfants de moins de cinq ans et représente la majorité de la mortalité infantile dans le monde. Plus préoccupant, cette étude met en évidence une augmentation du taux de mortalité infantile \ddagger de 7 % sur cette période en France. « *Cela fait vingt ans que l'Insee tire la sonnette d'alarme* », constate **Jennifer Zeitlin**, épidémiologiste périnatale et directrice de recherche Inserm à l'université Paris-Cité. Cette hausse de la mortalité concerne les enfants nés à terme mais aussi les « prémas ». Plusieurs hypothèses ont été évoquées : les inégalités territoriales d'accès aux soins, l'évolution de la prise en charge ou encore une dégradation de l'offre de soins. En France, on manque toutefois de données pour analyser en profondeur les causes de cette hausse. « *À l'inverse de nombreux pays développés, il n'existe pas de registre de naissances en France, regrette la chercheuse. Mais nous savons, à partir des certificats de décès, qu'environ*

⬇ L'incubateur (ou couveuse) est l'élément central de la prise en charge hospitalière du bébé prématuré.



Les services de pédiatrie en flux tendu

En fin d'année dernière, la Société française de néonatalogie (SFN) tirait elle aussi la sonnette d'alarme dans un rapport sur la qualité de la prise en charge des nouveau-nés requérant des soins critiques. « *Malgré la baisse de la natalité, l'offre de soins intensifs et de réanimation en pédiatrie reste insuffisante en France*, explique **Jean-Christophe Rozé**, pédiatre et président de la SFN. *Par ailleurs, une majorité des maternités rencontrent des difficultés pour assurer la permanence des soins, qui pèse de plus en plus sur le personnel soignant. En conséquence, il y a beaucoup de turnover et de burn-out, notamment parmi le personnel infirmier, et la qualité des soins en pédiatrie néonatale se dégrade dans certaines structures par manque d'effectifs expérimentés.* »

Jean-Christophe Rozé : CIC 1430 Inserm/CHU de Nantes

📄 Société française de néonatalogie. *Qualité des soins et sécurité des nouveau-nés requérant des soins critiques : état des lieux en 2023*, 9 octobre 2023

70 % de la mortalité néonatale \ddagger relève des enfants nés avant terme. »

Aujourd'hui, après plusieurs années de hausse, le taux de prématurité s'est stabilisé à environ 7 % des naissances vivantes. Ce qui représente entre 50 000 et 55 000 nouveau-nés prématurés chaque année, soit un enfant qui naît trop tôt toutes les dix minutes. La prématurité est donc un vrai enjeu de santé publique. D'autant plus que naître avant terme a des effets sur la santé qui peuvent persister à l'âge adulte.

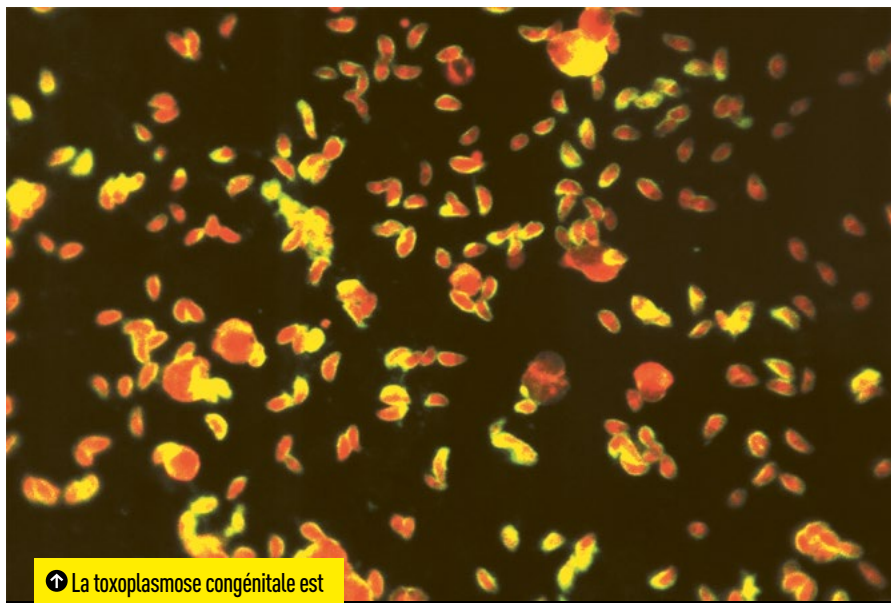
\ddagger **Taux de mortalité infantile**. Nombre de décès d'enfants de moins d'un an rapporté au nombre de naissances vivantes

\ddagger **Mortalité néonatale**. Décès de l'enfant dans les 28 jours suivant la naissance

Gilles Cambonie : unité 1058 Inserm/EFS/Université des Antilles/Université de Montpellier, Pathogénèse et contrôle des infections chroniques et émergentes

Jennifer Zeitlin : unité 1153 Inserm/INRAE/Université Sorbonne Paris Nord (Paris 13)/Université Paris-Cité, Centre de recherches épidémiologie et statistiques

📄 N. T. H. Trinh *et al.* *Lancet Reg Health - Eur.*, 1^{er} mars 2022 ; doi : 10.1016/j.lanpe.2022.100339



⬆ La toxoplasmose congénitale est due au passage transplacentaire de *Toxoplasma gondii*.

Le défi pour la recherche est donc double : d'une part mieux prévenir et dépister les risques d'accouchements avant terme, et d'autre part améliorer la prise en charge des prématurés tout en assurant leur suivi pendant plusieurs années. Mais qu'est-ce que la prématurité ? Sans complications, le terme d'une grossesse intervient normalement entre la 37^e et la 41^e semaine, soit environ neuf mois après les dernières règles précédant la fécondation. Un enfant prématuré naît donc avant cette 37^e semaine. Pour autant, « les causes de la prématurité sont très hétérogènes », remarque Jennifer Zeitlin.

