



**HAL**  
open science

## Grande prématurité: dépistage et prévention du risque

Michel Dehan, Philippe Evrard, Françoise Ferre, Monique Kaminski, Jacques de Mouzon, Israël Nisand, Léandre Pourcelot, Claude Sureau

### ► To cite this version:

Michel Dehan, Philippe Evrard, Françoise Ferre, Monique Kaminski, Jacques de Mouzon, et al.. Grande prématurité: dépistage et prévention du risque. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 1997, 246 p., figures, tableaux, graphiques, références bibliographiques disséminées. hal-01570660

**HAL Id: hal-01570660**

**<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570660>**

Submitted on 31 Jul 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# Grande Gprématurité

*Dépistage et prévention du risque*



*Expertise Collective*  
INSERM



# G

rande  
prématurité

*Dépistage et prévention du risque*





# G

rande  
prématurité

*Dépistage et prévention du risque*



Dans la même collection :

La Grippe : Stratégies de vaccination. 1994

Artériopathie des membres inférieurs : Dépistage et risque cardiovasculaire.  
1994

Rachialgies en milieu professionnel : Quelles voies de prévention ? 1995

Sida, Maladies associées : Pistes pour de nouveaux médicaments. 1996

Ostéoporose : Stratégies de prévention et de traitement. 1996

Méningites bactériennes : Stratégies de traitement et de prévention. 1996

Hépatites virales : Dépistage, prévention, traitement. 1997

© Les Éditions INSERM, 1997  
101, rue de Tolbiac  
75013 Paris

ISBN 2.85598-703-2  
ISSN 1264-1782



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC - 3, rue d'Hautefeuille - 75006 Paris).

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'INSERM, dans le cadre de la procédure d'expertise collective, pour répondre aux questions posées par la Direction Générale de la Santé sur les stratégies de prévention de la grande prématurité.

Il s'appuie sur les données scientifiques en date du premier trimestre 1997. Environ 1 200 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'Expertise Collective « Ages de la Vie, Infections, Environnement » (INSERM SC14) a assuré la coordination scientifique de cette expertise collective, en collaboration avec le Département du Partenariat Economique et Social pour l'instruction du dossier et avec les services de documentation pour la recherche bibliographique et pour la fourniture des articles (Département de l'Information et de la Communication).



## **Groupe d'experts et auteurs**

Pr Michel DEHAN, chef du service de pédiatrie et de réanimation néonatales, Hôpital Antoine Béchère, AP-HP, Clamart, Faculté de médecine Kremlin-Bicêtre (Paris XI)

Pr Philippe EVRARD, chef du service de neurologie pédiatrique et des maladies métaboliques, laboratoire de recherches en neurologie du développement, Faculté de médecine Xavier Bichat (Paris VII) et Hôpital Robert Debré, AP-HP, Paris

Françoise FERRE, reproduction et physiopathologie obstétricale, directeur de l'unité INSERM U 361, Maternité Port-Royal-Cochin, Paris

Monique KAMINSKI, épidémiologie de la santé des femmes et des enfants, INSERM U 149, Villejuif

Dr Jacques de MOUZON, épidémiologie de la reproduction humaine, INSERM U 292, Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre

Pr Israël NISAND, chef du service de gynécologie-obstétrique, Centre Hospitalier Intercommunal de Poissy

Pr Léandre POURCELOT, système nerveux du fœtus à l'enfant, directeur de l'unité INSERM U 316, Faculté de médecine, CHU Bretonneau, Tours, président du groupe

Pr Claude SUREAU, Institut Théramex, Bioéthique, Santé de la Femme et Société, Paris, Professeur honoraire Université Paris V

## **Ont été auditionnés**

Dr Monique BYDLOWSKI, psychiatrie-psychanalyse en gynécologie obstétrique (Pr Papiernik), Hôpital Cochin, AP-HP, Paris

Dr Thierry LACAZE-MASMONTEIL, pédiatrie et réanimation néonatales, Hôpital Antoine Béchère, AP-HP, Clamart

Nicole MAMELLE, épidémiologie des composantes physiques, psychologiques et sociales de la santé, Centre de recherche INSERM, Lyon

Pr Carlos SONNENSCHNEIN, biochimie, Department of Anatomy and Cellular Biology, Tufts University School of Medicine, Boston, USA

## **Coordination scientifique et éditoriale**

Jeanne ETIEMBLE, directeur du Centre d'Expertise Collective « AVIE », INSERM SC 14

Marie-José NAVARRO-PRIGENT, chargé d'expertise, INSERM SC 14

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attaché scientifique, INSERM SC 14

## **Assistance bibliographique**

Mireille BEAUDOIN, documentaliste, Centre de documentation INSERM, Département de l'Information et de la Communication

Philippe GUILLIAUMET, directeur du SC 2 de l'INSERM

## **A assuré, au nom de la DGS, le suivi de cette expertise**

Nicole MATET, Ministère de l'Emploi et de la solidarité



# Préface

La prématurité demeure un problème de santé publique malgré les efforts entrepris depuis plus de vingt-cinq ans pour la faire reculer. Si le taux de la prématurité semble se stabiliser depuis la fin des années quatre-vingt, la part prise par la grande prématurité augmente. C'est pourquoi le Ministère de la Santé a demandé à l'INSERM de réaliser une expertise collective sur ce thème.

Les travaux du groupe d'experts réuni par l'INSERM mettent en évidence, tout d'abord, les causes essentielles de grande prématurité. Infections maternelles et grossesses multiples apparaissent comme deux facteurs de risque importants sur lesquels une action pourrait être entreprise. L'augmentation des grossesses multiples est elle-même liée, d'une part, à la prescription plus fréquente de traitements d'induction de l'ovulation et, d'autre part, au nombre d'embryons transférés dans le cadre de l'assistance médicale à la procréation. Les progrès de la médecine contribuent paradoxalement à augmenter la grande prématurité : ainsi, afin de préserver le pronostic vital du fœtus, des extractions avant terme sont effectuées de plus en plus précocement.

Ce document est avant tout porteur d'optimisme, car le taux de survie sans handicap des enfants grands prématurés augmente sans cesse, à la condition, toutefois, que leur naissance intervienne dans des établissements dotés de structures de réanimation néonatale. La corticothérapie anténatale présente un intérêt majeur pour améliorer la prise en charge des grands prématurés. Plusieurs voies de recherche et d'évaluation de nouvelles techniques sont présentées dans cet ouvrage, telles que l'échographie endovaginale pour mieux apprécier les menaces d'accouchement prématuré.

Ce livre contribuera de manière utile et complète à l'information et à la réflexion de l'ensemble des professionnels impliqués dans la surveillance et la prise en charge des femmes présentant un risque d'accouchement très prématuré et de leurs enfants. Il ouvre des perspectives concrètes et pertinentes d'action de Santé Publique.



**Claude Griscelli**  
Directeur général de l'INSERM



**Jean-François Girard**  
Directeur général de la Santé





# Sommaire

<b>Avant-Propos</b> .....	1
<b>Partie I - Epidémiologie</b> .....	3
Introduction .....	5
1. Définitions .....	7
2. Incidence, séquelles et mortalité .....	23
3. Influence des grossesses multiples .....	35
4. Influence des infections .....	45
5. Tabac, alcool, facteurs nutritionnels et environnementaux .....	65
6. Facteurs socio-démographiques et psychologiques .....	75
<b>Partie II - Menace d'accouchement prématuré</b> .....	95
Introduction .....	97
7. Physiologie de la parturition .....	99
8. Marqueurs biochimiques de la MAP .....	131
9. Échographie endovaginale et diagnostic de la MAP .....	147
10. Traitement et prévention médicamenteuse de la MAP .....	159
<b>Partie III - Prévention des conséquences de la grande prématurité</b> .....	181
Introduction .....	183
11. Développement cérébral et traitement des lésions .....	185
12. Explorations non invasives .....	213
13. Corticothérapie anténatale .....	219
<b>SYNTHESE</b> .....	247

*Point de vue du Pr Emile PAPIERNIK*

*Note de lecture du Pr Philippe BLOT*



# Avant-propos

En France, la grande prématurité concerne chaque année 9 000 enfants qui naissent avant 33 semaines de gestation, sur 750 000 naissances (1,2 % des naissances). Le plan périnatalité d'avril 1994 s'est notamment fixé comme objectif de diminuer la mortalité périnatale et le nombre de naissances d'enfants de faible poids. Une enquête nationale périnatale, réalisée en février 1995 dans l'ensemble des maternités publiques et privées, montre que la prématurité, en particulier la grande prématurité, ne diminue pas et connaît même une augmentation. Les progrès réalisés par les équipes médicales dans la prise en charge des grands prématurés ont contribué à améliorer les chances de survie. Cependant, la mortalité dans les jours et les semaines suivant la naissance reste élevée et le risque de séquelles, en particulier neurologiques, n'est pas négligeable. La grande prématurité reste ainsi aujourd'hui un problème de santé publique.

Un certain nombre de facteurs de risque extrêmement variés contribuent à la survenue prématurée de l'accouchement qui aboutit à une naissance à un âge gestationnel précoce : conditions socio-économiques, démographiques, psychologiques et environnementales défavorables ; antécédents obstétricaux ; anomalies de l'utérus, du placenta ou des membranes fœtales ; infections ascendantes ; pratiques médicales telles que l'induction de l'ovulation et la procréation médicalement assistée ; grossesses multiples... Durant les vingt dernières années, sous l'impulsion de plusieurs équipes d'obstétriciens, des efforts importants ont été réalisés par les pouvoirs publics en France pour prendre en compte certains facteurs de risque de nature socio-économique. Les actions entreprises pour informer les femmes sur les risques encourus pendant la grossesse, aménager les conditions de travail et améliorer les soins au cours des consultations prénatales ont eu l'avantage de concerner l'ensemble des femmes, et non pas seulement celles à risque. Ces actions ont permis de diminuer de manière importante (près de 50 %) la prématurité et la grande prématurité. A partir des années 80, l'incidence de la prématurité est restée stable et celle de la grande prématurité a augmenté.

La Direction Générale de la Santé (DGS) a souhaité que l'INSERM réalise une expertise collective centrée sur les questions posées par la survenue de la grande prématurité, c'est-à-dire l'étiologie, les facteurs de risque, les mécanismes, les moyens diagnostiques et thérapeutiques du travail prématuré afin de dégager les éléments scientifiques susceptibles d'étayer de nouvelles démarches et actions de prévention de la grande prématurité.

Pour répondre aux préoccupations de la DGS, l'INSERM a constitué un groupe pluridisciplinaire d'experts constitué de chercheurs et de cliniciens-chercheurs en épidémiologie, biologie, neurologie, obstétrique et néonatalogie.

Le groupe s'est attaché à analyser la littérature mondiale disponible sur le sujet (environ 1 200 articles) à partir de la grille de questions suivantes :

- Quelles sont les données épidémiologiques disponibles sur la grande prématurité ?
- Quels sont les facteurs de risque de déclenchement prématuré de l'accouchement ?
- Quel rôle les infections jouent-elles dans ce déclenchement prématuré ?
- Quels mécanismes biologiques sont mis en jeu dans le maintien de la grossesse ?
- Quelles étapes du développement cérébral du fœtus sont impliquées dans les conséquences neurologiques d'une grande prématurité ?
- Quels marqueurs biochimiques pourraient être prédictifs de l'accouchement prématuré ?
- Quels examens cliniques pourraient avoir valeur de diagnostic de la menace d'accouchement prématuré ?
- Quels sont les traitements thérapeutiques et préventifs de la menace d'accouchement prématuré ?
- Quelles sont les thérapeutiques anténatales qui peuvent limiter les conséquences pathologiques d'une grande prématurité ?

Au cours de neuf séances de travail, les experts ont présenté, selon leur champ de compétence, une analyse critique des travaux publiés sur les différents aspects du thème traité. Le volet « Analyse » de cet ouvrage présente en trois parties et 13 chapitres les textes élaborés après discussion au sein du groupe. Les deux dernières séances de travail ont été consacrées à l'élaboration des principales conclusions et recommandations qui figurent dans la partie « Synthèse ».

I

# Epidémiologie



# Introduction

Reconnue depuis le début du siècle comme liée à la classe sociale, la prématurité a été l'objet à partir des années 70 d'efforts importants de la part des pouvoirs publics en France, sous l'impulsion de plusieurs équipes d'obstétriciens et de néonatalogistes. Les travaux français ont montré que certains facteurs de risque socio-économique, parfaitement identifiés, en particulier ceux liés aux travaux pénibles pouvaient être accessibles à une action de prévention. Des interventions ont été mises en place pour aménager les conditions de travail, informer les femmes sur les risques encourus durant la grossesse, former le personnel médical et améliorer les soins au cours des consultations prénatales. Elles ont concerné l'ensemble des femmes et, contrairement à ce qui a pu être mis en place dans d'autres pays, elles n'ont pas été limitées à des populations ciblées sur leur niveau de risque supposé. Parallèlement à ces mesures, on a pu observer une baisse de la prématurité en France. En effet, plusieurs enquêtes transversales représentatives de toutes les naissances en France (1972, 1976, 1981 et 1988-89) et une grande étude longitudinale effectuée sur celles de la ville de Haguenau (entre 1971 et 1982) ont démontré une diminution de la prématurité (naissance avant 37 semaines d'aménorrhée) de près de 50 %, y compris une diminution de la grande prématurité (naissance avant 33 semaines d'aménorrhée). A partir de la fin des années 80, la prématurité a cessé de baisser ; une des raisons a été l'augmentation de la prématurité par décision médicale liée à l'amélioration des techniques de surveillance de l'état de l'enfant in utero.

