



ELSEVIER  
MASSON

Reçu le :  
27 mai 2009  
Accepté le :  
14 septembre 2009  
Disponible en ligne  
12 mars 2010

## Naissances très prématurées : dilemmes et propositions de prise en charge. Première partie : pronostic des naissances avant 28 semaines, identification d'une zone « grise »

Very premature births: Dilemmas and management. Part 1. Outcome of infants born before 28 weeks of postmenstrual age, and definition of a gray zone

G. Moriette<sup>a\*</sup>, S. Rameix<sup>b</sup>, E. Azria<sup>c</sup>, A. Fournié<sup>d</sup>, P. Andrini<sup>e</sup>, L. Caeymaex<sup>a,f</sup>, C. Dageville<sup>g</sup>, F. Gold<sup>h</sup>, P. Kuhn<sup>i</sup>, L. Storme<sup>j</sup>, U. Siméoni<sup>k</sup>, Groupe de réflexion sur les aspects éthiques de la périnatalogie<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine néonatale de Port-Royal, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France

<sup>b</sup> Département d'éthique médicale, CHU Henri-Mondor, AP-HP, université Paris XII, Paris, France

<sup>c</sup> Service de gynécologie-obstétrique, groupe hospitalier Bichat, AP-HP, université Paris 7, Paris Diderot, Paris, France

<sup>d</sup> Service de gynécologie-obstétrique, CHU d'Angers, Angers, France

<sup>e</sup> Service de médecine néonatale et réanimation infantile, CHU de Grenoble, Grenoble, France

<sup>f</sup> Réseau de recherche en éthique médicale, Inserm, département de recherche en éthique, université Paris Sud 11, Paris, France

<sup>g</sup> Service de réanimation néonatale, hôpital Archet-II, CHU de Nice, Nice, France

<sup>h</sup> Service de néonatalogie, groupe hospitalier Armand-Trousseau/La Roche Guyon, AP-HP, université Pierre-et-Marie-Curie, Paris VI, Paris, France

<sup>i</sup> Service de médecine et réanimation néonatale, CHU Haute-pierre, Strasbourg, France

<sup>j</sup> Service de médecine et réanimation néonatale, CHU Jeanne-de-Flandres, Lille, France

<sup>k</sup> Service de médecine et réanimation néonatale, CHU de Marseille, Marseille, France

Disponible en ligne sur

 ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

\* Auteur correspondant.

e-mail : guy.moriette@cch.aphp.fr

<sup>1</sup> Groupe de réflexion sur les aspects éthiques de la périnatalogie : Anna-Grazia Altavilla (espace éthique méditerranéen, CHU de Marseille), Pierre Andrini (service de médecine néonatale et réanimation infantile, CHU de Grenoble), Yannick Aujard (service de néonatalogie, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris), Élie Azria (service de gynécologie-obstétrique, hôpital Cochin-Port Royal, AP-HP, Paris), Pierre Bétrémieux (service de néonatalogie, CHU de Rennes), Claire Boitias (service de réanimation néonatale, hôpital Antoine-Béclère, Clamart), Laurence Caeymaex (service de réanimation néonatale, hôpital Antoine-Béclère, Clamart), Jean-Louis Chabernaud (SMUR pédiatrique, hôpital Antoine-Béclère, Clamart), Michel Collet (service de gynécologie-obstétrique, CHU de Brest), Christian Dageville (service de pédiatrie, CHU de Nice), Claude Danan (service de néonatalogie, CHI de Créteil), Thierry Debillon (Service de médecine néonatale et réanimation infantile, CHU de Grenoble), Pascaline De Dreuzy (équipe mobile de soins palliatifs, hôpital Necker-Enfants malades, AP-HP, Paris), Michel Dehan (service de réanimation néonatale, hôpital Antoine-Béclère, Clamart), Sophie Denizot (service de réanimation pédiatrique et néonatale, CHU de Nantes), Philippe Deruelle (service de gynécologie-obstétrique, hôpital Jeanne-de-Flandre, Lille), Marc Dommergues (service de gynécologie-obstétrique, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris), Caroline Farnoux (service de néonatalogie, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris), Alain Fournié (service de gynécologie-obstétrique, CHU d'Angers), Francis Gold (service de néonatalogie, hôpital Trousseau, AP-HP, Paris), Jean-Bernard Gouyon (service de néonatalogie, CHU de Dijon), Marc Grassin (Institut catholique de Paris, faculté de philosophie), Béatrice Guidicelli (service de gynécologie-obstétrique, hôpital de La Conception, AP-HM, Marseille), Marie-Luce Huillery (unité de réanimation néonatale et pédiatrique, CHU de Rennes), Pierre-Henri Jarreau (service de médecine néonatale de Port-Royal, GH Cochin-St Vincent-de-Paul, AP-HP, Paris), Jean-Marie Jouannic (service de gynécologie-obstétrique, hôpital Trousseau, AP-HP, Paris), Sylvie Kracher (service de médecine et réanimation néonatale, CHU de Strasbourg), Pierre Kuhn (service de médecine et réanimation néonatale, CHU de Strasbourg), Pierre Le Coz (espace éthique méditerranéen, CHU de Marseille), Pierre Lequien (service de médecine néonatale, hôpital

## Summary

With very preterm deliveries, the decision to institute intensive care, or, alternatively, to start palliative care and let the baby die, is extremely difficult, and involves complex ethical issues. The introduction of intensive care may result in long-term survival of many infants without severe disabilities, but it may also result in the survival of severely disabled infants. Conversely, the decision to withhold resuscitation and/or intensive care at birth, which is an option at the margin of viability, implies allowing babies to die, although some of them would have developed normally if they had received resuscitation and/or intensive care. Withholding intensive care at birth does not mean withholding care but rather providing palliative care to prevent pain and suffering during the time period preceding death. The likelihood of survival without significant disabilities decreases as gestational age at birth decreases. In addition to gestational age, other factors greatly influence the prognosis. Indeed, for a given gestational age, higher birth weight, singleton birth, female sex, exposure to prenatal corticosteroids, and birth in a tertiary center are favorable factors. Considering gestational age, there is a gray zone that corresponds to major prognostic uncertainty and therefore to a major problem in making a “good” decision. In France today, the gray zone corresponds to deliveries at 24 and 25 weeks of postmenstrual age. In general, babies born above the gray zone (26 weeks of postmenstrual age and later) should receive resuscitation and/or full intensive care. Below 24 weeks, palliative care is the only option offered in France at the present time. Decisions within the gray zone will be addressed in the 2nd part of this work.

