

Le devenir des prématurés en 2008 en France

Véronique ZUPAN SIMUNEK

Réanimation néonatale, hôpital Antoine Béclère, 92141 Clamart cedex

veronique.zupan@abc.aphp.fr

D'après les données du réseau AUDIPOG, le taux de prématurité a augmenté ces dix dernières années en France, atteignant aujourd'hui 7 % des naissances [1]. Cette augmentation n'est pas isolée en Europe. Elle est largement liée à l'augmentation du nombre de grossesses multiples avec les techniques d'aide médicale à la procréation ; elle est aussi possiblement liée à l'augmentation des situations de précarité dans certaines populations. Se pose alors la question du devenir de ces enfants : leur nombre étant croissant, on peut craindre une augmentation du nombre absolu d'enfants avec séquelles. Ainsi, la prématurité et ses séquelles deviennent une problématique fréquente à laquelle sont confrontés tous les pédiatres. Ils doivent se préparer à accompagner ces enfants : certains seront confrontés au handicap lourd ; tous auront à être vigilants sur des séquelles plus modérées. Certaines familles revendiquent aujourd'hui un « syndrome de la prématurité » afin que les conséquences de la prématurité soient mieux reconnues et prises en charge [2].

Les connaissances sur les séquelles de la prématurité s'affinent grâce aux études de suivi à long terme, telle en France la grande enquête EPIPAGE [3-8]. Comme la mortalité, le taux de séquelles est susceptible d'évoluer avec le temps. Ainsi on a décrit dans certains pays une augmentation dans les années 90 puis une régression du taux de paralysies cérébrales liées à la prématurité [9, 10]. Ceci reflète l'impact des soins périnataux, lesquels sont toujours en évolution. Ainsi on connaît bien le devenir des grands prématurés nés il y a 10 ans mais celui des prématurés naissant en 2008 sera sans doute un peu différent.

La majorité des études à long terme concernent les grands prématurés (nés avant 33 semaines d'âge gestationnel). Les données sur la prématurité modérée (33 à 36 semaines) sont beaucoup plus limitées. On découvre pourtant que ces enfants ont des risques de troubles du développement sensiblement plus élevés que dans la population née à terme [6].

La survie des prématurés

La survie des prématurés reste très dépendante de l'âge gestationnel. Les limites de viabilité n'ont guère bougé ces dernières années ; la survie reste exceptionnelle au dessous de 24 semaines alors qu'elle dépasse 90 % pour les prématurés de plus de 29 semaines admis vivants en service de néonatalogie [3].

La mortalité des enfants de 33 à 36 semaines est un peu supérieure à celle des nouveau-nés à terme mais cette mortalité est moins liée à la prématurité elle-même qu'aux facteurs associés: malformations, retard de croissance majeure, anoxie périnatale etc. [11].

L'enquête MOSAIC (2003) a étudié le devenir à court terme des prématurés de 24 à 31 semaines nés vivants dans 10 pays européens ; en France, l'enquête a porté sur l'Ile de France [12]. La mortalité des enfants de 24 à 27 semaines était de 36.3 %, celles de ceux entre 28 et 31 semaines était de 5.2 % (respectivement 38.0 % et 6.5 % en Ile de France). Les résultats étaient assez homogènes dans les 10 pays à l'exception des Pays Bas où la mortalité était beaucoup plus élevée chez les extrêmes prématurés (57,9 %). Ces résultats de 2003 sont assez peu différents de ceux de l'enquête française EPIPAGE réalisée 6 ans plus tôt (figure 1) [3].

La santé des anciens prématurés

Les grands prématurés ont significativement plus de problèmes de santé dans les premières années de vie que les enfants à terme (pour une revue voir [13]). Le taux de réhospitalisation dans la première année est élevé : près de 40 % (versus 10 % chez les enfants à terme), la première cause étant une affection respiratoire [14]. On dispose de peu de données sur l'incidence des pathologies pédiatriques courantes (infections ORL, pathologies fonctionnelles digestives, problèmes dermatologiques etc.) chez le prématuré. Il s'avère en tout cas que la demande de soins est plus importante et que le ressenti parental de « problèmes

de santé récurrents » est plus fréquent que dans la population à terme [15]. Ces besoins de soins sont moins liés au degré de prématurité qu'à d'autres facteurs de vulnérabilité : précarité familiale ou sociale, faible niveau d'étude maternel, stress maternel [5,15,16].