Afin de poursuivre l'amélioration des résultats périnataux, il faut évaluer notre capacité à agir sur d'autres facteurs de risque de prématurité et en particulier de grande prématurité. Pour des raisons évidentes de facilité, le critère de définition de la prématurité et de la grande prématurité a pendant longtemps été le poids de naissance, entretenant ainsi la confusion entre deux mécanismes pathologiques différents : celui de la prématurité et celui du retard de croissance intra-utérin. Il est clairement établi aujourd'hui que seul l'âge gestationnel peut définir la prématurité. Les causes de prématurité et d'hypotrophie foetale sont d'ailleurs souvent différentes, même si l'hypotrophie peut être une cause de grande prématurité, en particulier quand une décision d'extraction très précoce est prise face au danger d'anoxie cérébrale du fœtus.

Certaines causes de prématurité et de grande prématurité apparaissent difficilement accessibles à la prévention : anomalies de l'utérus (malformations, béances cervico-isthmiques), du placenta (insertion basse) et des membranes foetales (hydramnios, décollements, ruptures). D'autres, comme les grossesses multiples, les infections et certains facteurs liés aux conditions de vie, doivent



être pris en compte dans une perspective de recherche pouvant aboutir à plus court terme à de nouveaux axes de prévention. Les grossesses multiples, même gemellaires, sont un facteur de risque majeur de grande prématurité. La moitié environ des jumeaux naissent prématurément, et près de 10 % très prématurément. Ce pourcentage augmente bien entendu en cas de grossesse triple ou quadruple. Le développement récent des traitements d'induction de l'ovulation et de fécondation *in vitro* a pour effet d'augmenter significativement le nombre de grossesses triples ou quadruples. Réduire le nombre de grossesses multiples semble être un objectif accessible à mettre en relation avec une pratique mieux contrôlée de l'induction d'ovulation.

Des travaux de plus en plus nombreux ont attiré l'attention des obstétriciens sur le risque de prématurité lié aux infections urinaires et vaginales, que ces infections soient cliniquement identifiées ou asymptomatiques. Cependant, la variation des profils bactériologiques chez les femmes d'un pays à l'autre, en fonction de leur mode de vie, implique de mener des travaux plus approfondis dans ce domaine en France afin de préconiser les mesures adéquates.

Un certain nombre de facteurs tels que l'usage du tabac, la consommation d'alcool ou de caféine et en général l'alimentation pendant la grossesse ont toujours été considérés comme pouvant avoir une influence sur la prématurité, alors que leur impact se situe plus vraisemblablement au niveau de la croissance intra-utérine. Très peu de travaux se sont, jusqu'à maintenant, intéressés à leur effet sur la grande prématurité.

Si l'activité professionnelle et les conditions de travail ont été très sérieusement prises en compte dès les années 70 en France, il n'en demeure pas moins que certaines femmes exerçant des métiers pénibles restent encore particulièrement exposées. De plus, dans une situation socio-économique difficile qui accroît la précarité sociale des femmes enceintes dans les milieux les plus défavorisés, une vigilance semble devoir être maintenue pour assurer aux femmes un accès gratuit aux soins pendant leur grossesse. Stress, isolement, insuffisance du support social ou déni de grossesse sont autant de facteurs de risque de prématurité sur lesquels une intervention pourrait être entreprise à condition que des études méthodologiquement solides définissent les protocoles d'action.

## 1

## Définitions

Les problèmes posés par la grande prématurité n'ont été abordés que tardivement en France par rapport à d'autres pays (les pays nordiques, les pays anglo-saxons). Plusieurs raisons peuvent être invoquées pour expliquer cette situation.

La déclaration légale, et donc obligatoire, de la naissance était jusqu'en 1993 fixée à 28 semaines d'aménorrhée (SA) pour les enfants nés vivants et décédés avant leur déclaration à l'Etat-Civil. Ainsi, jusqu'à une date récente en France, la population des nouveau-nés d'âge gestationnel (AG) inférieur à 28 SA, morts-nés ou décédés très précocement, n'avait pas de référence légale, incitant bon nombre d'équipes obstétrico-pédiatriques à considérer que les accouchements avant ce terme pouvaient entrer dans le cadre des fausses-couches tardives. Dans de nombreux autres pays, cette déclaration doit être effectuée dès 24 semaines d'aménorrhée, l'OMS recommandant même pour sa part une déclaration des naissances, vivantes ou non, dès 22 semaines ou 500 grammes.

Les avancées médicales récentes rendent totalement obsolète cette limite légale de 28 semaines, car la survie d'enfants de plus en plus prématurés est actuellement possible (American Academy of Pediatrics, 1995 ; Dehan et Zupan, 1995 ; Hack et Fanaroff, 1993 ; Nishida, 1993 ; Rutter, 1995). Parmi ces avancées, il faut citer les techniques d'exploration du fœtus, l'utilisation de la corticothérapie anténatale aux fins de maturation enzymatique fœtale, la mise au point des surfactants exogènes et l'organisation en réseaux des soins périnataux. Obstétriciens et néonatalogistes se sont donc peu à peu préoccupés de cette population d'enfants nés avant 28 SA. Cependant, des études ont montré qu'un certain nombre d'équipes garde encore un a priori négatif sur les possibilités de survie, et de survie sans handicap, des grands prématurés (Bréart et coll, 1994 ; Haywood et coll, 1994). Pourtant, les résultats sont dans l'ensemble très encourageants, voire favorables, car la survie des grands prématurés s'est quantitativement et qualitativement améliorée (Dehan et Zupan, 1995 ; Mc Cormick, 1993 ; Meberg et Broch, 1995 ; Robertson, 1993 ; Rutter, 1995 ; Swyer, 1992) jusqu'à une certaine limite d'âge gestationnel, limite qu'il est encore difficile de fixer avec précision.

Les conséquences d'une telle discordance entre les obligations légales, les possibilités thérapeutiques et les attitudes médicales font que l'on ne dispose

pas de données pertinentes concernant la population des grands prématurés en France. On ne dispose actuellement que de deux études concernant des populations de grands prématurés, suivies pendant 2 ans, qui est l'âge minimum pour effectuer un bilan somatique et neurologique valable (Dehan et coll., 1990 ; Burguet et coll., 1995, 1996). La plupart des informations et des résultats proviennent donc de pays étrangers, alors que l'organisation des soins et des pratiques est sensiblement différente et que beaucoup de données sont établies sur le poids de naissance et non sur l'âge gestationnel.

Pour tenter de remédier à cette situation, la loi n° 93-22 du 8 janvier 1993, publiée au Journal Officiel du 9 janvier 1993, relative à l'état civil, a modifié les modalités de déclaration des nouveau-nés. Depuis cette date, tous les enfants nés vivants ou viables (c'est-à-dire à partir de 22 semaines d'âge gestationnel ou pesant au moins 500 grammes) doivent être enregistrés à l'Etat-Civil, même s'ils décèdent précocement. Toutefois, les enfants morts-nés avant 28 semaines continuent à ne pas être déclarés.

## Poids de naissance et prématurité

Pendant de nombreuses années, la prématurité a été définie par un petit poids de naissance (PN). Globalement, était « prématuré » tout enfant pesant moins de 2 500 grammes. A l'intérieur de cette catégorie, on définissait des « grands prématurés » (enfants de très petit poids de naissance, inférieur à 1 500 grammes) et des « très grands prématurés » (enfants d'extrêmement petit poids de naissance, inférieur à 1 000 ou 750 grammes).

Certes, le poids de naissance est une donnée facile à mesurer, permettant des comparaisons aisées d'une région ou d'un pays à l'autre, mais c'est une donnée qui n'est connue qu'après la naissance. En effet, les estimations pondérales effectuées à partir des données échographiques n'ont une précision que de  $\pm 20\%$  (Hadlock et coll., 1985) : ainsi, un enfant dont le poids est estimé à 600 grammes, peut avoir un poids réel de moins de 500 ou plus de 700 grammes.

Le poids de naissance dépend de deux types de facteurs : de la durée de gestation, certes, mais aussi et beaucoup, des éléments qui régissent la croissance in utero. Ces éléments sont très nombreux, faisant intervenir des facteurs intrinsèques au fœtus (singularité biologique), des facteurs maternels (génétiques, pathologiques ou environnementaux), des facteurs placentaires (pouvant limiter les échanges materno-fœtaux), et des facteurs pathologiques propres pouvant aggraver le fœtus (malformations, fœtopathies infectieuses ou toxiques...). L'ensemble de ces éléments explique les variations importantes de poids en fonction de la durée de gestation (un enfant à terme peut peser

et 1 500 grammes environ, par exemple). Ces éléments contribuent également à la survenue de troubles de la croissance foetale, soit excessive (enfant macrosome, hypertrophique), soit insuffisante (retard de croissance intra-utérin - RCIU - créant une hypotrophie foetale).

Au plan méthodologique, c'est une erreur de vouloir explorer la prématurité par l'intermédiaire d'un critère pondéral. Les populations de « prématurés » étudiées dans la littérature sont sélectionnées à partir de deux critères, le poids de naissance (PN) ou l'âge gestationnel (quel que soit le PN), ce dernier étant le seul à permettre de définir la prématurité. Ces deux populations ne se recoupent pas complètement et n'étudient donc pas les mêmes enfants. En effet, à poids de naissance égal, les âges gestationnels peuvent être très différents. Par exemple, si l'on choisit d'explorer une population d'enfants pesant moins de 1 500 grammes eutrophiques, on inclura des enfants dont l'âge gestationnel s'étale entre 28 et 33 semaines (figure 1.1, Dehan et Zupan, 1995). Dans l'enquête réalisée en Ile de France en 1985, si les enfants prématurés avaient été définis par un poids de naissance inférieur ou égal à 1 500 g, 38 % de la population auraient été exclue, introduisant ainsi un biais méthodologique important (figure 1.2, Dehan et coll., 1990). Surtout, à poids de naissance égal, les enfants ayant un retard de croissance intra-utérin sont forcément plus matures, puisque d'âge gestationnel plus élevé, cette maturité étant d'autant plus importante que le retard de croissance intra-utérin est

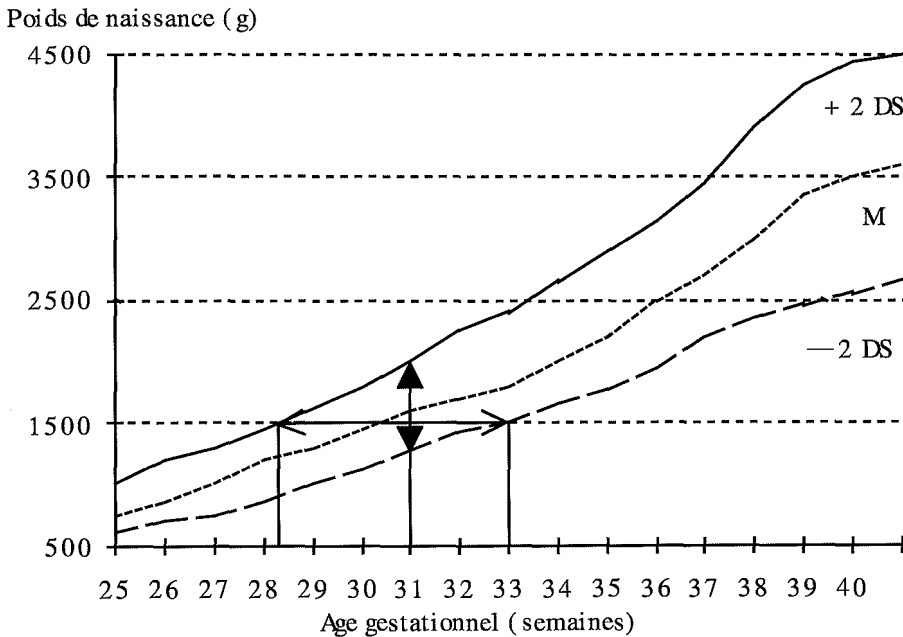
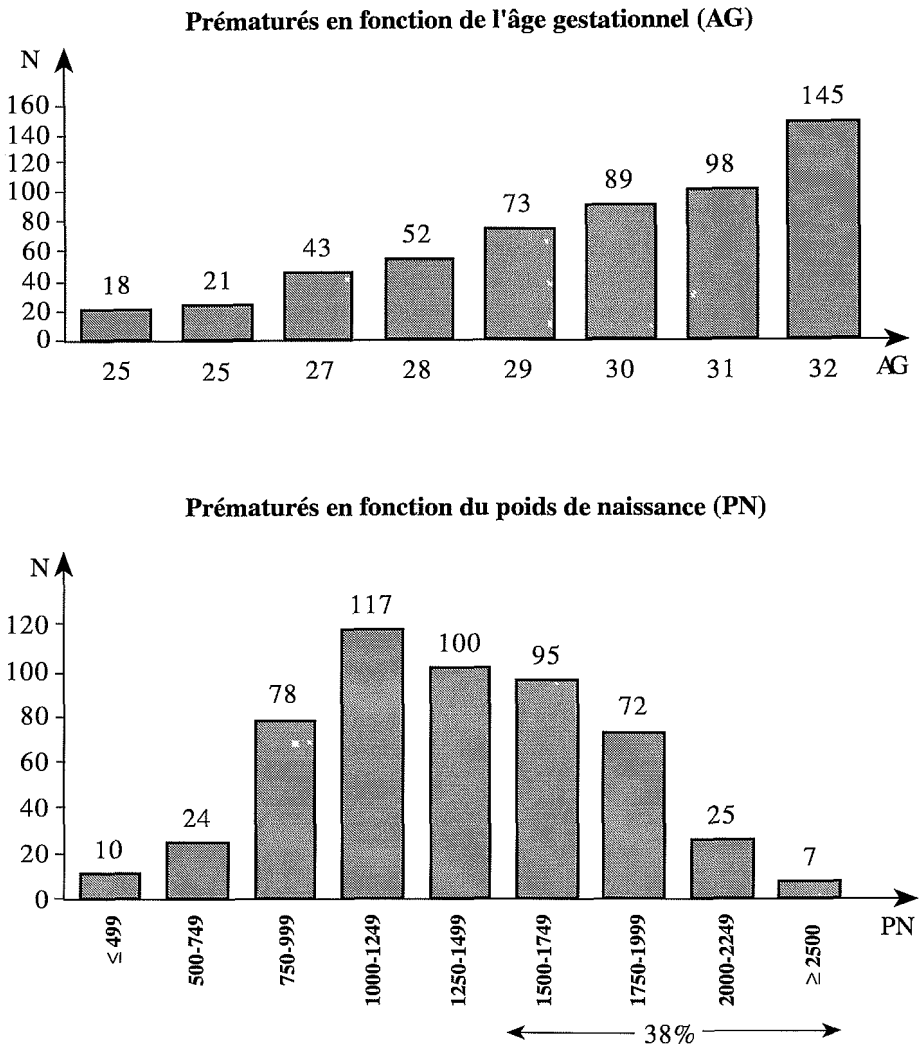