© 2010 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## Résumé

Les naissances les plus prématurées posent de très difficiles problèmes décisionnels et éthiques aux équipes soignantes. La décision d'entreprendre des soins de réanimation à la naissance ou des soins intensifs chez les nouveau-nés très grands prématurés permet la survie à très long terme, sans séquelles graves, d'une majorité d'entre eux, mais elle entraîne aussi parfois la survie d'enfants plus ou moins lourdement handicapés. À l'inverse, la décision de ne pas entreprendre de réanimation ou de soins intensifs chez des nouveau-nés, notamment aux âges gestationnels les plus faibles, implique de laisser mourir certains enfants qui se seraient développés normalement si ces soins avaient été entrepris. La probabilité de survie sans incapacité importante diminue avec l'âge gestationnel à la naissance. D'autres facteurs ont une valeur pronostique importante. Au même âge gestationnel, un poids plus élevé, le caractère monofœtal de la grossesse, le sexe féminin, la corticothérapie prénatale, la naissance en centre de type 3 sont des éléments favorables. L'appellation « zone grise » identifie une période de la gestation correspondant, en cas de naissance, à une incertitude majeure sur le pronostic, et par conséquent aussi sur la détermination de la « bonne » décision à la naissance (entreprendre ou non une réanimation/soins intensifs). Actuellement, en France, la zone grise correspond aux naissances à 24 ou 25 semaines d'aménorrhée. Au-delà (naissance à 26 semaines d'aménorrhée et davantage), tout doit être fait en règle générale pour que l'enfant vive. En deçà de 24 semaines d'aménorrhée, les soins de confort sont la seule option actuellement envisagée en France. Les difficiles problèmes que posent les naissances « dans » la zone grise seront envisagés dans la 2<sup>ème</sup> partie de ce travail.

© 2010 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Prématurité, Périnatalité, Réanimation, Éthique

## 1. Introduction

La prise en charge des naissances très prématurées pose de difficiles problèmes aux équipes soignantes. Le groupe de réflexion sur les aspects éthiques en néonatalogie, qui a déjà envisagé les problèmes relatifs à l'information dans le contexte de la médecine périnatale [1], et à la fin de vie en néonatalogie [2], aborde ici ces problèmes de prise en charge des naissances très prématurées et les dilemmes qu'elles

posent. Le but de ce texte, présenté en 2 parties, est d'apporter une aide pour la réflexion sur ces naissances et pour la prise d'une décision particulièrement lourde de conséquences en salle de naissance : la mise en œuvre immédiate de soins actifs destinés à faire survivre l'enfant ou bien le recours à des soins de confort destinés à éviter la souffrance au cours de l'évolution naturelle vers le décès. La très grande prématurité, définie comme la survenue de la naissance avant 28 semaines d'aménorrhée (SA), demeure associée à une mortalité et une

*Jeanne-de-Flandre, CHU de Lille), Dominique Mahieu-Caputo (service de gynécologie-obstétrique, hôpital Bichat-Claude Bernard, AP-HP, Paris), Guy Moriette (service de médecine néonatale de Port-Royal, GH Cochin-St Vincent-de-Paul, AP-HP, Paris), Philippe Narcy (service de néonatalogie, CH de Poissy, St Germain), Denis Oriot (service de pédiatrie, CHU de Poitiers), Sophie Parat (maternité, hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, Paris), Francis Puech (service de gynécologie-obstétrique, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHU de Lille), Suzanne Rameix (département d'éthique, CHU Henri-Mondor ; philosophie morale et politique, université Paris 12), Jean-Claude Ropert (service de néonatalogie, CH de Neuilly), Jean-Christophe Rozé (service de réanimation pédiatrique et néonatale, CHU de Nantes), Umberto Simeoni, (service de néonatalogie, hôpital de La Conception, AP-HM, Marseille), Laurent Storme (service de médecine néonatale, hôpital Jeanne-de-Flandre, CHU de Lille), Dominique Vernier (service de néonatalogie, hôpital Robert-Debré, AP-HP, Paris).*

morbidité élevées. Le pronostic s'assombrit à mesure que l'âge gestationnel (AG) diminue (Définitions en [Annexe 1, note n° 1](#)). Cependant, il n'est pas possible actuellement d'identifier une limite précise au-dessous de laquelle le pronostic, jusque là assez favorable, deviendrait franchement mauvais. En effet, il existe une grande variabilité des résultats observés à long terme chez des enfants de même AG, et d'autres facteurs ont aussi une grande importance pronostique. Ainsi, pour un AG donné, un poids de naissance (PN) plus élevé, le sexe féminin, la corticothérapie prénatale, la naissance en centre de type 3 ou les modalités de prise en charge sont des éléments d'amélioration nette du pronostic. Inversement, leur absence, de même qu'une chorioamniotite ou un PN assez faible pour constituer une restriction de croissance fœtale, aggravent le pronostic. C'est pourquoi les schémas de prise en charge ne doivent pas être trop rigides ni s'appuyer uniquement sur l'AG. Apprécié dans la globalité du contexte clinique, l'AG reste cependant un indicateur important, puisque, compte tenu des facteurs pronostiques favorables ou défavorables précités, le pronostic varie en fonction de l'AG au sein de la période définissant la très grande prématurité. Plutôt favorable, à la limite supérieure de celle-ci, il devient particulièrement incertain à 24 SA ou en deçà. À ces AG très bas, il existe, en cas de survie, des risques élevés de survenue à long terme d'anomalies parfois graves du développement, notamment cognitif. Cette incertitude pronostique explique en partie l'absence actuelle de consensus sur l'attitude à adopter en cas de menace d'accouchement ou de naissance entre 22 et 24, voire 25 SA. Résumant d'abord les connaissances portant sur le devenir des très grands prématurés, notamment au voisinage de la « limite de viabilité » (voir ci-après, et [Annexe 1, note n° 2](#)), la première partie de ce travail se termine par la proposition de définition d'une « zone grise », d'incertitude pronostique majeure. La prise en charge des naissances dans cette zone fait l'objet de la seconde partie.