Les séquelles neuro-sensorielles

Les séquelles neuro-développementales

Elles sont de différents types, isolées ou associées :

- les paralysies cérébrales : elles touchent 5 % à 10 % des grands prématurés. La paralysie cérébrale des prématurés est le plus souvent de type diploégie spastique [9]. La gravité du handicap est variable ; environ 2/3 des enfants atteints accèdent à une autonomie de marche [8].
- Les troubles neuromoteurs mineurs apparaissent très fréquents : 40 % des grands prématurés versus 20 % des enfants à terme [7]. Ils ont souvent peu d'expression clinique en dehors d'un examen approfondi : troubles de coordination, instabilité posturale, troubles de la motricité fine. Ils gênent peu la vie quotidienne mais sont associés à un plus grand risque de troubles cognitifs.
- les troubles cognitifs et les troubles des apprentissages. La grande prématurité abaisse le quotient intellectuel moyen d'une déviation standard. Le risque de déficit mental global (quotient de développement < - 2 DS) est autour de 10 %. Il est encore majoré chez les extrêmes prématurés : proche de 20 % [8]. Les troubles des apprentissages spécifiques (sans déficience mentale) sont également fréquents et touchent tous les âges gestationnels. Ils sont de types divers : dyspraxies, troubles de l'attention, troubles du langage, troubles des fonctions exécutives. En cas de difficulté scolaire, il est important de faire un bilan neuropsychologique approfondi pour orienter les aides pédagogiques et rééducatives. Sans préjuger du type de séquelles (QI limite ou trouble spécifique), on observe dans la population EPIPAGE que près d'un tiers des grands prématurés ont à cinq ans des besoins éducatifs spécialisés [8]. La révélation clinique des troubles cognitifs mineurs se fait parfois tardivement : les difficultés scolaires des enfants avec des troubles spécifiques (hors dyspraxie) ou avec un QI limite (< -1DS) n'apparaissent souvent qu'à partir du

CE2 : troubles de l'attention et de la mémoire, troubles des fonctions logico-mathématiques, difficultés d'accès aux concepts abstraits, etc.

- les troubles du comportement : intolérance à la frustration, opposition, inhibition, difficultés à gérer ses émotions, etc [5,17]. Dans la population EPIPAGE, ces troubles du comportement étaient, à l'âge de trois ans, deux fois plus fréquents que chez les enfants à terme (20 % versus 10 %) [5]. A cinq ans, le recours à un psychologue ou à une pédopsychiatre était également deux fois plus fréquent (22 % versus 10 %) [8]. Ces troubles ne sont pas tant corrélés à l'âge gestationnel qu'à l'environnement socio-familial [5]. La prématurité peut altérer dans les premiers mois de vie la qualité des processus d'attachement : les réponses sont souvent moins adaptées tant du côté du bébé (plus souvent passif ou difficile à apaiser) que du côté maternel (mère plus souvent intrusive ou non sensible aux signaux du nourrisson) [18]. Ces interactions non optimales sont corrélées au stress maternel et pourraient avoir un impact sur le comportement ultérieur [18]. Toutefois, le devenir à long terme de ces difficultés (non spécifiques de la prématurité) est encore mal connu. Chez les adolescents nés prématurés, il n'est pas observé plus de troubles des conduites.