Figure 1.1 : Poids de naissance et âge gestationnel (d'après Dehan et Zupan, 1995).



**Figure 1.2 : Répartition selon le terme et le poids de naissance d'une population de prématurés recensée à partir du critère « âge gestationnel » (Dehan et coll., 1990). PN : poids de naissance ; AG : âge gestationnel**

grave (Arnold et coll., 1991 ; Voyer et coll., 1995). Cette avance maturative a fait dire pendant longtemps que les enfants nés hypotrophes étaient avantagés par rapport aux prématurés.

Au total, si la croissance est définie par l'augmentation des mensurations au fur et à mesure de la durée de gestation, elle ne peut pas définir un âge, ni pendant la vie fœtale, ni pendant l'enfance (Arnold et coll., 1991).

## Durée de gestation et prématurité

Est prématurée toute naissance qui survient avant le terme habituel, c'est-à-dire avant 37 semaines d'aménorrhées. Au sein de cette prématurité globale, il est classique de distinguer une prématurité moyenne (de 32 SA à 36 SA + 6 jours), une grande prématurité (28 à 32 SA + 6 jours) et une très grande prématurité (< 28 SA + 6 jours).

C'est pendant le dernier trimestre de la grossesse que la plupart des organes acquièrent une fonctionnalité permettant à l'enfant de s'adapter à la vie extra-utérine. Toute naissance prématurée comporte donc le risque qu'une série de fonctions, contrôlant l'homéostasie et les adaptations nécessaires au nouvel environnement aérien, ne soient pas effectives. Cette « impréparation » est a priori d'autant plus fréquente et importante que la durée de gestation est écourtée. Certes, tous les organes ne mûrissent pas à la même vitesse chez tous les enfants, expliquant de grandes variations chez des enfants de même âge gestationnel, mais globalement, le processus maturatif d'ensemble est sous la dépendance stricte de la durée de gestation.

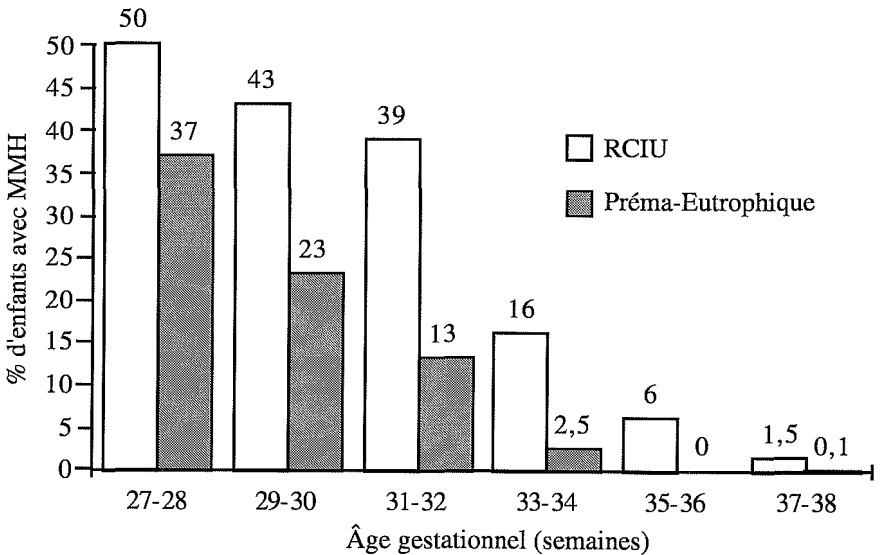
Quant au devenir à court, moyen ou long terme, il est maintenant démontré que c'est l'âge gestationnel qui est l'élément principal du pronostic, le facteur croissance étant un élément indépendant et supplémentaire (Arnold et coll., 1991 ; Hack et Fanaroff, 1993 ; Paz et coll., 1993 ; Pena et coll., 1988 ; Sung et coll., 1993 ; Voyer et coll., 1995 ; Rutter et coll., 1995 ; Papiernik et Combier, 1996 ; Piper et coll., 1996).

La détermination précise de la durée de gestation est donc un élément capital pour l'obstétricien. Grâce à l'organisation de la surveillance des grossesses en France, cette durée est de mieux en mieux connue. L'âge gestationnel s'exprime en semaines d'aménorrhée révolues, à partir du premier jour des dernières règles. Parfois, la date de l'ovulation peut être précisée (exemple de la procréation médicalement assistée). L'échographie précoce effectuée entre 6 et 12 SA donne, en fonction de la longueur cranio-caudale, une précision de  $\pm 5$  à 7 jours, selon les auteurs. Après 12 SA, le diamètre bipariétal ou le périmètre crânien déterminent l'âge gestationnel à  $\pm 8$  jours, et ce jusqu'à 19 SA.

## Retard de croissance intra-utérin et prématurité

Pour le pédiatre, l'hypotrophie, à âge gestationnel égal, augmente les risques du fait de la souffrance chronique et des causes mêmes du retard de croissance intra-utérin. Plusieurs études confirment que la mortalité, la morbidité et les séquelles sont plus fréquemment observées chez un grand prématuré ayant un retard de croissance intra-utérin (Pena et coll., 1988 ; Arnold et coll., 1991 ; Paz et coll., 1993 ; Schiff et coll., 1993 ; Sung et coll., 1993 ; Tyson et coll.,

1995 ; McCarton et coll., 1996 ; Piper et coll., 1996). Cette notion s'applique tout particulièrement à la maturation pulmonaire : deux études récentes (Tyson et coll., 1995 ; Piper et coll., 1996) montrent que, quel que soit l'âge gestationnel, les prématurés hypotrophes ont un risque supérieur de développer une maladie des membranes hyalines (MMH), par rapport aux prématurés eutrophes. Dans l'étude de Tyson et coll. (1995), l'odds ratio atteint 5,84, avec un intervalle de confiance de 3,07 à 8,71 (figure 1.3). La seule exception à cette augmentation des risques chez les hypotrophes concerne la leucomalacie périventriculaire : Zupan et coll. (1996) ont récemment montré que les enfants extraits par césarienne pour retard de croissance intra-utérin sévère avant l'apparition d'une souffrance foetale aiguë, avaient un risque 10 fois moins important de développer une leucomalacie périventriculaire que les prématurés, d'âge gestationnel égal, nés dans un contexte infectieux (ouverture prématurée de la poche des eaux, chorio-amnionite) ou hémorragique (placenta praevia, hématome rétro-placentaire) (figure 1.4). Cette information corrobore les travaux de Murphy et coll. (1995), qui retrouvaient les mêmes facteurs de risque pour la survenue de l'infirmité motrice cérébrale.



**Figure 1.3 : Incidence de la maladie des membranes hyalines (MMH) en fonction de l'âge gestationnel, selon qu'il existe ou non un retard de croissance intra-utérin (RCIU) (d'après Tyson et coll., 1995).**

Les causes de la prématurité et de l'hypotrophie foetale sont souvent différentes. Cependant, l'hypotrophie peut être la cause même d'une grande prématurité. En effet, en cas de dépistage d'un retard de croissance intra-utérin d'origine placentaire (surtout dans le cadre des toxémies gravidiques), le suivi

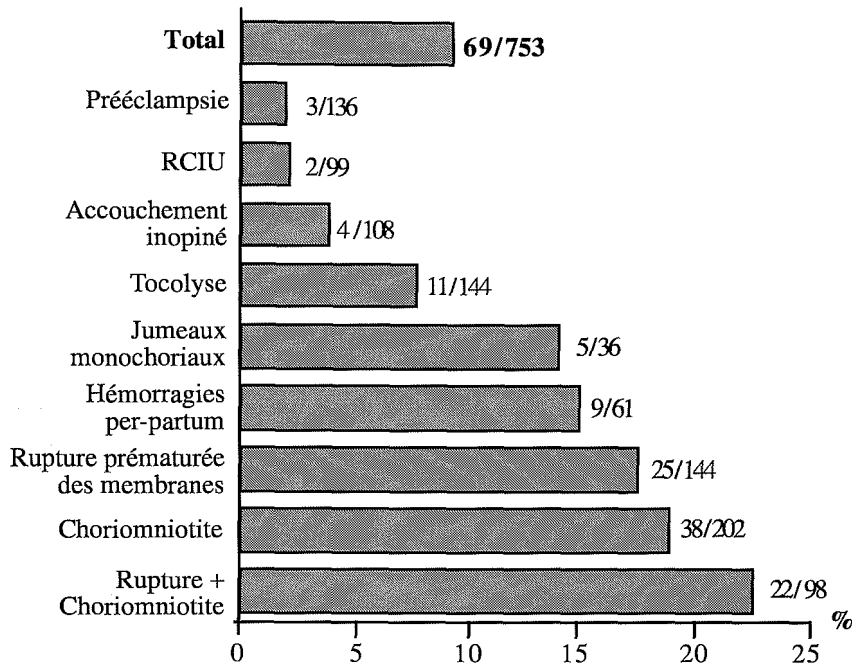


Figure 1.4 : Incidence de la leucomalacie périventriculaire chez 753 prématurés (24 à 32 semaines) en fonction du contexte de la naissance (d'après Zupan et coll., 1996).

précis de ce trouble de croissance et de la vitalité foetale permet de repérer le moment où le fœtus est en danger d'anoxie cérébrale. Une césarienne pour extraction foetale doit alors être décidée : elle peut, dans certains cas, être réalisée à des âges gestationnels très faibles. Cette attitude tend à se développer pour donner la meilleure chance de survie à l'enfant, expliquant, en grande partie, la fréquence des retards de croissance intra-utérins sévères parmi les grands prématurés (de 20 à 30 %) (Whyte et coll., 1993 ; Hagan et coll., 1996). Le dépistage des pathologies vasculaires associées à la grossesse et d'un éventuel retard de la croissance intra-utérine font actuellement partie de la surveillance médicale de toutes les femmes enceintes. De plus, chez les multipares ayant eu un ou plusieurs antécédents de pré-éclampsie ou de retard de croissance intra-utérin d'origine vasculaire, il a été montré que des doses anti-agrégantes d'aspirine (60 à 150 mg/j) prescrites à partir de la 14-16<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée et jusqu'à environ la 35<sup>ème</sup> semaine pouvaient offrir une prévention efficace des conséquences foetales (Uzan et coll., 1995).

Par ailleurs, selon certains, l'hypotrophie foetale pourrait constituer un mécanisme inducteur de prématurité, en liaison avec une avance maturative du fœtus hypotrophe, l'explication fournie étant que le stress chronique supporté par le fœtus permettrait d'accélérer les maturations (Amiel-Tison, 1994).