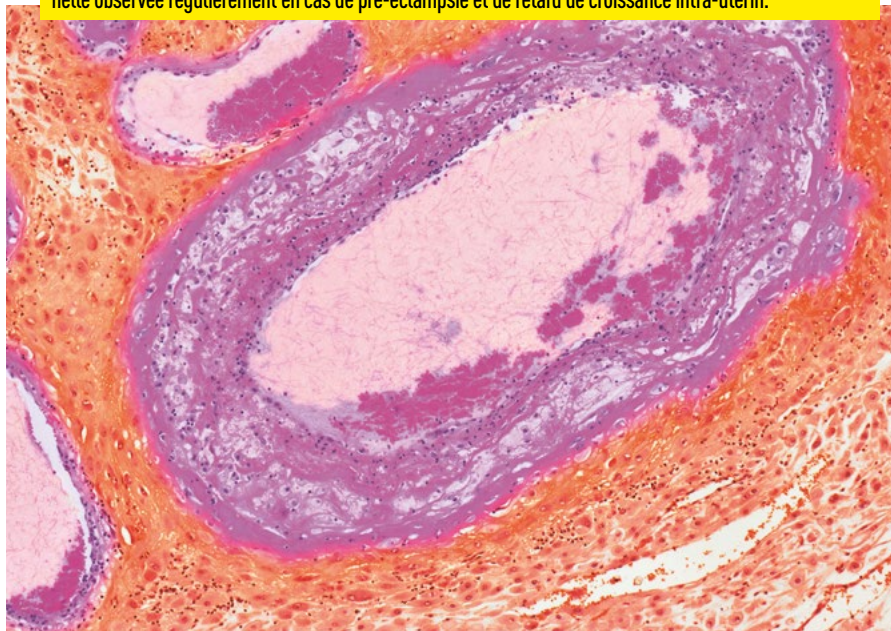
Des causes multiples

La première situation à risque est due au déclenchement spontané du travail, qui représente entre 50 et 60 % des naissances prématurées en France. En temps normal, trois événements concomitants provoquent l'accouchement : les contractions du myomètre, le muscle de l'utérus, la dilatation de son col et la rupture des membranes fœtales contenant le liquide amniotique, communément appelées « poche des eaux ». Si un ou plusieurs de ces événements se produit de façon précoce, la grossesse se termine prématurément. Cela peut notamment arriver en

cas de béance du col de l'utérus. Celui-ci se dilate alors bien avant le terme de la grossesse. Par ailleurs, un col béant ne remplit pas complètement son rôle de barrière. Des bactéries peuvent alors migrer du vagin vers l'utérus et provoquer une infection intra-utérine, la chorioamniotite. D'autres maladies infectieuses peuvent, dans de rares cas en France, déclencher un accouchement prématuré. C'est le cas par exemple de la grippe mais aussi de la

toxoplasmose, une infection due au parasite *Toxoplasma gondii*, ou encore de la listériose, une maladie d'origine alimentaire due à la bactérie *Listeria monocytogenes*. Les autres naissances prématurées sont induites sur décision médicale en cas de risques pour la santé de la mère et/ou du fœtus. Les principales complications de la maternité qui nécessitent de programmer un accouchement sont associées à un dysfonctionnement du placenta dû à une mauvaise implantation de celui-ci dans la paroi de l'utérus. Cet organe qui se développe lors de la grossesse est pourtant essentiel aux échanges entre la mère et son fœtus. « Lorsqu'il est dysfonctionnel, le placenta relargue de nombreuses substances dans le sang maternel. Ces composés, notamment certaines protéines aux propriétés inflammatoires et vasoconstrictrices, agressent les vaisseaux sanguins et altèrent la fonction rénale, ce qui se traduit par une augmentation de la tension artérielle maternelle. L'attaque du rein induit la mort de cellules rénales et la libération de protéines dans les urines. Ces deux symptômes, une hypertension gestationnelle et une protéinurie importante, caractérisent la pré-éclampsie, une maladie typique de la grossesse », explique Daniel Vaiman, biologiste et directeur de recherche Inserm à l'institut Cochin à Paris. En France, environ 2 % des grossesses, soit entre 10 000

⬇ Athérose placentaire dans une section d'un placenta. L'athérose aiguë est une lésion vasculaire maternelle observée régulièrement en cas de pré-éclampsie et de retard de croissance intra-utérin.





↑ Photographie d'un embryon humain, prise cinq à six semaines après la fécondation. Durant cette période, l'embryon est le plus vulnérable aux substances consommées par la mère, comme l'alcool et les médicaments, qui peuvent provoquer des malformations congénitales.

© E. Lehmann / SPL

et 15 000 femmes, sont concernées par la pré-éclampsie chaque année. La plupart du temps, cette pathologie se déclare tardivement et a peu de conséquences graves sur la grossesse quand elle est bien prise en charge. Dans 10 % des cas, des com-

⚡ **Enquête nationale périnatale.** Coordonnée par l'Inserm, cette enquête surveille à intervalle régulier l'évolution de la santé périnatale en vue d'orienter les politiques publiques relatives à la maternité

⚡ **Stress oxydant.** Déséquilibre entre la production par l'organisme d'agents oxydants nocifs (radicaux libres, notamment) et celle d'agents antioxydants (comme les vitamines E et C). Il entraîne une inflammation et la survenue de mutations de l'ADN.

⚡ **Eden.** Première cohorte française généraliste d'enfants suivis depuis leur période natale, elle a inclus 2000 femmes enceintes entre 2003 et 2006.

⚡ **Modifications épigénétiques.** Modifications de l'expression des gènes qui, bien que transmises au cours du renouvellement cellulaire, mais aussi de génération en génération, ne s'expliquent pas par des modifications de la séquence d'ADN

Johanna Lepeule : unité 1209 Inserm/CNRS/Université Grenoble-Alpes

🔗 *Enquête nationale périnatale. Rapport 2021*, 6 octobre 2022

🔗 R. Ghosh *et al. PLoS Med.*, 28 septembre 2021 ; doi : 10.1371/journal.pmed.1003718

🔗 E. Abraham *et al. Environ Int.*, septembre 2018 ; doi : 10.1016/j.envint.2018.05.007

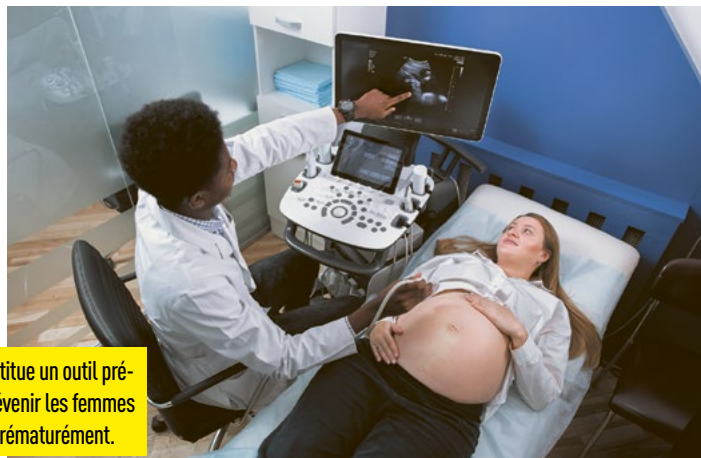
🔗 M. F. Chersich *et al. BMJ.*, 4 novembre 2020 ; doi : 10.1136/bmj.m3811

plications potentiellement fatales peuvent apparaître, comme une éclampsie, caractérisée par de fortes convulsions, une insuffisance rénale, des hémorragies cérébrales ou encore des atteintes hépatiques. « *Tous les organes irrigués en sang sont affectés par cette maladie vasculaire généralisée* », confirme le chercheur. Rein, cerveau, foie mais aussi le placenta, qui peut se détacher et provoquer une hémorragie interne. On parle alors d'hématome rétroplacentaire. Par ailleurs, la pré-éclampsie peut aussi toucher le fœtus. « *Le dysfonctionnement du placenta affecte l'apport en nutriments et en oxygène vers le fœtus, qui en conséquence ne grandit pas de façon optimale* », précise Daniel Vaiman. Sans répercussion majeure dans la plupart des cas, le retard de croissance intra-utérin peut, au-delà de la croissance du fœtus, altérer son bien-être, voire aboutir à une mort fœtale *in utero*. Finalement, environ un tiers des naissances prématurées sont associés à la pré-éclampsie et à ses complications.