Les principales données sur le devenir à 5 ans de la cohorte EPIPAGE figurent dans le tableau I. L'inventaire et la fréquence des séquelles neuro-développementales, surtout cognitives, risquent de donner une vision plutôt pessimiste du devenir des prématurés. C'est en tout cas l'image qui a été renvoyée par les médias lors de la publication récente des résultats d'EPIPAGE. Il ne faut pas perdre de vue que la majorité des prématurés évoluent très bien. D'autre part, les séquelles les plus fréquentes ont une expression clinique non spécifique concernant aussi plus de 10 % de la population dite normale : difficultés scolaires et perturbations psychologiques. Ces données doivent surtout conduire à une vigilance active : la seconde perte de chance pour ces enfants serait que ces troubles soient ignorés.

Séquelles sensorielles

- la surdité est réputée plus fréquente chez le prématuré mais elle est heureusement rare : 0.5 % dans l'enquête EPIPAGE [8]. Il faut savoir qu'on observe fréquemment un retard de maturation des potentiels évoqués auditifs sans conséquence pour l'avenir. En revanche, les hypoacusies de transmission par dysfonction tubaire sont observées chez

10 % des grands prématurés ; le risque est multiplié par deux en cas d'antécédents de dysplasie bronchopulmonaire [19]. Le suivi de l'audition est donc très important si on veut éviter des répercussions néfastes sur le langage.

- Les déficits visuels sévères sont rares (1 % des grands prématurés en France) [8]. La rétinopathie de prématuré est devenue rare, elle ne touche plus que les extrêmes prématurés. Aujourd'hui, un traitement précoce par laser des formes évolutives permet en général d'éviter des conséquences visuelles graves. En revanche, les troubles de réfraction et les strabismes restent très fréquents : 25 % des grands prématurés [20].

Les données à long terme concernant enfants avec une prématurité modérée (33 à 36 semaines) sont très limitées. Dans l'enquête EPIPAGE, il a été démontré que les enfants de 33 à 34 semaines avaient deux fois plus de troubles du comportement et de troubles mineurs du développement que les enfants nés à terme [5,6]. Aucune donnée n'est malheureusement disponible pour le devenir à long terme des enfants de 35 et 36 semaines.

Les facteurs de risque et leur évolution

Les principaux facteurs de risque pour les séquelles neurodéveloppementales sont [4,7,8]:

- l'âge gestationnel bas, en particulier à moins de 29 semaines ;
- les lésions cérébrales visibles en imagerie néonatale : anomalies cavitaires et non cavitaires de la substance blanche (leucomalacies cavitaires, infarctus hémorragiques, hyperéchogénités prolongées de la substance blanche, dilatations ventriculaires) ;
- les facteurs environnementaux : précarité sociale, bas niveau d'étude maternel.

D'autres facteurs, possiblement liés entre eux, ont aussi un impact mais plus modéré :

- la sévérité de la pathologie respiratoire et l'utilisation postnatale de corticoïdes (effet délétère) [21]
- la qualité de la croissance postnatale [22]

- l'allaitement maternel : effet protecteur [23]
- les infections postnatales [24].

Enfin certaines interventions pourraient avoir un effet préventif, au moins sur les séquelles psycho-comportementales : soins de développement, accompagnement et guidance parentale (cf. intervention de C. Bonnier).

Certains de ces facteurs sont variables en fonction des lieux de prise en charge et peuvent évoluer dans le temps. Par exemple le taux de leucomalacies cavitaires varie de 3 % à 9 % selon les études. Aux Etats-Unis, on a pu enregistrer de 1987 à 2000 une diminution importante des hémorragies intraventriculaires sévères (-40%) et des leucomalacies cavitaires (-60%) [25]. Cette diminution est multifactorielle mais reflète globalement l'amélioration des prises en charge périnatales. En Ohio, on a enregistré une amélioration de la survie sans séquelles graves des très grands prématurés de façon parallèle à la réduction des facteurs de risque : lésions cérébrales, utilisation postnatale des corticoïdes, infections [10]. On manque malheureusement d'observatoire national en France pour suivre la morbidité et la mortalité des grands prématurés.