## Limites de la viabilité

Les limites physiologiques sont schématiquement sous la dépendance de 3 ordres de facteurs. Le premier correspond à l'immatunité pulmonaire, liée au développement des structures anatomiques (alvéolisation et développement des capillaires pulmonaires dont dépend l'efficacité des échanges gazeux) et aux capacités de synthèse du surfactant. Cet agent tensioactif impliqué dans la ventilation et la perfusion du poumon apparaît dès la 20<sup>ème</sup> semaine, mais sa production ne commence à être efficace que 2 à 4 semaines plus tard. Le deuxième facteur concerne l'immatunité des structures cérébrales : la perturbation de la migration neuronale vers le cortex cérébral à partir des zones germinatives périventriculaires, la fragilité de la vascularisation cérébrale avec ses risques d'hémorragie et surtout d'ischémie intra-parenchymateuse, l'absence de myélinisation sont des éléments de risque de séquelles neurologiques d'autant plus importants que l'enfant est de faible âge gestationnel. Le troisième facteur concerne les capacités à maintenir une homéostasie stable, car la coordination des multiples fonctions neuro-hormonale, hépatique, rénale, métabolique et enzymatique ne commence à être efficace qu'à partir de 24-26 semaines d'âge gestationnel. Ainsi, il semble bien que sur le plan biologique, la limite de la viabilité s'établisse aux alentours de 23-24 semaines d'âge gestationnel.

Les connaissances physiologiques, les techniques et les thérapeutiques actuellement à notre disposition imposent leurs limites à la survie des très grands prématurés. Certes, des progrès considérables ont été réalisés ces dernières années, notamment grâce à la diffusion de la corticothérapie anté-natale, l'utilisation des surfactants exogènes, mais tous les enfants ne peuvent cependant pas être sauvés, et nous ne possédons pas actuellement de moyen de prévention des lésions intracrâniennes. Dans un avenir proche, il est possible que l'on puisse recourir à des médicaments protecteurs de l'anoxie et de l'ischémie cérébrales, ce qui transformerait les pronostics, alors que la possibilité de bénéficier d'un placenta artificiel reste très éloignée.

De nombreuses études ont essayé de préciser le coût réel de la prise en charge de très grands prématurés, qui paraît souvent très élevé (Blackman, 1991 ; Hack et Fanaroff, 1988 ; Robertson, 1993 ; Swyer, 1992). Ainsi, les contraintes budgétaires pourraient également être prises en compte dans la détermination de la limite de viabilité. Ces problèmes de coût doivent être évalués par rapport aux autres choix budgétaires de santé : par exemple, le coût du séjour d'un nouveau-né en réanimation est inférieur de 50 % à celui d'un adulte hospitalisé dans une structure équivalente (Shannon et coll., 1985), et cela pour une espérance de vie bien supérieure. De même, il faut mettre en balance la réanimation néonatale et les autres programmes de santé, tels que transplantation, hémodialyse, pontage coronaire...

En fait, la survie de ces enfants considérés comme à la limite de la viabilité dépend essentiellement des attitudes des équipes obstétrico-pédiatriques

(Amon et coll., 1992 ; Bréart et coll., 1994 ; Fenton et coll., 1990 ; Goldenberg et coll., 1982 ; Haywood et coll., 1994 ; Wainer et Khuzwayo, 1993 ; Young et Stevenson, 1990). Les études confirment qu'il existe un préjugé très défavorable vis-à-vis de la naissance des grands prématurés : ils sont considérés comme a priori non viables, ou à risque certain de handicap neurologique grave, mettant en péril l'équilibre familial. Comme le montre la figure 1.5, les professionnels ont tendance à sous-estimer le potentiel de survie sans handicap des enfants nés très prématurément. Dans une étude portant sur des enfants nés après 23 à 36 semaines de gestation, la sous-estimation des chances de survie sans handicap était significative ( $p < 0,05$ ) lorsque les réponses des professionnels de santé étaient comparées aux résultats sur le devenir des prématurés issus d'une méta-analyse (Haywood et coll., 1994). On se trouve là confronté à un réel dilemme éthique, d'une part au niveau individuel, et d'autre part au niveau sociétal.

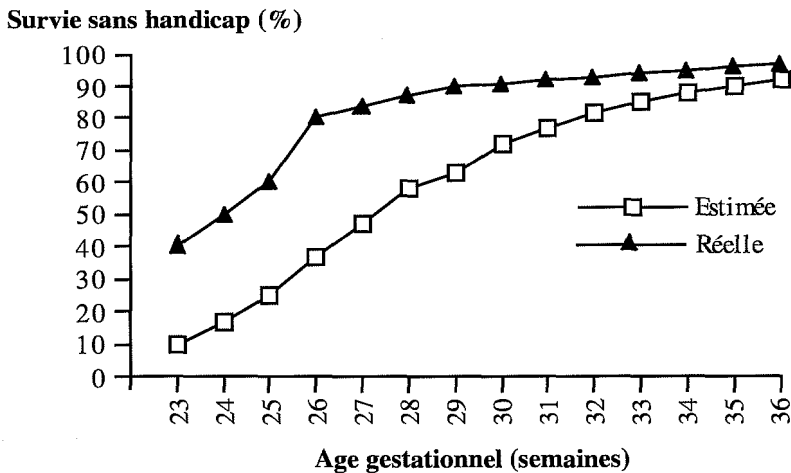


Figure 1.5 : Pronostic de survie sans handicap des grands prématurés : comparaison des chances estimées par les équipes obstétrico-pédiatriques et des chances véritables (Haywood et coll., 1994).

Au niveau individuel, il semble difficile de justifier une abstention thérapeutique systématique lorsque, chez un grand prématuré, il existe plus de 50 % de chances de succès (ces résultats sont obtenus dès 25-26 semaines d'AG, avec un poids de naissance > 600 g). Dans d'autres domaines de la médecine, des équipes soignent des patients ayant des chances de succès identiques. S'il semble que l'obligation de moyens doit être « a priori » mise au service de tous les nouveau-nés, même s'ils sont très prématurés, dans la suite de la prise en charge, il faudra accepter de ne pas faire survivre un enfant gravement handicapé dans un certain nombre de cas, par exemple lorsque les lésions cérébrales sont très étendues (Dehan, 1993).

Au niveau de la société, le problème concerne les coûts, et les moyens mis à disposition, notamment l'organisation des soins périnataux (Régnier et coll, 1995). Il n'existe actuellement pas en France de véritable régionalisation permettant une prise en charge cohérente et efficace de la grande prématurité. Le plan périnatalité du gouvernement publié en avril 1994, n'a pas encore abouti aux décrets d'application annoncés. Les professionnels eux-mêmes restent divisés sur les restructurations des maternités et leur répartition au niveau du territoire national. Enfin, il faut souligner que les capacités d'accueil en réanimation néonatale sont actuellement insuffisantes en France. En effet, le séjour d'un grand prématuré en réanimation est généralement très long : l'occupation prolongée des lits par de tels enfants risque de déséquilibrer l'organisation des services au détriment de l'accueil d'autres nouveau-nés en détresse (Bohin et coll, 1996).

**En conclusion**, la définition de la prématurité ne se conçoit qu'en fonction d'une durée de gestation. C'est l'âge gestationnel de moins de 33 SA qui définit le mieux la grande prématurité, la très grande prématurité se situant à moins de 28 SA. Cette population d'enfants représente un véritable défi médical pour les équipes obstétricales et pédiatriques. Longtemps ignorée, elle est actuellement au cœur des préoccupations, puisque les moyens de faire survivre ces enfants sont actuellement disponibles. Les enjeux sont majeurs : la grande prématurité représente près de 50 % de la mortalité périnatale, et presque la moitié des séquelles motrices observées dans la petite enfance. La prise en charge des problèmes posés par la grande prématurité implique une nécessaire politique de régionalisation des soins périnataux, afin que les transferts des mères dans un centre obstétrico-pédiatrique adapté puissent être effectués devant tout risque d'accouchement très prématuré. La venue au monde d'un enfant prématuré (voire de plusieurs en cas de grossesse multiple) dans une famille entraîne un bouleversement considérable sur le plan familial et social. L'hospitalisation des grands prématurés dans des services de réanimation-soins intensifs néonataux nécessite une réflexion à l'échelon régional et national, car la disponibilité des lits est limitée sur le territoire national. Tous ces éléments se conjuguent pour que des actions de recherche soient mises en place afin de déterminer les causes de la grande prématurité accessibles à la prévention.

## BIBLIOGRAPHIE

American Academy of Pediatrics. Perinatal care at the threshold of viability. *Pediatrics* 1995, **96** : 974-976

AMIEL-TISON C. When is it best to be born ? A pediatric perspective on behalf of the fetus. In : The newborn infant. One brain for life, p 11-22.

AMON E, SHYKEN JM, SIBAI BM. How small is too small and how early is too early ? A survey of american obstetricians specializing in high-risk pregnancies. *Am J Perinatol* 1992, **9** : 17-21

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

AYLWARD GP, PFEIFFER SI, WRIGHT A, VERHULST SJ. Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade : a metaanalysis. *J Pediatr* 1989, **115** : 515-520

BENBASSA A, PUECH F. Diagnostic de la grossesse et âge gestationnel. In : Guide de la surveillance de la grossesse. *ANDEM* 1996, 29-31

BLACKMAN JA. Neonatal intensive care : is it worth it ? *Pediatr Clin North Am* 1991, **38** : 1497-1511

BLAIR E. The undesirable consequences of controlling for birth weight in perinatal epidemiological studies. *J Epidemiol Community Health* 1996, **50** : 559-563

BOHIN S, DRAPER ES, FIELD DJ. Impact of extremely immature infants on neonatal services. *Arch Dis Child* 1996, **74** : F110-F113

BRÉART G, DEHAN M, PARIS-LLADO J, TOURNAIRE M. Attitude des obstétriciens et des néonatalogistes face à la grande prématurité. In : Mise à jour en Gynécologie et Obstétrique. Dix-huitièmes Journées Nationales. Collège National des Gynécologues et Obstétriciens. Vigot éd. 1994, 121-132

BURGUET A, MENGET A, MONNET E, ALLEMAND H, GASCA-AVANZI A, LAITHIER V, FROMENTIN C, DESTROYNDER R, SCHAAL JP, WACKENHEIM P. Devenir neurologique des prématurés de moins de 33 semaines : détermination du risque d'anomalie neurologique dans une enquête régionale prospective avec groupe témoin. *Arch Pediatr* 1995, **2** : 1157-1165.

BURGUET A, MONNET E, MENGET A, FROMENTIN C, ALLEMAND H. Devenir du prématuré de 25-32 semaines de gestation : facteurs prédictifs d'une infirmité motrice cérébrale. *Arch Pediatr* 1996, **3** : 18 (abstract)

CHÉLIAKINE-CHAMBOUX Ch. Devenir des nouveau-nés de très faible poids de naissance, des progrès réguliers au prix d'une prise en charge lourde. *Rev Prat* 1991, **41** : 2726-2729

DEHAN M, MAGNY JF, ZUPAN V, DEBILLON T, VIAL M, CHABERNAUD JL, GABILAN JC. Progrès récents en néonatalogie. *Arch Fr Pediatr* 1993, **50** : 163-170

CLARIS O, GAY C, PUTET G, SALLE BL. Mortalité et morbidité néonatale des prématurés de petits poids de naissance ( $\leq 1500$  g). *Pédiatrie* 1991, **46** : 751-756

DEHAN M, VODOVAR M, GOUJARD J, CROST M, ROUGEOT C, GAUTIER JP, BENISVY C, PLISSIER M, VOYER M. Devenir des prématurés de moins de

33 semaines d'âge gestationnel : résultats d'une enquête menée en 1985 dans la région parisienne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990, **19** : 25-35

DEHAN M, ZUPAN V. Devenir des prématurés. In : Obstétrique. Papiernik E, Cabrol D, Pons JC. *Medecine Science Flammarion* 1995, 1407-1420

DEHAN M. Problèmes éthiques soulevés par la réanimation néonatale. *Médecine/Sciences* 1993, **9** : 260-265

DEHAN M. Les limites de l'extrême prématurité. *Presse Med* 1994, **23** : 600-601

DE PALMA RT, LEVENO KJ, KELLY MA, SHERMAN ML, CARMODY TJ. Birth weight threshold for postponing preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **167** : 1145-1149

EREGIE CO. Assessment of gestational age : modification of a simplified method. *Dev Med Child Neurol* 1991, **33** : 596-600

ERICSON A, GUNNARSKOG J, KALLEN B, OLAUSSON PO. A registry study of very low birth weight liveborn infants in Sweden, 1973-1988. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992, **71** : 104-111

ERKKOLA RU, KERO PO. Impact of prematurity on perinatal mortality and morbidity. *Ann Med* 1991, **23** : 663-669

ESCOBAR GJ, LITTENBERG B, PETITTI DB. Outcome among surviving very low birth weight infants : a meta-analysis. *Ach Dis Child* 1991, **66** : 204-211

FENTON AC, FIELD DJ, MASON E, CLARKE M. Attitudes to viability of preterm infants and their effect on figures for perinatal mortality. *Br Med J* 1990, **300** : 434-436

GAGLIARDI L, SCIMONE F, DELPRETE A, PETECCA C, STIVAL G, PASINETTI G, TEANI M, BIANCHI P, MARANI M, DUCA PG. Precision of gestational age assessment in the neonate. *Acta Paediatr* 1992, **81** : 95-99

GOLDENBERG RL, NELSON KG, DYER RL, WAYNE J. The variability of viability : the effect of physicians' perceptions of viability on the survival of very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1982, **143** : 678-684