Des risques à suivre ou à prévenir

Qu'elle soit spontanée ou induite, la prématurité est favorisée par de nombreux facteurs. Les grossesses multiples par exemple, un âge avancé des mères ou encore leur état de santé. Selon la dernière enquête nationale périnatale ⚡ réalisée en mars 2021, les jumeaux présentaient ainsi un risque dix fois plus élevé de prématurité. De plus, les données recueillies depuis 1995 par ces enquêtes montrent que l'âge des mamans et leur taux d'obésité continuent de progresser. Une tendance inquiétante sachant qu'une grossesse à un âge avancé est plus sujette aux complications

et que l'obésité est, entre autres, associée à un risque accru d'hypertension et de diabète gestationnel. Or, 5,4 % des mères avaient plus de 40 ans et près de 15 % étaient obèses en 2021. Autres facteurs de risque : les addictions, que ce soit au tabac, à l'alcool ou à d'autres stupéfiants. La Haute Autorité de santé (HAS) estime ainsi que le tabagisme majore le risque de retard de croissance intra-utérin et de rupture prématurée de la poche des eaux. L'environnement n'est pas en reste. L'OMS estime que la pollution atmosphérique a contribué à six millions de naissances prématurées dans le monde en 2019. « *Les polluants de l'air comme les particules fines et les oxydes d'azote traversent les différentes barrières de l'organisme et affectent tous les organes de notre corps à travers des mécanismes d'inflammation et de stress oxydant* ⚡ », ajoute **Johanna Lepeule**, épidémiologiste environnementale à l'Institut pour l'avancée des biosciences de Grenoble. Le placenta ne fait pas exception. « *Les échanges entre la mère et l'enfant peuvent être altérés, voire le placenta lui-même en cas d'exposition chronique*. » À travers l'étude de placentas de nouveau-nés participant à la cohorte Eden ⚡, la chercheuse et ses collègues ont en effet montré comment l'exposition aux particules fines et au dioxyde d'azote (NO₂) pendant la grossesse influence l'expression de gènes au niveau de cet organe particulier à travers des modifications épigénétiques ⚡. « *À noter que parmi ceux-ci, nous avons retrouvé le gène ADORA2B dont l'expression est aussi modifiée en cas de pré-éclampsie*. » Ce qui n'est pas totalement une surprise, la pollution atmosphérique ayant tendance à augmen-



➔ L'échographie constitue un outil précis et efficace pour prévenir les femmes à risque d'accoucher prématurément.

© S. Riffon / A. H. S. S. S.

ter notre pression artérielle, tout comme la pré-éclampsie. La chercheuse Inserm s'intéresse aussi aux effets du climat sur la santé mère-enfant pendant la grossesse. L'OMS estime d'ailleurs que l'exposition à une chaleur extrême augmente de 16 % le risque d'accouchement prématuré. « *Ce thème de recherche est récent et le niveau d'évidence est plus faible que pour la pollution de l'air. Il y a peu, notre équipe a toutefois mis en évidence dans nos régions tempérées un lien entre prématurité et des températures nocturnes élevées mais aussi en cas de vague de froid* », ajoute la scientifique. Des résultats à méditer au regard du changement climatique qui s'accélère. Par ailleurs, « *de nombreux facteurs socio-économiques sont corrélés au risque de prématurité dans la littérature scientifique* », poursuit **Elie Azria**, chef de la maternité du groupe hospitalier Paris Saint-Joseph et professeur de gynécologie obstétrique à l'université Paris-Cité. C'est le cas par exemple du revenu du ménage, de la catégorie socioprofessionnelle, du niveau d'éducation des mères ou encore de la situation familiale. « *Outre les déterminants individuels, les caractéristiques sociales des territoires interviennent également.* » Un rapport de Santé publique France de septembre 2022 sur la santé périnatale confirme d'ailleurs l'existence de grandes disparités au niveau des territoires, notamment entre la métropole et les départements et régions d'outre-mer, mais aussi au sein de la France métropolitaine. Cela dit, certaines populations sont particulièrement défavorisées et cumulent les vulnérabilités, notamment les femmes en situation de précarité et celles nées à l'étranger. « *Leur accès au soin et aux informations de santé est plus compliqué, il y a parfois la barrière de la langue à*

surmonter et elles peuvent subir des discriminations de la part des professionnels de santé. Finalement, l'offre de soins n'est pas la même en fonction du statut social », déplore le chercheur en épidémiologie. La HAS a d'ailleurs récemment émis six fiches de recommandations pour mieux repérer ces situations de vulnérabilité et les accompagner au niveau médico-psycho-social.

Prédire les grossesses à risque

Former les professionnels de santé pour repérer les femmes les plus vulnérables, réduire les inégalités sociales territoriales, améliorer la prévention ou encore limiter l'exposition aux polluants environnementaux permet de réduire la prématurité, et donc la mortalité infantile associée. Mais toutes les causes et facteurs qui influent sur le risque de prématurité ne sont pas encore clairement établis. Déterminer les femmes enceintes les plus à risque d'accoucher précocement de façon spontanée reste un défi pour la recherche. « *De nombreux travaux sur les biomarqueurs estimant ce risque ont été entrepris mais le candidat idéal n'a pas encore été identifié* », poursuit **Tiphaine Raia-Barjat**, gynécologue obstétricienne

au CHU de Saint-Étienne et professeure à l'université Jean-Monnet de la ville. Mais cela est peut-être sur le point de changer. Des recherches menées par la gynécologue avec l'équipe de **Nadia Alfaidy**, directrice de recherche Inserm au CEA de Grenoble, sur une cohorte de 200 femmes enceintes a en effet identifié un biomarqueur potentiel : EG-VEGF (pour *endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor*). Derrière cet acronyme se cache un facteur de croissance impliqué dans la vascularisation des tissus, notamment ceux du placenta. Or, les femmes de cette cohorte qui ont accouché de façon prématurée avaient

« Outre les déterminants individuels, les caractéristiques sociales des territoires interviennent également »

toutes dans le sang des taux d'EG-VEGF très élevés à la fin du 2^e trimestre et au début du 3^e par rapport à celles qui ont accouché à terme. « *Ces résultats restent à confirmer sur d'autres cohortes, ce que nous sommes en train de faire. Des travaux préliminaires sur des modèles ex-*

périmentaux suggèrent que le dosage des concentrations d'EG-VEGF pourrait se révéler un biomarqueur prédictif de la prématurité », se réjouit Tiphaine Raia-Barjat. Du côté de l'institut Cochin à Paris, l'équipe de **Céline Méhats** suit une autre piste : celle de l'immunité. « *Depuis la fin*

⬇ Parmi les causes possibles d'accouchement prématuré figurent des anomalies de l'utérus et/ou du placenta (photo).