Dans d'autres pays comme en Suède et en Alberta, on a observé des modifications importantes du taux de paralysie cérébrale chez les grands prématurés : augmentation progressive jusque dans les années 1990 (pic >10 %) puis diminution jusqu'à un taux de 2 % en 2003 [9,26]. Ce dernier chiffre est très inférieur à celui enregistré en France sur la population EPIPAGE de 1997, alors de 9 %. On ne dispose pas de nouvelles données nationales en France mais des suivis de cohorte régionales laissent également entendre que le taux de paralysie cérébrale a baissé ces dernières années (cf. données du réseau pédiatrique du Sud et Ouest Francilien : www.reseau-psof.fr).

Ainsi, à l'instar d'autres pays, on peut espérer en France un meilleur avenir des grands prématurés naissant en 2008 que celui de ceux nés il y a 10 ans. Ces perspectives optimistes ne concernent que les séquelles majeures. Nous n'avons pas aujourd'hui d'élément objectif permettant d'annoncer une diminution des séquelles mineures.

Conclusion

Grâce aux grandes enquêtes de cohorte, comme en France l'étude EPIPAGE, le devenir à long terme des grands prématurés est mieux connu. La réduction des séquelles majeures semble amorcée mais demeure un enjeu important pour les acteurs de médecine périnatale. L'autre objectif important concernant tous les pédiatres est un meilleur accompagnement des séquelles mineures : ces dernières s'avèrent fréquentes et peuvent ne se révéler qu'à long terme. A l'avenir, une vigilance particulière semble aussi nécessaire à l'égard de la prématurité modérée qui a un impact insuffisamment reconnu sur le développement.

Références

- 1- Mamelle N, David S, Vendittelli F, Piquier D, Claris O, Maria B, Marès P. La santé périnatale en 2001 et son évolution depuis 1994 : résultats du réseau sentinelle AUDIPOG. *Gynecol Obstet Fertil.* 2002;30 Suppl 1:6-39.
- 2- Trébaol G. Pour une reconnaissance d'un syndrome de la prématurité. *Ethica Clinica* 2003, 29 : 53-66
- 3- Larroque B, Bréart G, Kaminski M, Dehan M, André M, Burguet A, Grandjean H, Ledésert B, Lévêque C, Maillard F, Matis J, Rozé JC, Truffert P; Epipage study group. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004 ;89:F139-44.
- 4- Ancel PY, Livinec F, Larroque B, Marret S, Arnaud C, Pierrat V, Dehan M, N'Guyen S, Escande B, Burguet A, Thiriez G, Picaud JC, André M, Bréart G, Kaminski M; EPIPAGE Study Group. Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. *Pediatrics.* 2006 ;117:828-35.
- 5- Delobel-Ayoub M, Kaminski M, Marret S, Burguet A, Marchand L, N'Guyen S, Matis J, Thiriez G, Fresson J, Arnaud C, Poher M, Larroque B; EPIPAGE Study Group. Behavioral outcome at 3 years of age in very preterm infants: the EPIPAGE study. *Pediatrics.* 2006;117:1996-2005.
- 6- Marret S, Ancel PY, Marpeau L, Marchand L, Pierrat V, Larroque B, Foix-L'Hélias L, Thiriez G, Fresson J, Alberge C, Rozé JC, Matis J, Bréart G, Kaminski M; Epipage Study Group. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation. *Obstet Gynecol.* 2007;110:72-80
- 7- Arnaud C, Daubisse-Marliac L, White-Koning M, Pierrat V, Larroque B, Grandjean H, Alberge C, Marret S, Burguet A, Ancel PY, Supernant K, Kaminski M. Prevalence and associated factors of minor neuromotor dysfunctions at age 5 years in prematurely born children: the EPIPAGE Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2007 ;161:1053-61.
- 8- Larroque B, Ancel PY, Marret S, Marchand L, André M, Arnaud C, Pierrat V, Rozé JC, Messer J, Thiriez G, Burguet A, Picaud JC, Bréart G, Kaminski M; EPIPAGE Study group. Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the EPIPAGE study): a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2008 8;371:813-20
- 9- Himpens E, Van den Broeck C, Oostra A, Calders P, Vanhaesebrouck P. Prevalence, type, distribution, and severity of cerebral palsy in relation to gestational age: a meta-analytic review. *Dev Med Child Neurol.* 2008;50:334-40
- 10- Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, Siner B, Taylor G, Schluchter M, Hack M. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002. *Pediatrics.* 2007;119:37-45.
- 11- Tomashek KM, Shapiro-Mendoza CK, Davidoff MJ, Petrini JR. Differences in mortality between late-preterm and term singleton infants in the United States, 1995-2002. *J Pediatr.* 2007;151:450-6