## 2. Résultats de la prise en charge des enfants nés avant 28 semaines d'aménorrhée (SA)

### 2.1. Survie

Au cours des 25 dernières années, le taux de survie des grands prématurés a fortement augmenté. Proportionnel à l'AG à la naissance, il atteint par exemple 95 % à 31 SA. Chez les enfants nés avant 28 SA inclus dans l'étude « en population » (Définition en [Annexe 1, note n° 3](#)) EPIPAGE, les taux de survie, exprimés en pourcentage des naissances vivantes, étaient de 71 % à 27 SA, 50 % à 25 SA, 31 % à 24 SA et 0 % à 23 SA [3]. Ainsi, à partir de 23 SA, et en dehors de la survenue de complications, chaque jour passé in utero améliore la survie. Les taux de survie rapportés dans des études « hospitalières » (Définition en [Annexe 1, note n° 3](#)), peuvent atteindre 80 % à

24 SA lorsqu'un choix prénatal de réanimation immédiate est fait. Un tel choix permet d'ailleurs d'obtenir des survies dès 22 SA [4]. Cela montre qu'aux très petits AG, les taux de survie dépendent des choix a priori des équipes en faveur d'attitudes thérapeutiques plus ou moins actives au voisinage de la « limite de viabilité » [5,6]. Aussi, il est très probable que l'absence de survies à 23 SA dans l'étude EPIPAGE reflète les choix effectués par les équipes de néonatalogie en France à l'époque de ces naissances.

### 2.2. Pathologies néonatales

À court terme, les pathologies les plus fréquentes initialement sont respiratoires (maladie des membranes hyalines), vasculaires (persistance du canal artériel), cérébrales (survenue d'hémorragies intracrâniennes ou de leucomalacies périventriculaires). La fréquence de ces différentes pathologies comme d'une évolution compliquée de celles-ci est d'autant plus élevée que l'AG est plus faible. Ainsi, la nécessité d'effectuer une cure chirurgicale du canal artériel ou la survenue d'une dysplasie bronchopulmonaire (DBP), se manifestant par la persistance d'une oxygène-dépendance à 36 semaines d'âge corrigé (AC : définition en [Annexe 1, note n° 4](#)), sont d'autant plus fréquentes que l'AG à la naissance est plus bas.

### 2.3. Développement à long terme

#### 2.3.1. Données générales

La majorité des enfants très grands prématurés qui survivent sont indemnes de déficiences et d'incapacités, infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC, définition en [Annexe 1, note n° 5](#)) ou retard mental majeur. Mais les risques de séquelles motrices, tout comme ceux de déficits cognitifs, augmentent avec la diminution de l'AG, et demeurent assez importants. Dans l'étude EPIPAGE, 15 % des enfants nés avant 28 SA présentaient une IMOC à l'âge de 5 ans, contre 9 % dans la population générale des enfants nés avant 33 SA inclus dans l'étude [7]. Le taux d'IMOC atteignait 18 % à 24, 25 et 26 SA. Le développement cognitif a été apprécié grâce à un score, considéré comme un équivalent du QI, obtenu en effectuant le test Kaufman Assessment Battery for Children (K-ABC), dont la valeur moyenne théorique est de 100 points et l'écart-type (ET) de 15 points. Environ 40 % des enfants nés avant 28 SA avaient un score inférieur à 85 (moyenne théorique moins 1 ET), et 18 % un score inférieur à 70 (-2 ET). Dans un groupe d'enfants nés à terme, évalués en parallèle, 15 % des enfants avaient un score inférieur à 85 et 3 % un score inférieur à 70. Les déficits cognitifs étaient donc 3 à 6 fois plus fréquents chez les très grands prématurés que chez les enfants nés à terme [7]. Rappelons cependant, pour éviter des interprétations simplistes et erronées en défaveur des enfants prématurés, que des enfants nés à terme présentent également des scores inférieurs à -1 ou à -2 ET puisque ces scores suivent une distribution gaussienne. Les

incapacités motrices, cognitives et sensorielles ont été regroupées pour constituer un score global d'incapacité en 3 classes : mineures, modérées et sévères. Toutes classes confondues, une incapacité est observée chez 49 % des enfants nés entre 24 et 28 SA. Les taux d'incapacité sévère (score cognitif inférieur à 55, déficience auditive ou visuelle sévère ou IMOC ne permettant pas la marche), modérée (score cognitif compris entre 55 et 69 et/ou IMOC permettant la marche avec aide) ou mineure (score cognitif entre 70 et 84, et/ou IMOC permettant la marche sans aide) sont de 8, 14 et 26 %. Des soins spécialisés (kinésithérapie, orthophonie, ergothérapie, psychothérapie.) sont nécessaires dans 42 % des cas, contre 16 % des enfants nés à terme. La grande majorité des enfants ayant un score de développement cognitif inférieur à 85 ont un score compris entre 70 et 84, c'est-à-dire compris entre  $-1$  et  $-2$  ET. On aimerait considérer ce niveau « un peu bas » ou « limite » comme satisfaisant et sans conséquences pour l'enfant, mais on sait que ce score possède une bonne valeur prédictive des difficultés d'apprentissage et de l'échec scolaire [7]. Par ailleurs, ce score obtenu par le test K-ABC ne prend pas en compte spécifiquement l'existence possible d'autres déficits ou difficultés [7], souvent décelés seulement à l'âge scolaire. Il s'agit de déficits d'attention, de difficultés de langage parfois apparentes uniquement lors de processus verbaux complexes, de troubles du comportement. Certains de ces troubles peuvent résulter de troubles visuels, oculomoteurs ou auditifs à dépister et traiter. Mais il peut aussi s'agir d'anomalies moins évidentes cliniquement : troubles neurovisuels et praxiques qu'évoqueraient un retard graphique ou un faible intérêt pour les images, troubles des gnosies visuelles (incapacité à reconnaître des images), dyspraxie visuo-spatiale (trouble de la pré-programmation du geste) se traduisant par une maladresse. Tous ces troubles peuvent être à l'origine de difficultés scolaires puis d'intégration dans la vie sociale, surtout s'ils sont insuffisamment recherchés et pris en charge. Signalons enfin l'hypothèse récemment soulevée d'un risque peut-être accru de développement d'un autisme chez des enfants nés avant 31 SA [8], dont la réalité serait attestée chez les extrêmes prématurés par les résultats préliminaires de l'étude EPICure 2.