Elie Azria : unité 1153 Inserm/INRAE/Université Sorbonne Paris Nord (Paris 13)/Université Paris-Cité, Centre de recherches épidémiologie et statistiques

Tiphaine Raia-Barjat : unité 1059 Inserm/Mines ParisTech/Université Jean-Monnet, Sainbiose ; CIC 1408 Inserm/CHU de Saint-Étienne

Nadia Alfaidy : unité 1292 Inserm/CEA/Université Grenoble-Alpes, Biologie et biotechnologies pour la santé

Céline Méhats : unité 1016 Inserm/CNRS/Université Paris-Cité

1. Hough et al. *Int J Epidemiol.*, juin 2023 ; doi : 10.1093/ije/dyac190

Santé publique France. *Rapport de surveillance de la santé périnatale en France*, septembre 2022

T. Raia-Barjat et al. *Sci Rep.*, 14 novembre 2023 ; doi : 10.1038/s41598-023-46883-6

des années 1990, nous savons que l'accouchement est déclenché par des mécanismes d'inflammation du placenta et de la poche des eaux, explique la biologiste, directrice de recherche Inserm. À travers plusieurs projets impliquant des cohortes de femmes enceintes, nous avons eu accès à des prélèvements biologiques qui nous ont permis d'identifier huit marqueurs de l'inflammation détectables dans les sécrétions vaginales et corrélés avec l'entrée en travail. Avec notre partenaire industriel BforCure, nous affinons une nouvelle technologie pour doser ces marqueurs, qui sont plus performants que les outils actuellement disponibles en routine clinique. L'idée est de développer un test rapide et discriminant qui permet de déterminer, lorsqu'une femme enceinte vient consulter aux urgences obstétricales, son risque d'accoucher dans les sept prochains jours. »

Un brevet a déjà été déposé en 2022 et un essai clinique appelé PrediMAP est en cours. Son objectif est de développer et de valider un dispositif médical qui intègre ce test et d'autres données cliniques pertinentes comme la mesure de la longueur du col de l'utérus par échographie vaginale. « En France, environ 50 000 femmes enceintes sont hospitalisées chaque année car elles présentent des symptômes – contractions et/ou dilatation du col – évoquant un accouchement prématuré spontané, ajoute **François Goffinet**, responsable scientifique de PrediMAP et professeur de gynécologie et obstétrique à l'université Paris-Cité. Pourtant la moitié d'entre elles n'accouchent que plusieurs semaines après leur hospitalisation. PrediMAP pourrait réduire de moitié ces hospitalisations qui engendrent du stress pour ces femmes et leur famille mais aussi l'administration inutile de médicaments avec de potentiels effets secondaires. » Les résultats sont attendus en 2028.

Prendre en charge l'extrême prématurité

À l'image des causes de prématurité, ses conséquences sont, elles aussi, très hétérogènes. Elles dépendent en grande partie de l'âge gestationnel de l'enfant prématuré, c'est-à-dire du temps qu'il a passé dans le ventre de sa mère. Un enfant né à 36 semaines n'a en effet pas du tout les mêmes



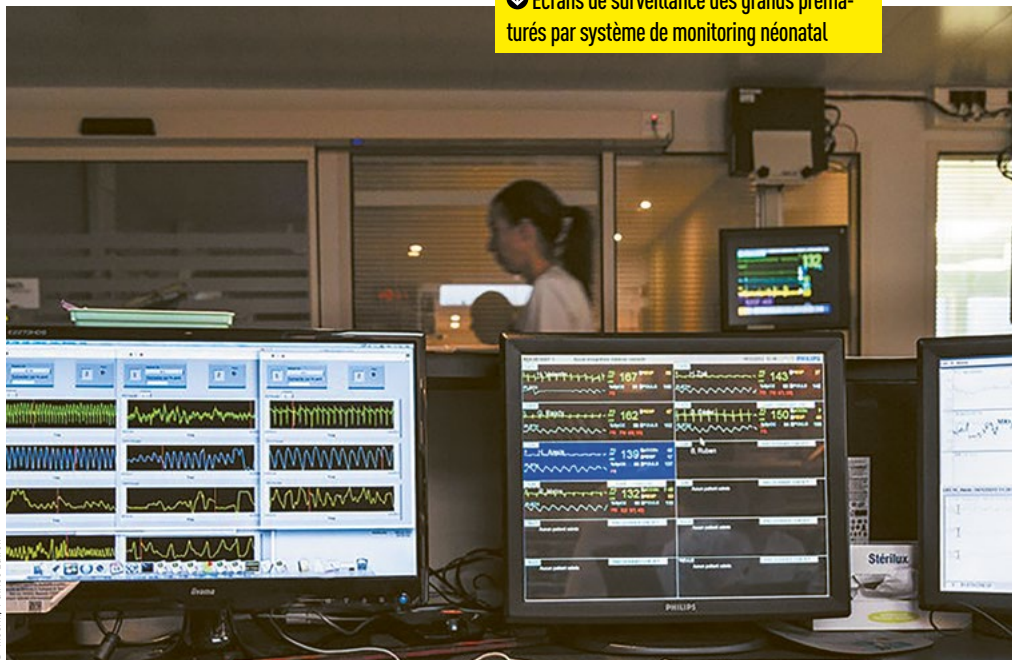
⬆️ Bébés prématurés ayant besoin d'aide pour respirer suite à une difficulté d'adaptation ou à un manque de surfactant