- 12- Zeitlin J, Draper ES, Kollée L, Milligan D, Boerch K, Agostino R, Gortner L, Van Reempts P, Chabernaude JL, Gadzinowski J, Bréart G, Papiernik E; MOSAIC research group. Differences in rates and short-term outcome of live births before 32 weeks of gestation in Europe in 2003: results from the MOSAIC cohort. *Pediatrics*. 2008 ;121:e936-44
- 13- Zupan-Simunek V. Organisation du suivi des grands prématurés : la place des réseaux ville-hôpital. *Médecine Thérapeutique Pédiatrie* 2004, Volume 7, Numéro 4, 287-96
- 14- Blondel B, Truffert P, Lamarche-Vadel A, Dehan M, Larroque B. Utilisation des services médicaux par les grands pendant la première année de vie dans la cohorte Epipage. *Arch Pediatr*. 2003 ;10:960-8.
- 15- Allen EC, Manuel JC, Legault C, Naughton MJ, Pivor C, O'Shea TM. Perception of child vulnerability among mothers of former premature infants. *Pediatrics*. 2004 ;113:267-73.
- 16- Veen S, Fekkes M, Koopman HM, Zwinderman KA, Brugman E, Wit JM. Quality of life in preschool children born preterm. *Dev Med Child Neurol*. 2001 ;43:460-5.
- 17- Blond MH, Castello-Herbreteau B, Ajam E, Lecuyer AI, Fradet A, Patat F, Dupin R, Deletang N, Laugier J, Gold F, Saliba E, Brémond M. Devenir médical, cognitif et affectif à l'âge de quatre ans des prématurés indemnes de handicap sévère ; étude prospective cas-témoins. *Arch Pediatr*. 2003;10:117-25
- 18- Forcada-Guex M, Pierrehumbert B, Borghini A, Moessinger A, Muller-Nix C. Early dyadic patterns of mother-infant interactions and outcomes of prematurity at 18 months. *Pediatrics*. 2006 ;118:e107-14
- 19- Gray PH, Sarkar S, Young J, Rogers YM. Conductive hearing loss in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Paediatr Child Health*. 2001 ;37:278-82.
- 20- O'Connor AR, Stephenson T, Johnson A, Tobin MJ, Moseley MJ, Ratib S, Ng Y, Fielder AR. Long-term ophthalmic outcome of low birth weight children with and without retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2002 ;109:12-8.
- 21- Kobaly K, Schluchter M, Minich N, Friedman H, Taylor HG, Wilson-Costello D, Hack M. Outcomes of extremely low birth weight (<1 kg) and extremely low gestational age (<28 weeks) infants with bronchopulmonary dysplasia: effects of practice changes in 2000 to 2003. *Pediatrics*. 2008 ;121:73-81
- 22- Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006;117:1253-61.
- 23- Vohr BR, Poindexter BB, Dusick AM, McKinley LT, Wright LL, Langer JC, Poole WK; NICHD Neonatal Research Network. Beneficial effects of breast milk in the neonatal intensive care unit on the developmental outcome of extremely low birth weight infants at 18 months of age. *Pediatrics*. 2006;118:e115-23.
- 24- Stoll BJ, Hansen NI, Adams-Chapman I, Fanaroff AA, Hintz SR, Vohr B, Higgins RD; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Neurodevelopmental and growth impairment among extremely low-birth-weight infants with neonatal infection. *JAMA*. 2004;292:2357-65.

25- Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol.* 2003 Aug;27(4):281-7.

26- Himmelmann K, Hagberg G, Beckung E, Hagberg B, Uvebrant P. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. IX. Prevalence and origin in the birth-year period 1995-1998. *Acta Paediatr.* 2005 ;94:287-94.

Figure 1

Taux de survie des grands prématurés de la cohorte EPIPAGE, d'après [4]

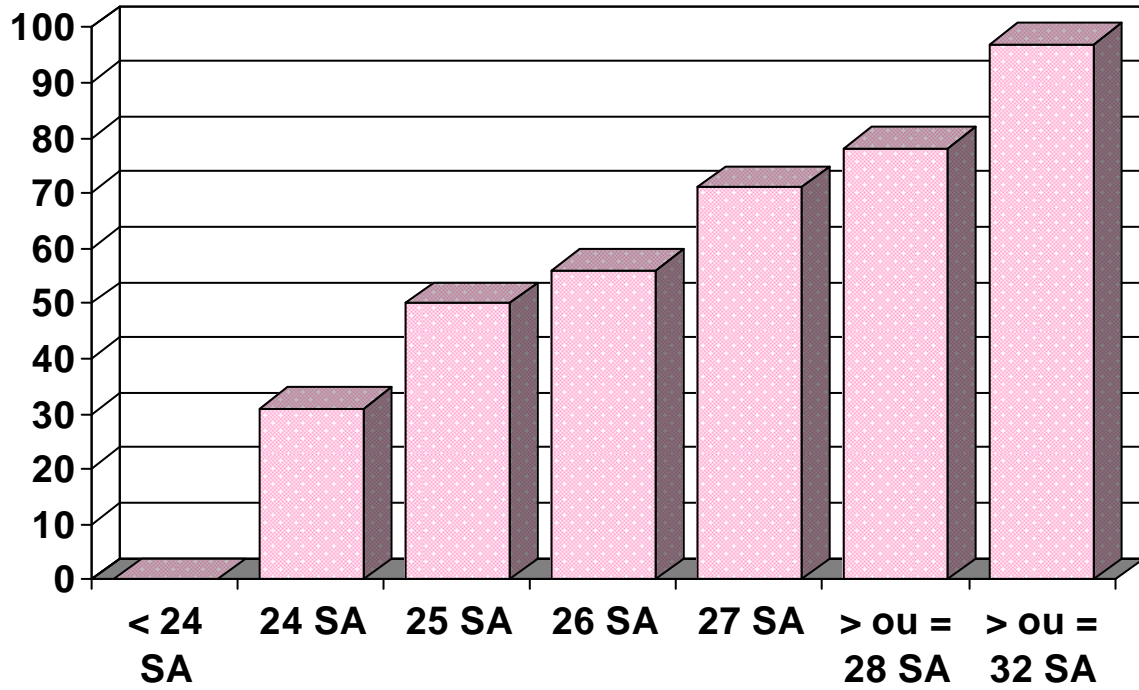


Tableau I

Devenir à 5 ans des grands prématurés de la cohorte EPIPAGE, d'après [4,8]

	24-28 SA	29-32 SA	Population contrôle à terme
déficiences sévères	8 %	4 %	0,3 %
déficiences modérées	14 %	8 %	3 %
déficiences légères	26 %	24 %	8 %
paralysie cérébrale	14 %	6%	-
quotient de développement < -1 DS	32 %		12 %
quotient de développement < -2 DS	12 %		3%
Prise en charge médicale ou paramédicale à 5 ans	42 %	31 %	16 %

- déficiences sévères : paralysie cérébrale sans possibilité de marche ou retard mental sévère (quotient de développement < -3 DS) ou déficience sensorielle sévère
- déficience modérée : paralysie cérébrale avec marche assistée ou retard mental modéré (quotient de développement entre -2 DS et -3 DS)
- déficience mineure : paralysie cérébrale avec marche autonome ou quotient de développement entre -1 DS et -2 DS ou déficience visuelle (acuité visuelle d'un œil < 3/10)