HACK M, FANAROFF AA. How small is too small ? Considerations in evaluating the outcome of the tiny infant. *Clin Perinatol* 1988, **15** : 773-788

HACK M, FANAROFF AA. Outcomes of extremely immature infants - a perinatal dilemma. *N Engl J Med* 1993, **329** : 1649-1650

HACK M, FRIEDMAN H, FANAROFF AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 1996, **98** : 931-937

HADLOCK FP, HARRIST RB, SHARMAN RS, DETER FL, PARK SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body and femur measurements : a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1985, **151** : 333-337

HAGAN R, BENNINGER H, CHIFFINGS D, EVANS S, FRENCH N. Very preterm birth - a regional study. Part 1 : Maternal and obstetric factors. *Br J Obstet Gynecol* 1996a, **103** : 230-238

- HAGAN R, BENNINGER H, CHIFFINGS D, EVANS S, FRENCH N. Very preterm birth - a regional study. Part 2 : The very preterm infant. *Br J Obstet Gynecol* 1996b, **103** : 239-245
- HAGBERG B, HAGBERG G, OLOW I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VI. Prevalence and origin during the birth year period 1983-1986. *Acta Paediatr* 1993, **82** : 387-393
- HARBERT GM. Efforts to reduce low birth weight and preterm births : a statewide analysis (Virginia). *Am J Obstet Gynecol* 1994, **171** : 329-340
- HAYWOOD JL, GOLDENBERG RL, BRONSTEIN J, NELSON KG, CARLO WA. Comparison of perceived and actual rates of survival and freedom from handicap in premature infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **171** : 432-439
- HOLTROP PC, ERTZBISCHOFF LM, ROBERTS CL, BATTON DG, LORENZ RP. Survival and short-term outcome in newborns of 23 to 25 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 1266-1270
- KOLLÉE LAA, BRAND R, SCHREUDER AM, ENS-DOKKUM MH, VEEN S, VERLOOVE-VANHORICK P. Five-year outcome of preterm and very low birth weight infants : a comparison between maternal and neonatal transport. *Obstet Gynecol* 1992, **80** : 635-638
- LANG JM, LIEBERMAN E, COHEN A. A comparison of risk factors for preterm labor and term small-for-gestational-age birth. *Epidemiology* 1996, **7** : 369-376
- MACQUART-MOULIN G, BARET C, JULIAN C, FRANCELLO G, VINCENT A, AYMÉ S. Surveillance anténatale et risques de prématurité et d'hypotrophie fœtale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992, **21** : 9-18
- MC CARTON CM, WALLACE IF, DIVON M, VAUGHAN HG. Cognitive and neurologic development of the premature, small for gestational age infant through age 6 : comparison by birthweight and gestational age. *Pediatrics* 1996, **98** : 1167-1178
- MC CORMICK MC. Has the prevalence of handicapped infants increased with improved survival of the very low birth weight infant ? *Clin Perinatol* 1993, **20** : 263-277
- MEBERG A, BROCH H. A changing pattern of cerebral palsy. Declining trend for incidence of cerebral palsy in the 20-year period 1970-89. *J Perinat Med* 1995, **23** : 395-402
- MILLAR WJ, STRACHAN J, WADHERA S. Trends in low birth weight Canada. 1971 to 1989. *Health Rep* 1991, **3** : 311-325
- MURPHY DJ, SELLERS S, MAC KENZIE IZ, YUDKIN PL, JOHNSON AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995, **346** : 1449-1454
- MUTALE T, CREED F, MARESH M, HUNT L. Life events and low birth weight-analysis by infants preterm and small for gestational age. *Br J Obstet Gynaecol* 1991, **98** : 166-172

- NICHOLSON A, ALBERMAN E. Cerebral palsy - an increasing contributor to severe mental retardation ? *Arch Dis Child* 1992, **67** : 1050-1055
- NISHIDA H. Outcome of infants born preterm, with special emphasis on extremely low birth weight infants. *Ballière's Clin Obstet Gynecol* 1993, **7** : 611-615
- PAPIERNIK E, COMBIER E. Morbidité et mortalité des prématurés de moins de 33 semaines. *Bull Acad Natl Med* 1996, **180** : 1017-1027
- PARAZZINI F, CORTINOVIS I, BORTOLUS R, SOLIANI A, FEDELE L. Weight at birth of singleton live births between the 23rd and 27th week of gestation delivered vaginally or by cesarean section. *Acta Paediatr* 1994, **83** : 1206-1208
- PAZ I, SEIDMAN DS, DANON YL, LAOR A, STEVENSON DK, GALE R. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature ? *Am J Dis Child* 1993, **147** : 337-339
- PENA IC, TEBERG AJ, FINELLO KM. The premature small-for-gestational-age infant during the first year of life : Comparison by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1988, **113** : 1066-1073
- PIPER JM, XENAKIS EMJ, MC FARLAND M, ELLIOTT BD, BERKUS MD, LANGER O. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants ? *Obstet Gynecol* 1996, **87** : 169-174
- RÉGNIER C, DEHAN M, VOYER M, LEJEUNE C. De la Néonatalogie à la Périnatologie. In : *Enseignement et Avenir de la Pédiatrie*. Assises Nationales de Médecine de l'Enfant. Doin ed Paris 1995, 61-67
- ROBERTON NRC. Should we look after babies less than 800 g ? *Arch Dis Child* 1993, **68** : 326-329
- RUTTER N. The extremely preterm infant. *Br J Obstet Gynecol* 1995, **102** : 682-687
- SANDERS M, ALLEN M, ALEXANDER GR, YANKOWITZ J, GRAEBER J, JOHNSON TRB, REPKA MX. Gestational age assessment in preterm neonates weighing less than 1500 grams. *Pediatrics* 1991, **88** : 542-546
- DE SANJOSE S, ROMAN E. Low birth weight, preterm, and small for gestational age babies in Scotland, 1981-1984. *J Epidemiol Community Health* 1991, **45** : 207-210
- SCHIFF E, FRIEDMAN SA, MERCER BM, SIBAI BM. Fetal lung maturity is not accelerated in preeclamptic pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1096-1101
- SHANNON DC, CRONE RK, TODRES ID, KRISHNA-MOORTHY KS. Survival, cost of hospitalisation and prognosis in infants critically ill with respiratory distress syndrome requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1985, **9** : 94-97

SUNG IK, VOHR B, OH W. Growth and neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants with intrauterine growth retardation : Comparison with control subjects matched by birth weight and gestational age. *J Pediatr* 1993, **123** : 618-624

SWYER PR. How small is too small ? A personal opinion. *Acta Paediatr* 1992, **81** : 443-445

SYNNES AR, LING EWY, WHITFIELD MF, MACKINNON M, LOPES L, WONG G, EFFER SB. Perinatal outcomes of a large cohort of extremely low gestational age infants (twenty-three to twenty-eight completed weeks of gestation). *J Pediatr* 1994, **125** : 952-960

TYSON JE, KENNEDY K, BROYLES S, ROSENFELD CR. The small for gestational age infant : Accelerated or delayed pulmonary maturation ? Increased or decreased survival ? *Pediatrics* 1995, **95** : 534-538

UZAN S, BEAUFILS M, UZAN M. HTA et grossesse. In : Obstétrique. Papiernik E, Cabrol D, Pons JC. *Médecine Sciences Flammarion* 1995 : 793-824

VOYER M, VALLEUR-MASSON D, VODOCAR M, DAFFOS F, SOULÉ M, FER-MONT L, THULLIEZ P. Prématurité et hypotrophie fœtale : Pronostic à long terme. *Presse Med* 1992, **21** : 16-18

VOYER M, VODOVAR M, VALLEUR-MASSON D. Devenir des nouveau-nés hypotrophiques. In : Obstétrique. Papiernik E, Cabrol D, Pons JC. *Médecine Sciences Flammarion* 1995 : 1421-1437

WAINER S, KHUZWAYO H. Attitudes of mothers, doctors and nurses toward neonatal intensive care in a developing society. *Pediatrics* 1993, **91** : 1171-1175

WHYTE HE, FITZHARDINGE PM, SHENNAN AT, LENNOX K, SMITH L, LACY J. Extreme immaturity : outcome of 568 pregnancies of 23-26 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1993, **82** : 1-7

YOUNG EWD, STEVENSON DK. Limiting treatment for extremely premature, low-birth-weight infants (550 to 750 g). *Am J Dis Child* 1990, **144** : 549-552

ZUPAN V, GONZALEZ P, LACAZE-MASMONTEIL T, BOITHIAS C et coll. Periventricular leukomalacia : risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 1996, **38** : 1061-1067





## 2

## Incidence, séquelles et mortalité

Si la prématurité a baissé en France au cours des années 1970-1980 (Bréart et coll., 1995), les données les plus récentes montrent une stagnation (Blondel et coll., 1996). Ceci est d'autant plus préoccupant que la prématurité peut avoir des conséquences sur la mortalité, mais aussi sur le développement à long terme. L'étude de Haguenau a montré qu'à l'âge de 6 ans, les enfants nés prématurément n'avaient pas de retard de croissance par rapport aux enfants nés à terme, mais présentaient plus souvent un retard de développement psychomoteur et des difficultés d'adaptation scolaire (Bouyer et coll., 1985). Il est donc nécessaire de faire le point des connaissances épidémiologiques sur la grande prématurité. Ceci implique une estimation précise de sa fréquence, à la fois chez les enfants nés vivants et les mort-nés, et nécessite des données sur le devenir des enfants, leurs chances de survie et les risques de séquelles en fonction de l'âge gestationnel. La prévention de la grande prématurité et de ses conséquences suppose également de connaître les conditions de la survenue de cette naissance très prématurée, si la grossesse est unique ou multiple, si elle est spontanée ou due à une décision médicale d'extraction, les moyens d'intervention étant bien évidemment différents.

### Sources d'information

Il n'existe pas en France de données permettant une surveillance épidémiologique de la grande prématurité ni des décès qui y sont liés (Blondel et Bréart, 1994). En effet, les renseignements enregistrés par l'état civil sur les naissances ne comprennent ni la durée de gestation, ni le poids de naissance. De plus, pour les mort-nés, il n'est pas établi de certificat de cause de décès. Enfin, les mort-nés ne font l'objet d'une déclaration à l'état civil que si la durée de gestation est d'au moins 28 semaines.

Par ailleurs, jusqu'en 1993, année à partir de laquelle la loi a été modifiée, les enfants nés vivants mais décédés avant leur déclaration à l'état civil étaient considérés comme des mort-nés (« faux » mort-nés) et enregistrés seulement si la durée de gestation était supérieure à 28 semaines, et de plus sans certificat de cause de décès (Dumoulin et coll., 1993). Depuis 1993, toutes les naissances d'enfants nés vivants et viables doivent être enregistrées par l'état civil. En

ce qui concerne cet enregistrement à des fins statistiques, en conformité avec les recommandations de l'OMS, une circulaire recommande de considérer comme viable tout enfant né à partir de 22 semaines d'aménorrhée ou d'un poids au moins égal à 500 grammes, en dehors de tout autre critère, en particulier de la prise en charge médicale. Le tableau 2.I montre qu'on peut estimer qu'un tiers des mort-nés ne sont pas enregistrés à l'état civil en raison de leur grande prématurité, et que, jusqu'en 1993, cela était également le cas pour au moins 9 % des morts néonatales précoces. Depuis 1993, ces dernières font l'objet d'un enregistrement à l'état-civil. La modification apportée par la loi de 1993 permettra une information sur les décès néonataux liés à la grande prématurité, d'autant plus que sera mis en place en 1997 un certificat de cause de décès néonatal. Mais tant que l'état civil n'enregistrera pas la durée de gestation pour les naissances vivantes et que l'enregistrement des mort-nés ne suivra pas les mêmes règles que celles appliquées aux naissances vivantes, comme le recommandent l'OMS et les organisations professionnelles, la connaissance épidémiologique de la grande prématurité reposera sur des enquêtes ad hoc.

**Tableau 2.I : Décès échappant à l'enregistrement de l'Etat Civil en raison d'un âge gestationnel inférieur à 28 semaines - Enquête régionale 1988-1989 (Blondel, 1990).**

	Décès non enregistrés (%)	
	Avant 1993	Depuis 1993
Mort-nés	33	33
Décès néonataux précoces	9 <sup>1</sup>	0
Décès périnataux	26 <sup>2</sup>	24 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> : enfants nés avant 28 semaines et décédés le 1<sup>er</sup> jour. <sup>2</sup> : mort-nés et décès néonataux précoces.

## Etat actuel de la grande prématurité en France

Les données françaises les plus récentes proviennent de l'enquête nationale périnatale de 1995 (Blondel et coll., 1996). Cette enquête a été réalisée par la Direction générale de la santé, les services départementaux de Protection maternelle et infantile (PMI), le service des statistiques, des études et de l'information (SESI) et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et porte sur un échantillon national de 13 318 naissances intervenues entre le 30 janvier et le 5 février 1995. Les enfants, nés vivants ou mort-nés, après au moins 22 semaines d'aménorrhée ou pesant au moins 500 grammes, ont été enregistrés. En 1995, en France métropolitaine, 1,2 % des enfants sont nés à un âge gestationnel inférieur à 33 semaines (en semaines révolues d'aménorrhée). Ces enfants représentaient 0,9 % des naissances vivantes et 50 % des enfants mort-nés. Environ 25 % des enfants nés

avant 33 semaines sont mort-nés. Sur la base d'un nombre annuel de 750 000 naissances, ces taux représentent environ 9 000 naissances d'enfants grands prématurés chaque année, dont 6 500 à 7 000 nés vivants.