En dépit du caractère inquiétant de certains résultats, il est encourageant d'observer que d'anciens très grands prématurés, parvenus à l'âge adulte, estiment satisfaisante leur qualité de vie liée à leur état de santé, en dépit des limitations fonctionnelles qu'ils présentent plus fréquemment que les autres adolescents [9]. Leur état de santé peut d'ailleurs être considéré comme assez bon [10].

### 2.3.2. Cas particulier des naissances les plus prématurées

Les risques d'anomalies du développement, incluant les anomalies graves, sont les plus élevés chez les enfants nés entre

22 et 25 SA. Estimer ces risques en période néonatale, pour discerner la prise en charge la plus adaptée (soins intensifs ou soins de confort), est plus difficile que chez des enfants moins immatures. En effet, à cette période du développement cérébral, les techniques habituelles d'imagerie ont une plus faible valeur prédictive qu'à des AG plus élevés. Des séquelles graves, cognitives et comportementales notamment, peuvent plus fréquemment s'observer en l'absence de détection néonatale de lésions cérébrales. Les leucomalaxies dans leur forme diffuse [11], la diminution du volume du cortex cérébral, du cervelet... ou des anomalies fonctionnelles plus complexes, susceptibles d'être mises en évidence par de nouvelles techniques d'imagerie, pourraient expliquer la fréquence de ces séquelles. L'étude en population EPICure, portant sur des naissances entre 23 et 25 SA, a mis en évidence, à l'âge de 6 ans, un taux élevé d'anomalies du développement [12]. Les déficiences cognitives, classées en minimales, modérées et sévères, étaient significativement plus fréquentes et importantes chez les garçons, dont les scores de développement cognitif étaient en moyenne 10 points (du score K-ABC) plus bas que chez les filles. Les valeurs moyennes de ces scores diminuaient avec l'AG, de 25 à 23 SA, mais cette diminution n'était pas significative. Les incapacités sont classées en fonction du niveau de dépendance de l'enfant, de l'existence de troubles moteurs ou sensoriels et des performances cognitives. Les taux de survie sans aucune incapacité, et de survie sans incapacité sévère ou modérée, ont été calculés par rapport au nombre d'enfants suivis à 6 ans, et par rapport au nombre d'enfants admis en réanimation. Après une naissance à 24 SA, 14 % des enfants suivis à 6 ans n'avaient aucune incapacité. Des incapacités minimales, modérées et sévères s'observaient dans 36, 22 et 29 % des cas, respectivement. Après une naissance à 25 SA, 25 % des enfants suivis à 6 ans n'avaient aucune incapacité. Des incapacités minimales, modérées et sévères s'observaient dans 41, 20 et 11 % des cas, respectivement. Les chiffres sont évidemment plus petits si on exprime les résultats par rapport au nombre d'enfants admis en réanimation (incluant les décès). Après une naissance à 24 SA, 3 % des enfants admis en réanimation ont survécu sans incapacité, alors que des incapacités minimales, modérées et sévères s'observaient dans 7, 4 et 5 % des cas, respectivement. Après une naissance à 25 SA, 10 % des enfants admis en réanimation ont survécu sans incapacité, alors que des incapacités minimales, modérées et sévères s'observent dans 12, 8 et 6 % des cas, respectivement [12]. L'ensemble de ces résultats suggère donc que la probabilité de survie sans séquelles augmente entre 24 et 25 SA, en accord avec d'autres études [13]. L'étude EPIPAGE n'a inclus que 60 enfants nés à 24 ou 25 SA et survivant à 5 ans. Treize pour cent de ces extrêmes prématurés avaient un score cognitif inférieur à  $-2$  ET, proportion semblable à celle qui est observée dans la population des moins de 33 SA dans son ensemble. En revanche, 44 % de ces enfants avaient un résultat inférieur à  $-1$  ET, contre 32 % dans la population de l'étude EPIPAGE dans son ensemble [7].