© Burger/Phanie

besoins qu'Orphée né à 23 semaines et 2 jours, juste à la limite de la viabilité. En recherche et en pratique clinique, plusieurs niveaux de prématurité ont donc été définis : l'extrême prématurité entre 22 et 27 semaines (soit en deçà de 6 mois de grossesse), la grande prématurité entre 28 et 32 semaines, et la prématurité modé-

rée jusqu'à 36 semaines, qui correspond à la grande majorité des enfants nés trop tôt. « Les extrêmes prématurés représentent évidemment la frange la plus à risque de mortalité et de complications postnatales, ajoute François Goffinet, qui est aussi responsable de la maternité Port-Royal de Paris. Leur survie est d'ailleurs plus faible en France que dans des pays économiquement comparables comme les États-Unis, le Japon ou les pays scandinaves à cause d'une spécificité culturelle. La volonté de prise en charge est en effet différente en France, beaucoup de soignants craignent les handicaps sévères et les séquelles qui affectent certains prématurés », et sont réticents à engager des soins lourds avec un risque d'échec important. Pourtant depuis quelques années, les pratiques évoluent et de plus en plus d'enfants extrêmement prématurés sont pris en charge. Ce qui contribue d'ailleurs à la hausse de la mortalité infantile en France. « À 23 semaines, le taux de survie est d'environ 10 % », rappelle Jennifer Zeitlin. Mais « la décision de s'occuper de ces nouveau-nés doit être anticipée », insiste François Goffinet. Il existe en effet des soins anténatals prodigués à la mère qui ont fait leurs preuves pour réduire la mortalité et améliorer l'état de santé à la naissance des enfants prématurés. « C'est le cas des corticoïdes, des anti-inflammatoires qui aident à la matu-

⬇️ Écrans de surveillance des grands prématurés par système de monitoring néonatal



© Inserm/Pratice-Laton

➔ Après la sortie de l'hôpital, les nourrissons prématurés sont étroitement surveillés. Ici, échographie montrant le développement cérébral normal d'un nouveau-né de moins de 2 mois né prématurément.

ration des poumons avant la naissance et réduisent les risques de complications respiratoires », précise le clinicien.

Pourtant, pour être efficace, la corticothérapie doit être administrée entre 24 et 48 heures avant l'accouchement dans une maternité habilitée pour accueillir des enfants extrêmement prématurés. Or, une étude menée au Centre de recherche en épidémiologie et statistiques à Paris par la gynécologue **Caroline Diguisto** a mis en évidence une iniquité territoriale en France dans le taux de prise en charge anténatale : celui-ci varie de 22 à 61 % en fonctions des régions. C'est pour évaluer l'impact d'une standardisation de la prise en charge des extrêmes prématurés, de l'hospitalisation de la mère jusqu'à la naissance, que l'étude interventionnelle Premex a été mise en place dans 280 maternités.

« Son but est de proposer plus fréquemment aux parents une prise en charge de leur futur enfant, précise François Goffinet. Alors qu'actuellement cette décision dépend essentiellement de l'âge gestationnel et de l'avis d'un seul clinicien, dans l'étude Premex, la volonté de prise en charge se fera de façon collégiale par une équipe pluridisciplinaire qui prendra aussi en compte d'autres critères cliniques, comme l'estimation du poids du nourrisson ou encore des signes d'infections par exemple, avant de consulter les parents. » À terme, les chercheurs espèrent améliorer de 50 % le taux de survie sans séquelles sévères des extrêmes prématurés.

Mais naître sans séquelles n'est que le début d'un long parcours pour ces enfants. « Le système immunitaire et les organes des prématurés sont immatures, souligne le pédiatre Gilles Cambonie du CHU de Montpellier. En conséquence,

« Nous avons observé une amélioration significative de la survie des grands prématurés entre la mise en place de l'étude Epipage 1 et celle d'Epipage 2 »

certains de ces enfants, en particulier les extrêmes prématurés et ceux qui présentent un petit poids de naissance, sont plus sensibles aux infections, ne peuvent pas respirer sans assistance, ni réguler leur température interne et encore moins se nourrir parce que leur tube digestif est immature et que leur réflexe de succion/déglutition ne s'est pas encore développé. »

Orphée est passé par là. Mis en couveuse pour maintenir sa température corporelle, il a été intubé pour l'aider à respirer et un cathéter intraveineux a été mis en place pour le nourrir et lui administrer des traitements. Malgré ces soins, ces enfants ne sont pas à l'abri de complications respiratoires et/ou digestives, souvent associées à des infections. Certaines complications engagent même leur pronostic vital comme l'hémorragie cérébrale qui a coûté la vie à Andrea. Quant à son frère jumeau, son état de santé est aujourd'hui stable mais cela n'a pas toujours été le cas. « Orphée

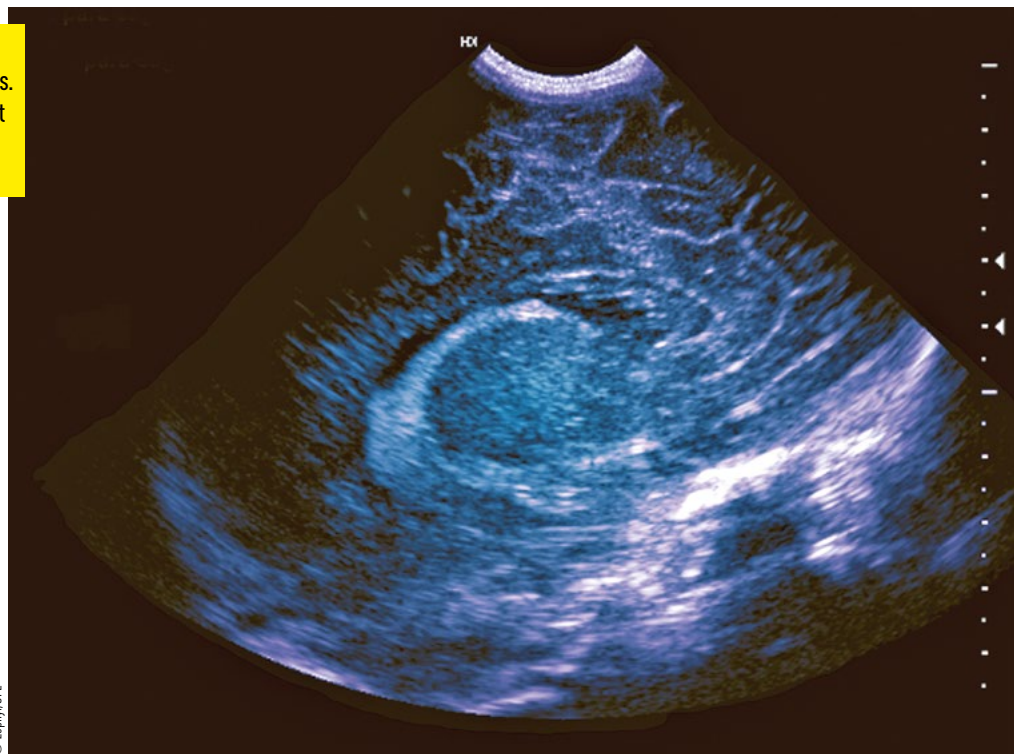
a eu un parcours difficile au niveau respiratoire, se souvient sa mère Sandra. Quelques jours après avoir été intubé, il a eu une hémorragie broncho-pulmonaire. Ensuite il a été placé sous assistance respiratoire via un masque mais il a dû être réintubé à cause d'une infection. » Camille ajoute : « Une petite partie de son intestin grêle a aussi été sectionnée à cause d'une perforation intestinale. »