Les grossesses multiples contribuent largement aux naissances très prématurées. Alors que la fréquence des naissances avant 33 semaines est de 1,1 % en cas de grossesse unique, cette fréquence atteint 7 % chez les jumeaux et 25 % chez les triplés. Le pourcentage d'enfants nés de grossesse multiple est de 2 % sur l'ensemble des naissances, mais de 15 % avant 33 semaines. Par ailleurs, pour plus de la moitié des naissances avant 33 semaines, il y a eu césarienne avant travail, ou plus rarement, déclenchement. Au total, 15 % des enfants nés avant 33 semaines sont issus de grossesse multiple, 45 % sont nés de grossesse unique après une décision d'extraction (césarienne avant travail ou déclenchement) et 40 % après un accouchement prématuré spontané. Dans d'autres pays, Etats-Unis, Danemark, Australie, des taux similaires ont été obtenus, avec 40 à 50 % des naissances avant 33 semaines sur décision médicale (Adams et coll., 1995 ; Kristensen et coll., 1995 ; Hagan et coll., 1996a).

## Evolution de la grande prématurité

Les résultats de 1995 peuvent être comparés à ceux obtenus dans une enquête similaire réalisée dans un certain nombre de régions en France en 1988-89 (Blondel et coll., 1991). Si le pourcentage de grands prématurés a peu varié chez les mort-nés entre 1988-89 et 1995, parmi les naissances vivantes, il semble y avoir eu augmentation de 0,7 % à 0,9 %. Les effectifs sont trop faibles pour que l'on puisse l'affirmer formellement ; cependant un certain nombre d'éléments pourraient expliquer une telle tendance. On observe en particulier que le pourcentage des extractions précoces a augmenté, de 31 % à 46 % pour les naissances vivantes uniques. Des modifications dans la pratique obstétricale et néonatale sont intervenues : d'une part le développement de nouveaux moyens de dépistage de la souffrance foetale pendant la grossesse, et d'autre part l'utilisation de thérapeutiques permettant d'améliorer le pronostic vital des nouveau-nés, principalement l'administration prénatale de corticoïdes et l'utilisation de surfactant qui ont augmenté les chances de survie des nouveau-nés à des âges gestationnels de plus en plus faibles. Ces modifications ont conduit à des extractions de plus en plus précoces, le plus souvent par césarienne, et à une pratique plus intensive de la réanimation néonatale des grands prématurés. L'augmentation des grossesses multiples contribue également à une augmentation de la grande prématurité.

## Devenir des grands prématurés

Les grands prématurés ont un risque élevé de décès dans les jours ou les semaines qui suivent la naissance. Parmi les survivants, il existe un risque

élevé de séquelles plus ou moins importantes. Compte tenu de leur fréquence et de la gravité de leurs conséquences, les atteintes neurologiques sont particulièrement étudiées.

Les données sur le devenir des grands prématurés en France, y compris la survie, ne peuvent provenir que d'enquêtes ad hoc. On dispose des données de deux populations à base régionale : Paris et sa petite couronne en 1985 (Dehan et coll., 1990) et la Franche-Comté en 1990-92 (Burguet et coll., 1995 ; Burguet et coll., 1996). Ces deux études portent sur les naissances de 25 à 32 semaines, avec sensiblement la même distribution d'âge gestationnel dans les deux populations. Elles ont utilisé les mêmes critères de définition des pathologies au cours du suivi des enfants. La comparaison des deux études (tableau 2.II) fait apparaître une augmentation globale de la survie à 2 ans. Chez les survivants, le pourcentage d'enfants atteints de pathologie psychomotrice ou sensorielle majeure est le même (14 et 13 %, en 1985 et en 1990-92, respectivement), et l'augmentation globale de la survie est donc associée à une augmentation de la survie sans handicap, mais également de la survie avec handicap. Une analyse par âge gestationnel semble montrer que l'augmentation de la survie sans handicap concerne surtout les enfants nés à moins de 28 semaines, mais les effectifs sont très faibles et cette tendance demeure à confirmer.

**Tableau 2.II : Devenir des grands prématurés en France : études régionales « Paris/petite couronne, 1985 » (Dehan et coll., 1990) et « Franche-Comté, 1990-1992 » (Burguet et coll., 1995, 1996).**

	Taux de survie à 2 ans (%) <sup>1</sup>	
	Paris/petite couronne (1985)	Franche-Comté (1990-92)
Global <sup>2</sup>	74	84
Sans handicap majeur	64	71
Avec handicap majeur	10	11

<sup>1</sup> : calculé sur l'ensemble des naissances vivantes ; <sup>2</sup> : y compris les enfants survivants à 2 ans et pour lesquels la présence ou non d'une pathologie majeure n'est pas connue.

Plusieurs synthèses de la littérature internationale sur le devenir de grands prématurés ont fait l'objet de publications récentes (Aylward et coll., 1989 ; Saigal, 1990 ; Escobar et coll., 1991 ; Dehan et Zupan, 1995 ; Truffert, 1996). Ces revues montrent qu'il est difficile d'avoir une vue globale sur le devenir des grands prématurés, sur la survie et les séquelles, ainsi que leur évolution au cours des années. La littérature concerne essentiellement les enfants de très petit poids, population pour une part importante différente de celle des grands prématurés. Par ailleurs, la littérature est souvent en décalage par rapport aux modifications rapides des pratiques médicales évoquées plus haut. Ceci est

d'autant plus vrai que les résultats les plus pertinents ne sont obtenus qu'après un suivi des enfants au moins jusqu'à l'âge de cinq ans (Veen et coll., 1991 ; Escobar et coll., 1991 ; Stanley, 1992 ; Truffert, 1996 ; Hagberg et coll., 1996). De plus, les études publiées posent de sérieux problèmes méthodologiques de comparaison et d'interprétation des résultats (Aylward et coll., 1989 ; Saigal, 1990 ; Escobar et coll., 1991 ; Mc Cormick, 1993 ; Truffert, 1996).

L'étude de la survie ne pose pas de problème méthodologique majeur dans le choix des indicateurs, car la très grande majorité des décès se produit pendant la période d'hospitalisation. La survie à la sortie du service de réanimation est donc un très bon marqueur. En revanche, il y a une très grande hétérogénéité dans le choix des indicateurs de morbidité ou de handicap retenus, et dans la durée du suivi. De plus, le suivi de cohortes d'enfants grands prématurés couvre rarement la totalité des enfants, et il a été montré que les pathologies pouvaient être plus nombreuses et/ou plus graves chez les enfants « perdus de vue » que chez ceux qui sont suivis (Wariyar et Richmond, 1989 ; Wolke et coll., 1994), ceci pouvant entraîner une sous-estimation de la fréquence des séquelles.

Un problème important tient au fait que la majorité des études porte sur le suivi d'enfants traités dans un même service de réanimation néonatale, et non sur des populations définies sur une base géographique (Truffert, 1996). Les résultats peuvent donc varier selon les caractéristiques de recrutement des centres et selon la sélection faite en amont par les maternités pour leurs décisions de transfert, les pratiques plus ou moins intensives et généralisées de réanimation, et les politiques d'arrêt thérapeutique. Le tableau 2.III montre comment cette sélection faite par les maternités pour transférer ou non les enfants nés à 23 ou 24 semaines entraîne, à ces âges gestationnels, un taux de survie nettement plus élevé pour les enfants transférés que pour ceux nés sur place. Fenton et coll. (1990) ont montré l'existence de politiques différentes dans les maternités vis-à-vis des accouchements survenus avant 28 semaines.

**Tableau 2.III : Taux de survie totale et de survie sans handicap selon l'âge gestationnel et le lieu de naissance des grands prématurés (Whyte et coll., 1993).**

Age gestationnel (semaines)	Taux de survie (%) <sup>1</sup>		Enfants sans handicap (%) <sup>2</sup>	
	Nés sur place	Transférés après la naissance	Nés sur place	Transférés après la naissance
23	0	45	0	50
24	31	61	21	48
25	70	60	66	52
26	75	69	67	74

<sup>1</sup> : chez les enfants admis en service de réanimation ; <sup>2</sup> : chez les survivants.

Certaines maternités considèrent ces accouchements comme des fausses-couches et les réalisent en service de gynécologie et non en salle de travail. Cette différence d'attitude influe sur les déclarations de naissances et décès, et donc sur les statistiques de mortalité. Ceci montre pourquoi l'évaluation des politiques péri et néonatales ne peut être réalisée valablement que sur l'ensemble des naissances d'une même zone géographique, c'est-à-dire une population à base régionale.

Par ailleurs, la comparaison de résultats provenant de pays ou régions différentes doit tenir compte des différences de politique de prise en charge selon le poids de naissance ou l'âge gestationnel. Le tableau 2.IV montre en effet que les pays dans lesquels le taux de survie des enfants nés vivants de très petits poids (< 1 500 g) est le plus élevé sont également ceux dans lesquels, parmi les nés vivants, les enfants de poids extrêmement faible (< 750 g) sont les moins nombreux. De plus, l'interprétation des taux de survie et des taux de séquelles varie selon que ces taux sont calculés sur l'ensemble des naissances (y compris les mort-nés), les naissances vivantes ou les enfants survivants à la sortie des services de réanimation. Les différences de pratiques d'enregistrement à l'état civil des enfants nés avant 28 semaines de gestation, en particulier les mort-nés, interviennent également. On peut observer dans le tableau 2.V comment la situation apparemment favorable dans un pays donné en raison d'un taux de survie élevé ne l'est plus lorsqu'on prend en compte le pourcentage (important) de mort-nés dans ce pays.

**Tableau 2.IV : Survie à la sortie de l'hôpital des enfants de moins de 1 500 grammes et taux de naissances de poids inférieur à 750 grammes. Données nationales ou régionales 1983-1984 (*Working Group on the very low birthweight infant*, 1990).**

	Taux de survie (/100 naissances vivantes)	Poids de naissance < 750 g (%)
Danemark	87	7
Pays-Bas	72	6
Ecosse	67	18
Irlande	61	15

Malgré les limites discutées ci-dessus, on peut tirer un certain nombre de conclusions de la littérature française et internationale sur le devenir des grands prématurés.

Concernant la mortalité, le bilan fait par Truffert (1996) sur les études portant sur les enfants grands prématurés nés depuis la fin des années 1970 montre que la survie à la sortie du service de réanimation est comprise entre 70 et 85 % selon les études pour les cohortes d'enfants nés avant 33 semaines, et entre 30

**Tableau 2.V : Survie à la sortie de l'hôpital des enfants nés entre 22 et 28 semaines. Données nationales ou régionales 1983-1984 (*Working Group on the very low birthweight infant, 1990*).**

	Taux de mort-nés		Taux de survie	
	(/100 naissances totales)	(/100 naissances vivantes)	( /100 naissances totales)	
Ecosse (1988)	39	47	29	
Allemagne (1986)	59	43	18	
Pays-Bas (1983)	45	40	22	
Angleterre (1986)	39	27	22	

et 60 % pour les cohortes d'enfants nés avant 29 semaines. Les chances de survie augmentent avec l'âge gestationnel suivant une courbe exponentielle comme le montrent des données sur les naissances de 1990-1993 d'une région d'Angleterre (Rutter, 1995), ces chances demeurent cependant extrêmement faibles en deçà de 24 semaines. Le risque de mortalité a diminué au cours des années, y compris pour les âges gestationnels et les poids de naissance les plus bas. Les données les plus récentes confirment cette tendance (Fanaroff et coll., 1995).

Concernant les séquelles neurologiques, il y a peu de données concernant les grands prématurés, et le bilan, notamment pour ce qui concerne l'évolution au cours des années, s'appuie surtout sur le devenir des enfants de très petits poids. Le risque de séquelles graves chez les survivants, en particulier le risque d'infirmité motrice cérébrale (IMC), est d'autant plus élevé que l'âge gestationnel est faible (Dehan et Zupan, 1995). Malheureusement les données quantitatives demeurent limitées. Pour les enfants nés en région parisienne en 1985, chez les survivants, le risque de pathologie psychomotrice ou sensorielle majeure à 2 ans passait de 23 % entre 27 et 30 semaines à 8 % à 31-32 semaines. Dans une étude nationale aux Pays-Bas en 1983, 15 % des enfants nés avant 32 semaines et survivants sont porteurs d'un handicap à 5 ans. Ce pourcentage est d'environ 50 % à 25 semaines et décroît régulièrement avec l'augmentation de l'âge gestationnel (Veen et coll., 1991). Un suivi à 9 ans montre chez ces enfants, un taux élevé de difficultés et retards scolaires, y compris chez ceux non handicapés (Hille et coll., 1994). Des résultats analogues sont observés en Angleterre, à l'âge de 4 ans chez des enfants nés avant 29 semaines de gestation ; seulement un tiers ont un fonctionnement dans les limites de la normalité et 23 % sont sérieusement handicapés. De plus, le taux de handicap est particulièrement élevé (70 %) chez les enfants nés avant 26 semaines (Johnson et coll., 1993).