## 2.4. Problèmes d'interprétation des résultats

### 2.4.1. Insuffisance du critère âge gestationnel (AG) et importance pronostique d'autres facteurs

Plus l'AG à la naissance et le poids de l'enfant sont faibles, plus les taux de survie et de survie sans séquelles diminuent. L'AG, et le poids fœtal estimé, sont en conséquence des paramètres essentiels de la réflexion sur la prise en charge des naissances très prématurées [14]. Cependant, les déterminations de l'AG et du poids fœtal sont insuffisantes pour permettre à elles seules d'établir un pronostic à long terme. Cela tient d'abord à leur imprécision relative. En effet, en l'absence de date précise des dernières règles ou en cas de discordance entre le terme théorique et le terme échographique, l'échographie précoce ne peut approcher, dans le meilleur des cas, la date de début de grossesse qu'à plus ou moins 3 j. Le poids fœtal au 2<sup>e</sup> trimestre, quant à lui, ne peut être estimé qu'avec une marge d'erreur de plus ou moins 10 %. Comme la corticothérapie prénatale et le sexe de l'enfant, l'AG et le poids fœtal estimé ont cependant, le mérite d'être des éléments objectifs, disponibles en prénatal. Outre l'imprécision de la détermination de l'AG et du poids fœtal, il existe un 2<sup>nd</sup> motif à l'insuffisance de ces 2 mesures pour permettre d'établir un pronostic à long terme : nombre d'autres facteurs modifient le pronostic. Leur importance a été évaluée dans une étude récente portant sur près de 4500 naissances entre 22 et 25 SA [15]. La relation entre certaines caractéristiques périnatales (modalités d'accouchement, caractère monofœtal ou multiple de la grossesse, corticothérapie maturative, origine ethnique de la mère, sexe de l'enfant, et poids de naissance) et le pronostic vital et fonctionnel a été analysée. En plus de l'AG, 4 caractéristiques étaient associées à une réduction du risque de décès ou du risque de décès ou de déficit neuro-développemental (sévère ou non) à l'âge de 18 mois : corticothérapie maturative, caractère monofœtal de la grossesse, sexe féminin et PN plus élevé (de 100 g en 100 g), soulignant à l'inverse le rôle délétère de la restriction de croissance intra-utérine associée. La réduction de risque résultant de ces 4 caractéristiques est équivalente à celle qu'apporte 1 semaine supplémentaire d'AG [15]. La naissance dans un contexte d'inflammation, la survenue d'une dysplasie bronchopulmonaire, la ligature chirurgicale du canal artériel, un faible niveau socioéconomique et éducatif (mère isolée, sans emploi, de faible niveau d'éducation...) sont d'autres facteurs péjoratifs que Tyson [15] n'a pas évalués. Au contraire, la naissance en centre de type 3, qui n'était pas évaluable dans l'étude de Tyson puisque seuls des enfants *inborn* (Définitions en Annexe 1, note n° 6) y étaient inclus, l'utilisation adéquate du surfactant exogène, un environnement familial favorable, ont un impact positif majeur sur la survie ou les résultats à long terme. Tous ces facteurs modifient, parfois grandement, l'évaluation pronostique. Par exemple, le pronostic a priori peu favorable d'une naissance à 24 SA est bien meilleur chez une fille réunissant plusieurs facteurs favorables : poids relativement élevé,

naissance en centre de type 3, après administration à la mère d'une cure complète de corticoïdes, absence de chorioamniotite, milieu familial stable et stimulant. En revanche, le pronostic a priori meilleur d'une naissance 12 j plus tard, à 25 semaines et 5 j, est plus défavorable que ne le suggérerait l'AG chez un garçon présentant une restriction de croissance et dont la mère, seule et en situation de précarité, présente une chorioamniotite.

### 2.4.2. Difficultés d'interprétation des études de suivi

Les informations essentielles apportées par les études en population comme EPICure et EPIPAGE contribuent très utilement à la réflexion sur la prise en charge des naissances au voisinage de la limite de viabilité. Elles doivent cependant être interprétées avec prudence. Les effectifs d'enfants survivant aux limites de viabilité sont en effet assez faibles, ce qui induit une relative imprécision des résultats et, du fait du manque de données, une grande difficulté pour évaluer, par exemple, les risques d'une décision d'extraction extrêmement prématurée pour retard de croissance intra-utérin. Par ailleurs, il existe une grande dispersion des résultats des individus de même AG, interdisant des généralisations strictes qui s'appuieraient sur des valeurs moyennes. Enfin, la pente des courbes de survie et des principaux marqueurs de pronostic neurodéveloppemental est régulière, ne permettant pas d'identifier un seuil d'AG ou de poids au-dessous duquel le taux de survie sans séquelle diminuerait fortement. Ainsi, la grande qualité de ces études et les informations essentielles qu'elles ont apportées ne doivent pas conduire à s'appuyer uniquement sur leurs résultats pour évaluer le pronostic des naissances extrêmement prématurées qui surviennent actuellement. En effet, ces études portent sur des naissances de 1995 et de 1997, alors que la régionalisation, et les techniques de soins néonataux, ont progressé depuis cette époque. Cependant, ces progrès ne se traduisent pas encore dans les publications. Ainsi, une étude récente en population ne montre pas d'amélioration du pronostic chez des enfants de moins de 1000 g de PN nés en 1999–2000, comparés à des enfants nés en 1996–1997 [16]. En outre, les résultats, en termes de mortalité et de morbidité, sont moins bons chez les enfants inclus dans des études en population que chez des enfants pris en charge dans des centres de type 3 [17–19]. La mortalité plus élevée dans les études en population s'explique surtout par les décès survenant avant que les nouveau-nés aient pu être admis dans une unité de réanimation [19], probablement aussi par une prise en charge plus homogène et de meilleure qualité technique en centre de type 3. Cette dernière est susceptible aussi de réduire la morbidité. Le pronostic des naissances survenant actuellement entre 23 et 25 SA en centre de type 3 dans notre pays est donc nécessairement meilleur que ne le suggèrent les résultats des études EPICure ou EPIPAGE, mais sa connaissance nécessiterait un suivi des enfants exhaustif, multidisciplinaire et prolongé au moins jusqu'à l'âge scolaire.

Les études hospitalières émanant de centres de type 3 apportent des informations complémentaires précieuses mais leurs effectifs sont le plus souvent de petite taille.

Concernant la prise en charge d'une femme et de son nouveau-né dans un centre de type 3, il est, en tous cas, indispensable de fonder la réflexion des professionnels et l'information donnée aux parents à la fois sur les résultats précis et fiables des grandes études en population, et sur les résultats, probablement meilleurs, obtenus localement. À ce propos, rappelons que la qualité et la précocité de la détection et de la prise en charge des troubles du développement est un élément essentiel à la fois pour réduire l'importance des handicaps ultérieurs et pour évaluer les résultats de nos pratiques. En tout état de cause, les résultats des études en population comme ceux des études hospitalières doivent être interprétés avec beaucoup d'attention en ce qui concerne la façon dont les déficits cognitifs et les incapacités sont classées. Ainsi, les déficits cognitifs sont souvent classés comme « modérés » entre 5 et 7 ans lorsque le score obtenu (test K-ABC) est compris entre 55 et 69, soit entre -2 ET et -3 ET [12]. Le qualificatif « sévère » n'est, quant à lui, attribué à une incapacité que pour des scores cognitifs inférieurs à 55 ou en présence de troubles moteurs rendant impossible la mobilité autonome ou en cas de cécité. Il est indispensable de bien retenir le sens précis de ces qualificatifs pour être en mesure d'élaborer sa propre interprétation des résultats. On peut, en effet, considérer comme trop rassurant ou optimiste le qualificatif « modéré » défini plus haut. De façon générale, il est souhaitable d'interpréter soi-même les résultats publiés et de ne pas adopter sans réflexion les interprétations des auteurs. C'est ainsi qu'une étude récente a rapporté une augmentation du taux de survie des extrêmes prématurés (23 à 25 SA) sans augmentation du taux d'incapacités sévères [18]. Les auteurs du travail y voyaient une incitation forte en faveur d'une attitude de réanimation à la naissance à ces AG, mais on peut être en désaccord avec eux devant un taux d'incapacités sévères qui restait à 46 %. Surtout, les interprétations des soignants doivent s'effacer devant l'obligation légale d'informer les parents de façon loyale. L'information serait déloyale si les qualificatifs utilisés n'étaient pas clairement et précisément explicités.