Des conséquences à long terme

Beaucoup de progrès ont toutefois été réalisés dans la prise en charge de la prématurité et des complications associées. « Nous avons observé une amélioration significative de la survie des grands prématurés entre la mise en place de l'étude Epipage 1 et celle d'Epipage 2 », confirme **Pierre-Yves Ancel**, épidémiologiste périnatal et professeur de santé publique à l'université Paris-Cité qui coordonne ces enquêtes observationnelles. Lancées respectivement en 1997 et en 2011, elles ont

Caroline Diguisto, Pierre-Yves Ancel :
unité 1153 Inserm/NRAE/Université Sorbonne Paris Nord (Paris 13)/Université Paris-Cité

C. Diguisto et al. Arch Dis Child : Fetal Neonatal Ed., novembre 2017 ; doi : 10.1136/archdischild-2016-31232



permis d'étudier les données périnatales et de suivre le développement de milliers d'enfants nés avant 35 semaines en France. « *Les pratiques en obstétrique et en néonatalogie ont évolué avec la diffusion de traitements et de soins dont l'efficacité est prouvée : la corticothérapie anténatale, le développement de la ventilation non invasive ou encore l'administration de surfactant pulmonaire* ❖ pour améliorer le bon fonctionnement des poumons. » Epipage 2 s'est aussi penchée sur le suivi des enfants prématurés à différentes étapes clés de leur croissance. « *À l'aide d'un examen médical et neuropsychologique, nous avons pu évaluer leur développement moteur, sensoriel et cognitif à l'âge de cinq ans et demi, juste avant l'entrée à l'école primaire* », poursuit le chercheur. Résultats : les troubles neurodéveloppementaux sont d'autant plus fréquents que la prématurité est sévère. Ainsi 27 % des enfants nés extrêmes prématurés (19 % pour les grands prémas et 12 % pour les prémas

❖ **Surfactant pulmonaire.** Substance sécrétée dans le poumon qui permet de maintenir les alvéoles pulmonaires ouvertes

❖ **Paralysie cérébrale.** Trouble permanent du mouvement et de la posture causé par des lésions survenues sur le cerveau en développement

Véronique Pierrat : unité 1153 Inserm/NRAE/Université Sorbonne Paris Nord (Paris 13)/Université Paris-Cité

📄 V. Pierrat *et al.* *BMJ*, 28 avril 2021 ; doi : 10.1136/bmj.n741

➔ Tissu de cordon ombilical lavé et stocké avant isolement des cellules souches



© RBSP/Adobe Stock

modérés) présentaient des difficultés de développement sévères ou modérées – des difficultés à marcher, un retard intellectuel important, une mauvaise vue ou encore des problèmes d'audition – pour seulement 5 % des enfants nés à terme. Pour autant, les handicaps sévères comme la paralysie cérébrale ❖, la surdité ou encore la cécité sont beaucoup moins courants qu'auparavant. Mais plus d'un tiers des enfants présentent des difficultés dites

« mineures », quel que soit le degré de prématurité à la naissance. « *Il s'agit de troubles sensoriels, de la communication sociale, de la coordination, de l'attention ou encore du comportement, même si la majorité des enfants vont bien* », rassure la pédiatre néonatalogiste **Véronique Pierrat**, chercheuse Inserm au Cress, qui continue avec l'équipe d'Epipage 2 à suivre ces enfants, 13 ans après le début de l'étude. Ces troubles neurodéveloppementaux

Le point de vue des parents

À 23 semaines et 2 jours, Orphée est le plus jeune prématuré à avoir survécu au CHU de Montpellier. Son frère jumeau, Andrea, n'a pas eu cette chance. Leurs parents, Sandra et Camille, racontent.

En juillet dernier, lorsque Sandra apprend qu'elle attend des jumeaux, elle est loin de s'imaginer que sa grossesse puisse se terminer si précocement. Comme toutes les grossesses gémellaires, celle de Sandra est suivie de près : « *J'ai eu des échographies tous les mois pour contrôler la longueur du col.* » Tout allait bien jusqu'à la fin du mois d'octobre quand Sandra remarque des pertes vaginales. Une nouvelle échographie met en évidence une dilatation du col de l'utérus. « *Nous sommes tombés des nues* », se souvient Camille. À cinq

mois de grossesse Sandra est hospitalisée. Ensuite tout est allé très vite. À 22 semaines, par deux fois, la jeune femme doit descendre en salle d'accouchement. « *Nous étions résignés à dire au revoir à nos enfants* », ajoute Camille. L'équipe médicale décide alors d'administrer des corticoïdes pour améliorer les chances de survie des jumeaux. Attendre qu'ils fassent effet a été une épreuve pour Sandra : « *J'étais prise de fortes contractions mais, la sage-femme qui m'accompagnait m'a permis de tenir jusqu'au lendemain.* » La naissance par voie basse est comme une délivrance. « *D'un côté, nous étions euphoriques de voir nos enfants mais cela marque aussi le début de jours très difficiles, se remémore Camille. Conscients que les statistiques ne sont pas en leur faveur, on s'interroge chaque jour, chaque heure sur ce qui nous attend.* » Et dix jours plus tard, c'est le coup de massue :

Andrea décède. « *C'est atroce à vivre. Mais nous avons été très accompagnés dans le deuil par l'équipe de néonatalogie.* » Pour autant, leur parcours ne s'arrête pas là. Plusieurs complications, notamment une perforation intestinale, affectent l'état de santé d'Orphée. « *On a vécu au jour le jour jusqu'à la reprise de son transit. Cela a été très dur émotionnellement, cela bouscule le couple. Mais Orphée est un petit guerrier et aujourd'hui, il va bien. Le soutien que l'on a reçu de la part de nos proches mais aussi de l'équipe soignante nous a énormément aidé à surmonter ces épreuves. Ils font un peu partie de notre famille maintenant.* » Sandra et Camille vont d'ailleurs bientôt élire domicile juste à côté du service de soins intensifs, dans le secteur de sortie de l'hôpital. Là, ils auront une chambre où ils pourront commencer leur vie familiale à trois. Enfin.