Une seule étude permet de connaître l'évolution du taux d'infirmité motrice cérébrale (IMC) chez les grands prématurés au cours des années (Hagberg et coll., 1996). Ces données comme celles provenant de l'observation des enfants



de très petit poids montrent que chez les survivants, le risque de séquelles graves, en particulier d'IMC augmente, ou au mieux stagne, selon les études (Stanley, 1992 ; Mc Cormick, 1993 ; Truffert, 1996 ; Hagberg et coll., 1996). L'augmentation de la survie notamment aux âges gestationnels les plus faibles, associée à la stagnation ou l'augmentation du risque de séquelles chez les survivants fait que l'on observe chez les grands prématurés à la fois une augmentation du nombre d'enfants survivant sans séquelles et une augmentation du nombre d'enfants survivants atteints de séquelles graves, en particulier d'IMC (Stanley, 1992 ; Nicholson et Alberman, 1992 ; Bhushan et coll., 1993 ; Mc Cormick, 1993 ; Truffert, 1996 ; Hagberg et coll., 1996).

Les modifications de pratique vont vers une prise en charge active de plus en plus précoce dans la grossesse. Il est donc indispensable de savoir quelles en sont les conséquences. Plusieurs études américaines, une étude australienne et une étude anglaise récente (Allen et coll., 1993 ; Whyte et coll., 1993 ; Holtrop et coll., 1994 ; Synnes et coll., 1994 ; Rutter, 1995 ; Hagan et coll., 1996-2), incluant des naissances de 23 à 25 semaines (naissances de la deuxième moitié des années 80 et du début des années 90), provenant de services de réanimation, dont les limites d'interprétation sont discutées plus haut, fournissent des éléments de réponse. Les taux de survie à la sortie du service sont compris entre 15 et 25 % à 23 semaines, entre 40 et 60 % à 24 semaines, entre 55 et 80 % à 25 semaines. Les pourcentages de handicaps à 18 mois ou 2 ans chez les survivants varient de 50 à 70 % à 23 semaines, de 40 à 60 % à 24 semaines, et de 30 à 40 % à 25 semaines. Ces derniers chiffres proviennent seulement de deux études (Whyte et coll., 1993 ; Synnes et coll., 1994), mais ils montrent la nécessité d'évaluations rigoureuses.

**En conclusion**, le nombre d'enfants concernés chaque année, la gravité des conséquences de la grande prématurité, les changements rapides dans les moyens d'intervention disponibles et dans les pratiques de prise en charge montrent l'importance d'une surveillance épidémiologique régulière. Ceci suppose un enregistrement de toutes les naissances, y compris les mort-nés à partir de 22 semaines de gestation, la généralisation du certificat de cause de décès néonatal aux mort-nés et l'enregistrement de l'âge gestationnel et du poids de naissance pour toutes les naissances. Les données exhaustives enregistrées par l'état civil devront toutefois être complétées par des études spécifiques de suivi, à moyen et long terme, de cohortes d'enfants grands prématurés.

## BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS MM, SARNO AP, HARLASS FE, RAWLINGS JS, READ JA. Risk factors for preterm delivery in a healthy cohort. *Epidemiology* 1995, 6 : 525-532

ALLEN MC, DONOHUE PK, DUSMAN AE. The limit of viability - neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1993, **329** : 1597-1601

AYLWARD GP, PFEIFFER SI, WRIGHT A, VERHULST SJ. Outcome studies of low birth weight infants published in the last decade : a meta-analysis. *J Pediatr* 1989, **115** : 515-520

BHUSHAN V, PANETH N, KIELY J. Impact of improved survival of very low birth weight infants on recent secular trends in the prevalence of cerebral palsy. *Pediatrics* 1993, **91** : 1094-1100

BLONDEL B, DARCHY P, KAMINSKI M. Mortalité foeto-infantile et maternelle. In : Naître en France 10 ans d'évolution. INSERM Paris 1984, 19-31

BLONDEL B. Registration of births of very low birthweight infants. *Lancet* 1990, **336** : 1317-1318

BLONDEL B, KAMINSKI M, KABIR M, DARGENT-PARÉ C, TUPPIN P, BRÉART G, GRANDJEAN M, LELOUP M, PAQUIER-SERUGHETTI D. Mortalité et morbidité périnatales en France. In : Mises à jour en gynécologie et obstétrique. Tournaire M ed. CNOGF Vigot, Paris, 1991, 175-214

BLONDEL B, BRÉART G. Mortinatalité et mortalité néonatale. Description, facteurs de risque et évaluation des soins. Editions Techniques - *Encyclo Med Chir Paris, Obstétrique 5-077-C-20, Pédiatrie 4-002-F-50*, 1994, 6 pages

BLONDEL B, DU MAZAUBRUN C, BRÉART G. Enquête Nationale Périnatale 1995. *Rapport de fin d'étude*. Paris, 1996

BOUYER J, OLLAND PL, ISENMANN D, DREYFUS J, LAZAR P. Long terme outcome of children who were prematurely born or small for gestational age. *Rev Epidémiol Santé Publique* 1985, **33** : 212-219

BRÉARD G, BLONDEL B, TUPPIN P, GRANDJEAN H, KAMINSKI M. Did preterm deliveries continue to decrease in France in the 1980's ? *Paediatr Perinat Epidemiol* 1995, **9** : 296-306

BURGUET A, MENGET A, MONNET E, ALLEMAND H, GASCA-AVANZI A, LAITHIER V, FROMENTIN C, DESTROYNDER R, SCHAAL JP, WACKENHEIM P. Devenir neurologique des prématurés de moins de 33 semaines : détermination du risque d'anomalie neurologique dans une enquête régionale prospective avec groupe témoin. *Arch Pediatr* 1995, **2** : 1157-1165.

BURGUET A, MONNET E, MENGET A, FROMENTIN C, ALLEMAND H. Devenir du prématuré de 25-32 semaines de gestation : facteurs prédictifs d'une infirmité motrice cérébrale. *Arch Pediat* 1996, **3** : 18 (abstract)

CARVER JD, MC DERMOTT RJ, JACOBSON HN, SHERIN KM, KANAREK K, PIMENTEL B, TAN LH. Infant mortality statistics do not adequately reflect the impact of short gestation. *Pediatrics* 1993, **92** : 229-232

COPPER RL, GOLDENBERG RL, CREASY RK, DUBARD MB, DAVIS R, ENT-MAN SS, IAMS JD, CLIVER SP. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 78-84

DEHAN M, VODOVAR M, GOUJARD J, CROST M, ROUGEOT M, GAUTIER JP et coll. Devenir des prématurés de moins de 33 semaines d'âge gestationnel : résultats d'une enquête menée en 1985 dans la région parisienne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990, **19** : 23-35

DEHAN M, ZUPAN V. Devenir des prématurés. In : Obstétrique. Papiernik E, Cabrol D, Pons JC eds. Flammarion. *Médecine Sciences*, Paris 1995, 1407-1420

DEPALMA RT, LEVENO KJ, KELLY MA, SHERMAN ML, CARMODY TJ. Birth weight threshold for postponing preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **167** : 1145-1149

DUMOULIN M, BLONDEL B, LEQUIEN P. Naître... et ne pas être. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1993, **22** : 385-392

ESCOBAR GJ, LITTENBERG B, PETITTI DB. Outcome among surviving very low birth weight infants : a meta-analysis. *Arch Dis Childhood* 1991, **66** : 204-211

FANAROFF AA, WRIGHT LL, STEVENSON DK et coll. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, May 1991 through December 1992. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 1423-1431

FENTON AC, FIELD DJ, MASON E, CLARKE M. Attitudes to viability of preterm infants and their effects on figures for perinatal mortality. *Br Med J* 1990, **300** : 434-436

HAGAN R, BENNINGER H, CHIFFINGS D, EVANS S, FRENCH N. Very preterm birth - a regional study. Part 1 : Maternal and obstetric factors. *Br J Obstet Gynecol* 1996a, **103** : 230-238

HAGAN R, BENNINGER H, CHIFFINGS D, EVANS S, FRENCH N. Very preterm birth - a regional study. Part 2 : The very preterm infant. *Br J Obstet Gynaecol* 1996b, **106** : 239-245

HAGBERG B, HAGBERG G, OLOW I, WENDT L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987-90. *Acta Paediatr* 1996, **85** : 954-960

HEINONEN KM, JOKELA V. Multiple fetuses, growth deviations and mortality in a very preterm birth cohort. *J Perinat Med* 1994, **22** : 5-11

HILLE ETM, DEN OUDEN L, BAUER L, VAN DEN OUDENRIJN C, BRAND R, VERLOOVE-VANHORICK SP. School performance at nine years of age in very premature and very low birth weight infants : perinatal risk factors and predictors at five years of age. *J Pediatr* 1994, **125** : 426-434

HOLTROP PC, ERTZBISCHOFF LM, ROBERTS CL, BATTON DG, LORENZ RP. Survival and short-term outcome in newborns of 23 to 25 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 1266-1270

HOWELL E, BLONDEL B. International infant mortality rates : biais from reporting differences. *Am J Public Health* 1994, **84** : 850-852

JOHNSON A, TOWNSHEND P, YUDKIN P, BULL D, WILKINSON AR. Functional abilities at age 4 years of children born before 29 weeks of gestation. *Br Med J* 1993, **306** : 1715-1718

KRISTENSEN J, LANGHOFF-ROOS J, BORLUM-KRISTENSEN F. Idiopathic pre-term deliveries in Denmark. *Obstet Gynecol* 1995, **85** : 549-552

LENCLEN R, PAUPE A, CARBAJAL R, BLANC P, HOENN E, OLIVIER-MARTIN M. Devenir des grands prématurés : Mortalité, morbidité et suivi à 2 ans d'une population de 96 grands prématurés. *Rev Fr Gynécol Obstet* 1992, **87** : 533-539

MC CORMICK MC. Has the prevalence of handicapped infants increased with improved survival of the very low birth weight infant ? *Clin Perinatol* 1993, **20** : 263-277

NICHOLSON A, ALBERMAN E. Cerebral Palsy - an increasing contributor to severe mental retardation ? *Arch Dis Childhood* 1992, **67** : 1050-1055

PAPIERNIK E, COMBIER E. Morbidité et mortalité des prématurés de moins de 33 semaines. *Bull Acad Natl Med* 1996, **180** : 1017-1027

RUTTER N. The extremely preterm infant. *Br J Obstet Gynaecol* 1995, **102** : 682-687

SACHS BP, FRETTS RC, GARDNER R, HELLERSTEIN S, WAMPLER NS, WISE PH. The impact of extreme prematurity and congenital anomalies on the interpretation of international comparisons of infant mortality. *Obstet Gynecol* 1995, **85** : 941-946

SAIGAL S. Follow-up of high risk infants : methodological issues, current status, and future trends. In : Reproductive and perinatal epidemiology. Kiely M ed. CRC press, Boca Raton, 1990, 337-355

STANLEY FJ. Survival and cerebral palsy in low birth weight : implications for perinatal care. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1992, **6** : 298-310

SYNNES AR, LING EWY, WHITFIELD MF, MACKINNON M, LOPES L, WONG G, EFFER SB. Perinatal outcomes of a large cohort of extremely low gestational age infants (twenty-three to twenty-eight completed weeks of gestation). *J Pediatr* 1994, **125** : 952-960

TRUFFERT P. Prise en charge périnatale des grands prématurés et survie sans séquelles. Place de la régionalisation des soins. Thèse de doctorat de l'Université Paris XI, Faculté de Médecine Paris Sud, Kremlin Bicêtre, 1996

VEEN S, ENS DOKKUM MH, SCHREUDER A, VERLOOVE-VANHORICK SP, BIMON R, RUYS J. Impairments, disabilities and handicaps of very preterm and very low birth weight infants at 5 years of age. *Lancet* 1991, **338** : 33-36

WARIYAR U, RICHMOND S. Morbidity and preterm delivery : importance of a 100 % follow-up. *Lancet* 1989, **335** : 387-388

WHYTE ME, FITZHARDINGE PM, SHENNAN AT, LENNOX K, SMITH L, LACY J. Extreme immaturity : outcome of 568 pregnancies of 23-26 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1993, **83** : 1-7

WOLKE D, RATSCHINSKI G, OHRT B, RIEGEL R. The cognitive outcome of very preterm infants may be poorer than often reported : an empirical investigation on how methodological issues make a big difference. *Eur J Pediatr* 1994, **153** : 906-915

Working Group on the very low birth weight infant. European Community collaborative study of outcome of pregnancy between 22 and 28 weeks' gestation. *Lancet* 1990, **336** : 782-784

## 3

## Influence des grossesses multiples

Parmi les facteurs de risque de grande prématurité, les grossesses multiples tiennent une place importante. Toutes les études montrent en effet que les grossesses gémellaires ont un taux de prématurité cinq à dix fois supérieur aux grossesses uniques, et que l'accouchement prématuré est quasiment systématique en cas de grossesse triple ou plus. Cette augmentation de la prématurité se traduit aussi par une augmentation de la grande prématurité (inférieure à 33 semaines d'aménorrhée). Or, depuis quelques années, le nombre de grossesses multiples augmente fortement dans les pays développés, en raison surtout de la pratique de plus en plus fréquente des hyperstimulations de l'ovulation. Une partie de cette augmentation est aussi probablement liée à l'élévation de l'âge moyen à la maternité, ce dernier étant par lui-même un facteur de risque de grande prématurité.