## 2.5. Charge à supporter par l'enfant et sa famille

Pour obtenir la survie de ces enfants un séjour en service de réanimation-soins intensifs et la mise en œuvre de traitements intensifs sont toujours nécessaires. Si une naissance très prématurée est porteuse d'espoir aujourd'hui grâce aux progrès de la médecine périnatale, elle peut aussi entraîner des conséquences lourdes pour l'enfant et sa famille. En effet, quelle que soit la qualité des soins et du support familial et social, il y a pour l'enfant et ses parents une charge à supporter (le mot *charge* a été choisi pour traduire le mot *burden*, employé par les Anglo-Saxons), charge d'autant plus importante que l'AG de naissance est faible. Pour l'enfant, à

court terme, il s'agit de supporter les douleurs physiques répétées, qui sont loin de pouvoir être toutes prévenues, d'être séparé de sa mère et de son père... À plus long terme, il peut s'agir d'une éventuelle incapacité, source de handicap, nécessitant une prise en charge globale et prolongée dans des structures spécialisées. Dans les cas les plus sévères, de multiples hospitalisations pour décompensation respiratoire ou difficultés nutritionnelles sont souvent nécessaires au cours des 1<sup>ères</sup> années de la vie. Pour les parents, en dépit du soutien de l'équipe soignante, la charge immédiate à supporter est celle de la souffrance morale, de l'anxiété, des difficultés familiales ou professionnelles liées à l'hospitalisation, du deuil si l'enfant décède... ; à plus long terme, elle est celle des problèmes liés aux pathologies résiduelles, voire de ceux qui seraient associés à un handicap définitif chez l'enfant. C'est dire que la charge à supporter, parfois très lourde et pendant une durée très prolongée, a des conséquences majeures sur la vie familiale et professionnelle et que l'accompagnement des parents doit se poursuivre bien après la sortie de l'hôpital. Apparemment modérée pour un enfant de 27 SA hospitalisé 2 à 3 mois en tout, et se développant normalement par la suite, la charge peut être infiniment plus lourde pour un autre enfant ayant présenté des complications multiples, opéré plusieurs fois en période néonatale ou présentant une IMOC empêchant la station assise, associée à un déficit cognitif. On a proposé d'évaluer la pertinence et le caractère éthiquement acceptable des décisions de mise en route des soins intensifs en termes de rapport entre bénéfice (survie « bonne ») et charge (*benefit/burden ratio* [20]. Ce rapport permet de vérifier que les actes médicaux ont été « proportionnés », lorsqu'au terme de l'évolution, le bénéfice prédomine sur la charge qui a été imposée [21]. Ce concept intéressant est cependant difficile à utiliser en pratique. En effet, seuls l'enfant et ses parents, éventuellement sa fratrie, ses proches, pourraient évaluer les charges qu'ils auront supportées et les bénéfices obtenus, et cela seulement au terme d'une évolution aux limites imprécises, de quelques mois à des années, voire à la vie entière de l'enfant devenu adulte. Néanmoins, ce concept de rapport entre bénéfice et charge possède un double intérêt. Aux AG les plus bas, son degré d'incertitude diminue. En effet, à mesure que l'AG diminue, la charge prévisible devient de plus en plus importante, et le bénéfice espéré, de plus en plus improbable, autorisant une utilisation pratique de ce concept. En outre, ce dernier est utile et nécessaire à la réflexion des soignants : il renvoie au principe légal et moral de juste proportion des actes médicaux, à l'interdit de faire preuve « d'obstination déraisonnable » qui pèse sur les médecins pour tous les actes d'investigation ou de traitement qu'ils entreprennent ou poursuivent. Remarquons enfin que le décès, résultant éventuellement d'une décision d'arrêt de soins de réanimation et de recours à des soins de confort destinés à éviter la souffrance ne supprime pas la charge à supporter, qui correspond alors aux événements ayant précédé le décès et ensuite à la

souffrance liée à la perte de l'enfant. Les soins destinés à faire survivre les très grands prématurés constituent une charge non seulement pour l'enfant et sa famille, mais aussi pour la société qui en assure le financement. En dépit des difficultés de financement de la protection sociale dans notre pays, cette question n'est pas intervenue jusqu'ici dans les débats sur la prise en charge des naissances très prématurées. Elle ne sera pas abordée davantage dans le cadre de ce texte.

### 3. Identification d'une « zone grise » et conduites adoptées en deçà et au-delà

#### 3.1. Limite de viabilité

Par « limite de viabilité », on entend la durée de gestation ou le poids fœtal à partir desquels la survie néonatale est actuellement rendue possible par la mise en œuvre de tous les moyens médicaux disponibles. Cette limite évolue avec les progrès de la médecine, et doit donc impérativement être réévaluée régulièrement. Son existence ne fait pas de doute, mais la fixer précisément en termes de durée de gestation ou de poids précis comme une limite absolue est quasi impossible. Ainsi l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) fixe la « limite de viabilité » à 22 SA ou 500 grammes, alors que des survies sont possibles au-dessous de ce poids, mais non de ce terme. En dépit de son caractère incomplètement satisfaisant, ce concept de « limite de viabilité » est d'une grande importance du fait de son application juridique, puisque la responsabilité médicale, civile ou pénale, ne peut pas être engagée s'agissant d'un « fœtus » né avant le seuil de viabilité, alors que le nouveau-né « vivant et viable » est une personne juridique titulaire de droits [22].