sont causés par des atteintes du système nerveux central lors du développement de l'enfant. « Après leur venue au monde, les prématurés, déjà à risque d'avoir une inflammation dans le contexte de leur naissance, se retrouvent dans un environnement différent et hostile à bien des égards par rapport à leur vie intra-utérine, explique **Pierre Gressens**, directeur de recherche Inserm, professeur honoraire au University College de Londres et attaché dans le service de neurologie pédiatrique de l'hôpital Robert-Debré à Paris. Les soins prodigués (et nécessaires) pour maintenir ces enfants en vie – l'intubation, la ventilation, la pose de cathéters ou encore les prises de sang – entretiennent voire

« Bien que ce soit un défi pour les mères d'enfants prématurés, les bienfaits de l'allaitement maternel sont prouvés, notamment sur le lien mère-enfant »

amplifient cette inflammation dite "périnatale" qui se propage jusqu'au cerveau et participe à la genèse des lésions cérébrales, notamment de la substance blanche[⚡] par laquelle transite l'information nerveuse. » Ce sont ces lésions qui provoquent les troubles neurologiques et du développement à court et long terme. Malheureusement, peu de traitements pharmacologiques ont vraiment fait leurs preuves pour réduire ces atteintes du système nerveux central. « On peut toutefois citer le sulfate de magnésium qui, en traitement anténatal, permet de limiter les troubles de la motricité mais ses effets restent modestes », déclare le chercheur. Plusieurs nouvelles stratégies neuroprotectrices sont néan-

moins à l'étude. « Des effets positifs sur les lésions cérébrales ont été mis en évidence avec l'administration d'hormones comme l'ocytocine mais une des solutions les plus prometteuses à l'heure actuelle est la thérapie cellulaire fondée sur des cellules souches », estime Pierre Gressens. Son équipe coordonne en effet le projet européen Premstem, qui cherche à administrer des cellules souches humaines extraites de cordons ombilicaux pour traiter les lésions cérébrales de bébés prématurés. « Ces cellules souches apportent des molécules, comme des facteurs de croissance, qui, entre autres, stimulent la réparation des cellules cérébrales et réduisent l'inflammation. Le concept a d'ores et déjà été prouvé dans des modèles expérimentaux et nous sommes en lien avec des associations de parents pour monter prochainement des essais cliniques. » Les premiers résultats devraient être disponibles l'année prochaine.

Au-delà des traitements pharmacologiques

Toutefois d'autres stratégies peuvent aider à limiter les atteintes neurologiques. C'est notamment le cas de l'apport en protéines et en acides aminés dans la première semaine de vie. « Les prématurés ont besoin de beaucoup de protéines pour continuer de construire leur cerveau », précise Jean-Christophe Rozé, professeur de pédiatrie à l'université de Nantes et ancien chef du service de néonatalogie du CHU de la ville. Une étude complémentaire d'Epipage 2 qui s'est intéressée à cet apport quotidien a montré son bénéfice sur la cognition. « À deux ans, les enfants qui ont reçu ce supplément d'acides aminés présentaient moins de lésions de la substance blanche et une meilleure organisation des neurones en faisceau », poursuit le chercheur. Et à cinq ans, ces enfants avaient moins de risque d'avoir un quotient intellectuel (QI) plus faible que la moyenne. » De façon similaire, l'allaitement maternel aide non seulement à la croissance des enfants prématurés mais aussi à leur développement neurologique. « Bien que ce soit un défi

← Après la naissance, le contact peau à peau constitue un moment privilégié pour le bébé et ses parents. Cette pratique a de nombreux bénéfices pour le nouveau-né ainsi que pour les parents.



⚡ **Substance blanche.** Zone du cerveau constituée d'axones, les prolongements cellulaires des neurones

Pierre Gressens : unité 1141 Inserm/Université Paris-Cité, Neurodiderot

J. C. Rozé et al. *JAMA Netw Open.*, 30 novembre 2021 ; doi : 10.1001/jamanetworkopen.2021.35452



← En salle d'accouchement, contact peau à peau et première tentative d'allaitement

1993 ont en effet montré des effets positifs même vingt ans plus tard, notamment sur l'absentéisme scolaire et l'hyperactivité de ces adultes nés prématurément. Autour de l'allaitement maternel et du peau à peau, une nouvelle dimension de la prise en charge des enfants prématurés et de leur famille s'est développée en France depuis 30 ans : les soins de développement.

Zéro séparation

« Cet ensemble de mesures permet de soutenir le développement, notamment cérébral, des bébés prématurés, explique Véronique Pierrat. Son but est de leur offrir un environnement adapté à leurs besoins et à ceux de leur famille. » Le programme de soins de développement le plus connu s'appelle Nidcap (pour *newborn individualized developmental care and assessment program*). « Il s'appuie sur l'observation du nouveau-né pour, à travers son langage corporel, identifier des signes de bien-être ou d'inconfort et adapter, en lien avec ses parents, son environnement afin de limiter son stress associé au bruit, à la lumière, aux odeurs ou encore à la douleur. » Des stratégies comportementales comme le peau à peau sont par ailleurs mises en avant et une place prépondérante est donnée aux parents pendant l'hospitalisation,

« Le peau à peau est un vrai soin, qui permet notamment de réduire la mortalité »

notamment pour l'alimentation et les soins. « Les parents deviennent acteurs de la prise en charge. Ils sont invités à rester le plus possible auprès de leur bébé, pour le soutenir tout au long de son parcours. » C'est l'objectif du « zéro séparation » prôné par de nombreux soignants et des associations de parents comme SOS Préma. « Nous sommes des êtres sociaux : nous avons besoin d'un attachement et d'une proximité physique pour nous épanouir, ajoute Pierre Kuhn. Or, l'hospitalisation est une source de séparation. » C'est dans le but de réduire la médicalisation de la prise en charge que le pédiatre coordonne une expérimentation nationale dans dix centres pour évaluer l'impact médico-économique de l'hospitalisation à domicile des nouveau-nés prématurés de plus de 34 semaines.

pour les mères d'enfants prématurés, les bienfaits de l'allaitement maternel sont prouvés, notamment sur le lien mère-enfant, poursuit la néonatalogue Véronique Pierrat. Et le lait maternel est un véritable médicament : il permet de stimuler le système immunitaire et donc de réduire le risque d'infection. » En cas d'impossibilité pour la mère d'allaiter, du lait de lactariums issus de donneuses pallie ce manque. Le contact « peau à peau » est une autre méthode, aussi appelée « mère kangourou », qui a montré un impact positif sur le développement des enfants prématurés. L'OMS recommande d'ailleurs de la mettre en pratique immédiatement après la naissance, sans passage préalable en couveuse, depuis 2022. L'idée est de placer l'enfant nu en contact prolongé sur la peau d'un de ses parents ou de la personne qui s'en occupe. « Le peau à peau est un vrai soin, qui permet notamment de réduire la mortalité, indique Pierre Kuhn,

chef du service de néonatalogie du CHU de Strasbourg et professeur de pédiatrie à l'université de Strasbourg. C'est aussi une stratégie antalgique sans effets secondaires qui permet de diminuer la douleur associée à des soins comme les prises de sang. » Par ailleurs, le peau à peau favorise le sommeil des bébés prématurés et les aide à réguler leur température corporelle et leur rythme cardiaque. Cette pratique a aussi un impact positif sur leur microbiote intestinal :

selon une étude complémentaire (Epiflore) d'Epipage 2. Et pour les parents, le peau à peau favorise l'attachement, la lactation chez la mère et donc la mise en place de l'allaitement maternel. « Dès le 5^e jour, les puéricultrices nous ont proposé de faire du peau à peau avec Orphée et Andrea. Ce sont des moments très forts : on se sent proches d'eux et on se les approprie. Et bien que cela ne soit pas toujours facile, notamment au début avec tous leurs tuyaux et leurs fils, cela nous a permis de nous sentir utiles dans cette situation si particulière », ajoute Camille. Des effets à long terme, notamment sur le neurodéveloppement, ont aussi été rapportés. Les travaux de Nathalie Charpak en Colombie sur le suivi de prématurés participant à une étude initiée en

❗ **Microbiote intestinal.** Ensemble des micro-organismes – bactéries, virus, parasites et champignons – qui vivent dans les intestins

Pierre Kuhn : Institut des neurosciences cellulaires et intégratives (CNRS)

📄 J. C. Rozé et al. *JAMA Netw Open.* ; 23 septembre 2020 ; doi : 10.1001/jamanetworkopen.2020.18119

📄 N. Charpak et al. *Pediatrics.* 1^{er} janvier 2017 ; doi : 10.1542/peds.2016-2063

📄 sosprema.com

« Cette idée n'est pas nouvelle, Toulouse et Montpellier sont des centres précurseurs en France, mais ce modèle n'est pas très répandu, au contraire des pays scandinaves », poursuit Pierre Kuhn. Lancé en 2023, les premiers résultats de cette expérimentation sont encourageants : « L'allaitement au sein et l'autonomisation alimentaire se mettent en place plus rapidement. L'hospitalisation à domicile diminue par ailleurs le risque infectieux et le stress maternel. Les parents qui ont participé sont très satisfaits. »

Mais une fois à la maison, beaucoup d'enfants nés prématurés ont toujours des besoins spécifiques. « Le suivi de ces enfants nés trop tôt est essentiel pour déceler précocement des difficultés mais aussi pour rassurer les parents sur le développement de leur enfant. Il permet aussi de repérer et d'accompagner les parents qui développent un stress post-traumatique, un syndrome dépressif ou des difficultés d'attachement. Ces troubles sont en effet plus fréquents après une naissance prématurée et une hospitalisation longue. Ils ont un impact certain sur les troubles du neurodéveloppement de l'enfant et ne doivent plus être négligés », insiste Véronique Pierrat. En France, c'est la mission de plusieurs structures mises en place par

« Ceux qui ne croient pas aux miracles ne connaissent pas la réa-néonatal ! »

l'État et les régions : les réseaux de suivi des enfants vulnérables, les centres d'action médico-sociale précoce et ceux de la protection maternelle et infantile (PMI). « Mais ce suivi est souvent limité aux grands prématurés pour cinq années seulement », regrette Pierre-Yves Ancel. Ensuite c'est aux parents de se débrouiller. L'étude Epipage 2 montre d'ailleurs qu'en fonction des régions, de 20 à 40 % des enfants présentant des difficultés sévères et de 35 à 65 % de ceux qui ont des difficultés modérées ne bénéficiaient pas de prise en charge spécifiques à cinq ans et demi. « Il est de plus en plus difficile de trouver des

professionnels – psychomotricien, orthophoniste, pédopsychiatre – pour accompagner les troubles du développement et soutenir les familles », déplore Véronique Pierrat. Les parents sont désarmés, notamment les plus vulnérables. « C'est une double peine pour les personnes issues de milieux défavorisés, qui présentent déjà plus de risque de prématurité et dont les enfants ont tendance à avoir

plus de troubles du développement », ajoute Pierre-Yves Ancel. Par ailleurs, on ne connaît pas encore toutes les conséquences à très long terme de la prématurité. « Tous les organes sont touchés par la prématurité et il est possible que ces enfants nés trop tôt développent des problèmes respiratoires, des troubles de la santé mentale et de la fertilité ou encore des maladies chroniques et métaboliques. »

Cela dit, la situation des enfants prématurés s'est nettement améliorée en France depuis une vingtaine d'années. Les liens étroits développés entre professionnels de la périnatalité et associations de parents ont aussi permis de faire évoluer les regards sur la prise en charge de ces enfants et de leur famille. Mais des pratiques courantes qui ont fait leurs preuves dans des pays où la mortalité infantile est plus faible ne se sont pas encore répandues sur tout le territoire. « Améliorer la prise en charge des enfants prématurés passe aussi par une réorganisation des structures de soin à l'image de la Suède où il y a comparativement moins de maternités mais où celles-ci sont plus sûres, à la fois pour la mère et l'enfant, insiste Jean-Christophe Rozé. Il faudrait par ailleurs adapter les effectifs de soignants à la charge en soins. » Il existe aussi des freins architecturaux, notamment pour la mise en place des soins de développement dont les bénéfices sur la survie et la diminution du risque de complications sont prouvées. « Bien que nous essayions de faire du zéro séparation et d'ouvrir le service 24h/24, les conditions d'accueil ne sont pas optimales, concède le pédiatre Gilles Cambonie. Les chambres sont exigües et ne respectent pas l'intimité des parents. » Malgré cela, Camille et Sandra restent émus de l'élan d'humanité dont ils ont bénéficié à la fois dans le service de grossesse difficile et dans celui de pédiatrie. Et surpris des prouesses de la science. « C'est incroyable ce que fait la médecine ! », déclare Camille. Pour conclure, Sandra tient à citer le dicton de l'association de soutien aux parents de prématurés A Bras Cadabra : « Ceux qui ne croient pas aux miracles ne connaissent pas la réa-néonatal ! » ■

⬇ Les récentes recherches mettent en avant les retentissements des difficultés posturales et motrices dans le cadre de la prématurité et invitent à la prise en charge précoce pour la prévention de troubles à moyen et long terme.



En savoir plus :

Société française de néonatalogie : [societe-francaise-neonatalogie.com](https://www.societe-francaise-neonatalogie.com)

Enquête nationale périnatale : [enp.inserm.fr](https://www.enp.inserm.fr)

PremStem : [premstem.eu](https://www.premstem.eu)

Association A Bras Cadabra : [abrascadabra.fr](https://www.abrascadabra.fr)