#### 3.2. Identification d'une « zone grise »

L'appellation « zone grise » est souvent utilisée pour identifier une période de la gestation correspondant, en cas de naissance, à une double incertitude majeure : incertitude pronostique, en ce qui concerne la mortalité et la morbidité, et, par conséquent, incertitude sur la détermination de la « bonne » attitude thérapeutique en période périnatale. En France, actuellement, les soins intensifs, qui ne sont pas institués à 22 SA, le sont exceptionnellement à 23 SA. La « zone grise » commence donc de fait habituellement à 24 SA. La limite supérieure est beaucoup plus difficile à fixer. Nous proposons, pour simplifier provisoirement l'analyse, de la placer à 25 SA (inclusive). Tels sont les repères que nous utiliserons par la suite, sans méconnaître que les AG définissant les limites de la zone grise diffèrent selon les pays. Les limites de la zone grise sont en effet de 22–23 SA en Allemagne [18,23], 23–24 SA aux États Unis [24], au Canada et au Royaume Uni [14,25], 24–25 SA en Suisse comme en France, 26 SA aux Pays-Bas [26]. De ce fait, et en fonction de l'évolution des connaissances et de la réflexion éthique, il est possible qu'une évolution ait lieu en France vers

un abaissement des limites d'AG définissant la zone grise. L'attitude hollandaise est très particulière. Elle n'envisage pas, à proprement parler, une « zone grise », mais fixe à 25 SA la limite à partir de laquelle des soins intensifs sont entrepris pour faire survivre les enfants [26]. Il s'agit donc d'un abord « statistique » qui sera envisagé ci-après.

#### 3.3. Conduites adoptées en deçà de la zone grise (à 23 semaines d'aménorrhée [SA] et avant)

En France, à ce jour, des soins de réanimation-soins intensifs ne sont habituellement pas pratiqués lorsque l'accouchement se produit à 22 ou 23 SA, c'est-à-dire dans la période de 14 j débutant à 22 SA + 0 j et se terminant à 23 SA + 6 j, avec un poids fœtal estimé en accord avec ces termes. Le groupe mène actuellement une réflexion sur les soins de confort destinés à éviter la souffrance au cours de l'évolution naturelle vers le décès, faisant suite à une décision d'abstention de soins intensifs en vue de la survie.

#### 3.4. Conduites adoptées au-delà de la zone grise (à partir de 26 semaines d'aménorrhée [SA])

Des soins de réanimation-soins intensifs sont presque toujours pratiqués en cas de naissance à partir de 26 semaines 0 j d'aménorrhée, (voir V-1). Les conduites adoptées dans la zone grise, leurs enjeux éthiques, les principes et recommandations de prise en charge, sont envisagés dans la seconde partie de ce travail.

## 4. Conclusion

La prise en charge des nouveau-nés aux limites de la viabilité pose de très difficiles problèmes. La démarche clinique prend initialement en compte le critère AG. En dessous de 24 SA, des soins intensifs ne doivent généralement pas être entrepris, alors qu'à partir de 26 SA, ils doivent généralement l'être. Mais ces repères ne doivent pas être employés de façon simpliste. L'AG en effet ne doit jamais être utilisé seul dans la réflexion médicale, mais il doit obligatoirement être confronté à d'autres critères cliniques pronostiques majeurs (poids fœtal estimé et pathologies associées, notamment), pour éviter des décisions incohérentes. Les modalités de prise de décision dans la zone grise (24 et 25 SA) sont envisagées dans la 2<sup>nde</sup> partie de ce travail.

## Conflit d'intérêt

Aucun.

## Remerciements

Les auteurs adressent leurs plus vifs remerciements à P. Bêtemieux (Rennes), O. Claris (Lyon), C. Danan (Créteil), M. Dehan (Clamart), M. Grassin (Paris), D. Mahieu-Caputo† (Paris), pour leur contribution à la rédaction de cet article.

## Annexe 1

Note n° 1. La durée de la grossesse « normale » est de 40 semaines, durée mesurée à partir du 1<sup>er</sup> j des dernières règles. L'échographie précoce permet, notamment en cas de doute, de préciser la date de début de la grossesse, dont la durée est toujours exprimée, par convention, en semaines d'aménorrhée (SA). En cas de naissance prématurée, le pronostic dépend en grande partie (mais pas uniquement) de la durée de cette gestation trop courte, qui est donc une caractéristique clinique essentielle du nouveau-né prématuré. On devrait la nommer « âge post-menstruel » (APM) de l'enfant (âge calculé en divisant par 7 le nombre de jours écoulés entre le 1<sup>er</sup> j des dernières règles normales et le jour de la naissance). Plutôt que APM, on utilise couramment à la place l'expression (en réalité inexacte) « âge gestationnel » (AG).

L'expression « semaines révolues » (*completed weeks*) rend compte du nombre de semaines entières de grossesse écoulées lors de la naissance de l'enfant. Les jours « supplémentaires » peuvent ou non être mentionnés. Ainsi un enfant « de 32 semaines révolues » d'APM (ou d'AG) peut avoir un APM précis compris entre 32 SA 0 j (32 SA 0/7 j) et 32 SA et 6 j (32 SA 6/7 j). Évidemment, 1 j plus tard, l'APM devient 33 SA 0/7 j (et non pas 32 SA et 7/7 j, qui serait un non-sens).

En se fondant sur l'APM-AG, on définit l'enfant prématuré : né avant 37 SA. Sont donc prématurés les enfants nés entre 22 SA 0/7 j et 36 SA 6/7 j. Deux sous-catégories sont identifiées. L'enfant grand prématuré : né avant 33 SA (de 22 SA 0/7 j à 32 SA 6/7 j) ; et l'enfant très grand prématuré ou extrême prématuré : né avant 28 SA (de 22 SA 0/7 j à 27 SA 6/7 j).

Note n° 2. Selon l'OMS, la limite de viabilité correspond à 22 SA révolues (22 SA 0/7 j) et/ou un poids de 500 g.

Note n° 3. Les études épidémiologiques « en population » portent sur la totalité de la population d'une région ou d'un pays. En ce qui concerne la très grande prématurité, elles prennent en compte toutes les grossesses, toutes les naissances d'une région précise, quelles que soient les conditions de leur prise en charge. Les études hospitalières rapportent habituellement les résultats de prise en charge dans un ou plusieurs centres spécialisés de type 3 (maternité comportant un service de réanimation – soins intensifs pour nouveau-nés). La mortalité et la morbidité sont logiquement plus élevées dans les études en population, du fait d'une prise en charge globalement moins bonne que dans les centres spécialisés.

Note n° 4. Âge corrigé et âge légal. L'âge corrigé (AC) permet de prendre en compte la prématurité dans l'évaluation de la maturation et du développement de l'enfant, en « corrigeant » l'effet de celle-ci. Ainsi, au 63<sup>e</sup> j de sa vie, un enfant prématuré né à 30 SA a un âge légal de 2 mois. Son âge « corrigé » (AC) est de 39 semaines (30 + 9). Sa maturation, notamment neurologique, pourra être comparée à celle d'un enfant né à terme. Il est utile de prendre en compte l'AC au moins jusqu'à 3 ans.

Note n° 5. Le syndrome d'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) associe des troubles du mouvement et de la posture. Il résulte de lésions du cerveau en développement, non progressives et définitives, par exemple les leucomalaxies péri-ventriculaires chez le grand prématuré.

Note n° 6. Le pronostic des naissances avant 33 SA (grands prématurés) est meilleur en cas de naissance en centre de type 3. Le lieu de naissance est donc un élément clinique très important. Les Anglo-Saxons désignent sous le nom d'*inborn* les enfants nés en centre de type 3, et sous le nom d'*outborn* les enfants nés en centres de type 1 ou 2, transférés en réanimation – soins intensifs après leur naissance.

## Références

- [1] Azria E, Bétrémieux P, Caeymaex L, et al. L'information dans le contexte du soin périnatal : aspects éthiques. *Arch Pediatr* 2007;14:1231–9.
- [2] Dageville C, Rameix S, Andrini P, et al. Fin de vie en médecine néonatale à la lumière de la loi. *Arch Pediatr* 2007;14:1219–30.
- [3] Larroque B, Bréart G, Kaminski M, et al. Survival of very preterm infants: Epipage, a population based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F139–44.
- [4] Herber-Jonat S, Schulze A, Kribs A, et al. Survival and major neonatal complications in infants born between 22 0/7 and 24 6/7 weeks of gestation (1999–2003). *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:16–22.
- [5] Doyle LW. Victorian infant collaborative Study Group, neonatal intensive care at borderline viability – is it worth it? *Early Hum Dev* 2004;80:103–13.
- [6] Hakansson S, Farooqi A, Holmgren P, et al. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. *Pediatrics* 2004;114:58–64.
- [7] Larroque B, Ancel PY, Marret S, et al. 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;371:813–20.
- [8] Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics* 2008;121:758–65.
- [9] Saigal S, Feeny D, Rosenbaum P, et al. Self-perceived health status and health-related quality of life of extremely low-birth-weight infants at adolescence. *J Am Med Assoc* 1996;276:453–9.
- [10] Saigal S, Stoskopf B, Boyle M, et al. Comparison of current health, functional limitations, and health care use of young adults who were born with extremely low birth weight and normal birth weight. *Pediatrics* 2007;119:e562–73.
- [11] Volpe J. Cerebral white matter injury of the premature infant: more common than you think. *Pediatrics* 2003;112:176–9.
- [12] Marlow N, Wolke D, Bracewell M, et al. Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005;352:9–19.
- [13] Vohr B, Wright L, Dusick A, et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993–1994. *Pediatrics* 2000;105:1216–26.
- [14] Nuffield Council on Bioethics, editor. *Critical care decisions in fetal and neonatal medicine: ethical issues*. London: Nuffield Council on Bioethics 2006.

- [15] Tyson JE, Parikh NA, Langer J, et al. Intensive care for extreme prematurity – moving beyond gestational age. *N Engl J Med* 2008;358:1672–81.
- [16] Tommiska V, Heinonen K, Lehtonen L, et al. No improvement in outcome of nationwide extremely low birth weight infant populations between 1996–1997 and 1999–2000. *Pediatrics* 2007;119:29–36.
- [17] Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000–2002. *Pediatrics* 2007;119:37–45.
- [18] Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, et al. Neurodevelopmental follow-up of very preterm infants after proactive treatment at a gestational age of over or equal to 23 weeks. *J Pediatr* 2008;152:771–6.
- [19] Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261–9.
- [20] Tyson JE, Stoll BJ. Evidence-based ethics and the care and outcome of extremely premature infants. *Clin Perinatol* 2003;30:363–87.
- [21] Kinlaw K. The changing nature of neonatal ethics in practice. *Clin Perinatol* 1996;23:417–28.
- [22] Dreifuss-Netter F. Exigence et refus de soins en néonatalogie : le point de vue du juriste. In: Moriette G, editor. *Progrès en néonatalogie*. Paris: Société Française de Néonatalogie; 2006. p. 299–301.
- [23] Pohlandt F. Premature delivery in borderline viability of the infant, A recommendations of the German Society of Gynecology and Obstetrics, the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine, the German Society of Perinatal Medicine and the Society of Neonatology and Pediatric Intensive Care Medicine. *Z Geburtshilfe Neonatol* 1998;202:261–3 [Article in German].
- [24] American Academy of Pediatrics, Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists, and Committee on Obstetric Practice. Perinatal care at the threshold of viability. *Pediatrics* 1995;96:974–6.
- [25] Brazier M, Archard D. Letting babies die. *J Med Ethics* 2007;33:125–6.
- [26] Sheldon T. Dutch doctors change policy on treating preterm babies. *Br Med J* 2001;322:1383.