### Grossesses multiples

La relation entre grossesses multiples et grande prématurité a été montrée dans de nombreuses études épidémiologiques. Ainsi, Gardner et coll. (1995) ont montré, sur 33 873 naissances, à San Diego entre 1982 et 1986 (tableau 3.I), un taux de grande prématurité 5 à 6 fois supérieur chez les jumeaux par rapport aux grossesses uniques, quelle que soit la borne utilisée pour la définition de la prématurité. La très grande prématurité (inférieure à 29 semaines), concernait 5 % des naissances gémellaires. De même, en Israël, dans une étude comparant la presque totalité des grossesses gémellaires d'une région à des grossesses uniques choisies par tirage au sort parmi l'ensemble de celles de la même région, Fraser et coll. (1991) ont montré une multiplication par 7 du taux de prématurité chez les gémellaires, le taux de naissances avant 32 semaines d'aménorrhée atteignant 8,7 %. Enfin, en France, en 1988-89, un taux de grande prématurité de 7,6 % a été constaté pour l'ensemble des grossesses multiples (Blondel, 1996), 15 fois supérieur à celui observé pour les grossesses uniques. Ces prématurés issus de grossesses multiples représentaient environ 15 % des 9 000 grands prématurés qui naissent chaque année.

En fécondation in vitro, sur plus de 16 000 naissances enregistrées entre 1986 et 1994 dans le registre Fivnat (1996), on retrouve des résultats similaires, le

**Tableau 3.1 : Comparaison des taux de grande prématurité selon que la grossesse est gémellaire ou unique.**

			Gémellaires (n)	Uniques (n)	Age (sem.)	Prématurité (%)	
						Jumeaux	Uniques
Gardner, 1995	San Diego	Cohorte	432	33 441	<29	5,0	0,8
Fraser, 1991	Israël	E / NE <sup>1</sup>	644	656	<32	8,7	1,2
Blondel, 1996	France	Cohorte	198	9 099	<33	7,6 <sup>2</sup>	0,5
Fivnat, 1996	France	Cohorte FIV	2 935	9 128	<32	5,1	1,2
Rufat, 1996	France	Cohorte FIV	295	916	<32	5,6	2,1

<sup>1</sup> : populations exposées/non exposées ; <sup>2</sup> : sur l'ensemble des grossesses multiples.

taux de grande prématurité (inférieure à 32 semaines) atteignant 5,0 % chez les jumeaux et 21,9 % chez les triplés, alors qu'il n'est que de 1,3 % dans les grossesses uniques. Le taux de naissances avant 28 semaines est de 1,1 % pour les grossesses gémellaires et de 3,3 % pour les grossesses triples, alors qu'il n'est que de 0,2 % en cas de grossesse unique. Des chiffres équivalents ont été publiés dans l'étude exhaustive des naissances après FIV dans une dizaine de centres (Rufat et coll., 1994).

Ainsi, il est clair que le risque de grande prématurité est très fortement augmenté dans les grossesses multiples par rapport aux grossesses uniques, et s'accroît avec le nombre de fœtus. Cette augmentation n'est pas spécifique de la grande prématurité, puisqu'elle se retrouve quelle que soit la borne choisie pour définir la prématurité. L'augmentation de la prématurité entre par ailleurs dans le cadre de l'augmentation de l'ensemble des risques associés aux grossesses multiples. Dans l'étude de Gardner et coll. (1995), les jumeaux ne représentaient que 1,3 % des naissances, mais 12,2 % des prématurés et 14,5 % des très grands prématurés, ainsi que 9,5 % des morts in utero (MIU) et 15,4 % des morts néonatales précoces. Dans l'étude de Fraser et coll. (1991), le risque de MIU était multiplié par 3,7 (intervalle de confiance à 95 %, 1,1-15,3), même en contrôlant l'âge gestationnel. Dans Fivnat (1996), les grossesses gémellaires sont associées à une multiplication par 4 des taux d'hypotrophie (définie par rapport au dixième percentile des courbes de référence) et des transferts en réanimation, et à une multiplication par 3 de la mortalité périnatale. Pour les grossesses triples, ces risques sont multipliés respectivement par 6, 17 et 5. La prématurité est généralement due à la grossesse multiple elle-même, comme l'ont montré Gardner et coll. (1995) : ils ont retrouvé un travail spontané dans 56 % des cas, une rupture prématurée des membranes dans 20 % des cas et une prématurité sur décision médicale dans seulement 24 % des cas.

## Grossesses multiples liées à la stimulation de l'ovulation

Les taux de grossesses gémellaires et triples ont considérablement augmenté au cours des dernières années. Ainsi, en France, leurs taux sont passés respectivement de 8,9/1 000 et 0,9/10 000 en 1972 à 13/1 000 et 4,2/10 000 en 1993 (figure 3.1). Cette situation n'est pas propre à la France, et des augmentations voisines ont été mises en évidence dans de nombreux pays développés, en ce qui concerne notamment les grossesses triples (tableau 3.II).

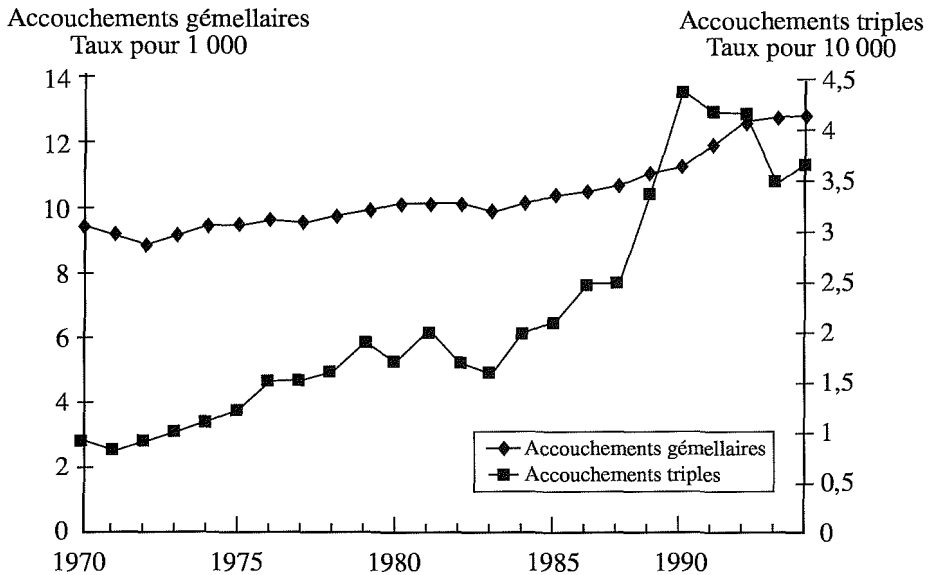


Figure 3.1 : Evolution des taux d'accouchements doubles et triples en France, 1970-1993 (d'après Blondel, 1996).

Tableau 3.II : Evolution du taux d'accouchements triples dans différents pays (Blondel, 1996).

	Taux (/10 000 accouchements)		
	1975	1990	1993
États-Unis	1,0	2,3	3,2 <sup>1</sup>
Grande-Bretagne	1,3	3,0	3,7
France	1,3	4,3	3,8
Belgique	1,0	5,8	-
Pays-Bas	1,6	6,0	4,8

<sup>1</sup>: données 1992



Pour expliquer cette augmentation des grossesses gémellaires et triples, si l'élévation de l'âge maternel peut être évoquée, l'essentiel revient certainement aux traitements de l'infécondité, et surtout aux inducteurs de l'ovulation. En effet, depuis leur mise sur le marché en 1967, la consommation du citrate de clomiphène et de l'HMG (*Human menopausal gonadotropin*) a considérablement augmenté (figure 3.2), suivant une courbe parallèle à celle représentant l'évolution du nombre des grossesses triples en France (Tuppin et coll., 1993). En 1995, environ 3 500 000 ampoules d'HMG et/ou de FSH (*Follicle-stimulating hormone*) ont été vendues en France, correspondant certainement (si l'on prend en compte les traitements des années précédentes) au traitement d'au moins 60 000 femmes.

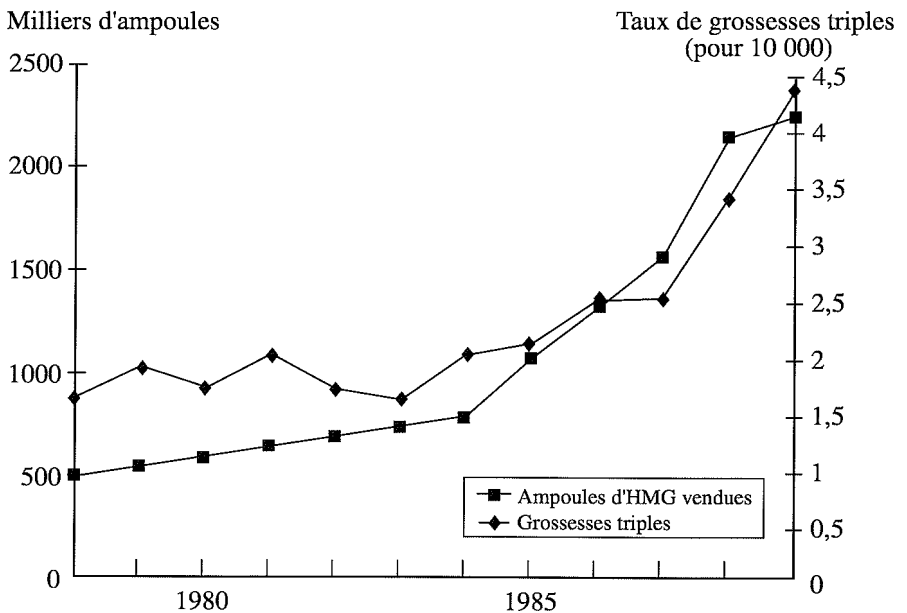


Figure 3.2 : Grossesses triples et ventes d'HMG (*Human menopausal gonadotropin*) en France, 1978-1989 (d'après Tuppin et coll., 1993).

En émettant l'hypothèse que l'essentiel de l'augmentation des grossesses multiples observée était lié aux inductions de l'ovulation (Blondel, 1996), on peut calculer qu'en 1993, un peu plus de 30 % des 9 200 grossesses gémellaires et plus de 75 % des 270 grossesses multiples d'ordre supérieur mettaient en cause les stimulations (tableau 3.III). Approximativement 5 800 jumeaux et plus de 600 triplés sont nés après une stimulation de l'ovulation. En prenant en compte le nombre de tentatives de FIV en 1992 (environ 25 000), de manière à obtenir des naissances en 1993, le taux d'accouchements par ponction (14 %) et les taux de grossesses gémellaires (24,7 %) et triples ou

**Tableau 3.III : Part des traitements de l'infécondité dans les grossesses multiples et dans la prématurité liée à celles-ci, en France, en 1993 (d'après Blondel, 1996).**

	Naissances issues de grossesses	
	Gémellaires	Triples et plus
Accouchements	9 208	259
<b>Naissances totales</b>	<b>18 416</b>	<b>817</b>
<u>Liées à la stimulation</u>	5 808	624
dont après FIV	1 800	300
dont hors FIV	4 008	324
<b>Naissances prématurées (&lt; 33 SA)</b>	<b>1 455</b>	<b>236</b>
<u>Liées à la stimulation</u>	459	180
dont après FIV	142	87
dont hors FIV	317	93

Les chiffres de ce tableau ont été calculés à partir des données de Blondel, 1996.

plus (2,7 %) par accouchement (Fivnat, 1994 et 1995a), on peut estimer à 1 800 et 300 le nombre de jumeaux et de triplés nés après FIV. Des données équivalentes ont été publiées en Grande Bretagne (Levene et coll., 1992), en Belgique (Derom et coll., 1993) et en Australie (Jonas et Lumley, 1993).

Pour calculer le risque attribuable aux grossesses multiples obtenues après stimulation parmi les 9 000 prématurés de moins de 33 SA nés en France annuellement, les taux de grande prématurité observés dans Fivnat ont été appliqués à l'ensemble des grossesses multiples obtenues après stimulation, soit 7,9 % pour les gémellaires et 28,9 % pour les grossesses d'ordre supérieur. On peut ainsi estimer que les stimulations ont été responsables de 639 naissances très prématurées (459 gémellaires, 180 triples), dont 229 par FIV (142 et 87) et 410 hors FIV (317 et 93) par l'intermédiaire des grossesses multiples. Ceci correspond à 7,1 % de l'ensemble des grands prématurés. Par ailleurs, le taux de prématurité total est nettement augmenté dans les FIV, même pour les grossesses uniques (9,1 % dans Fivnat contre 5 %), et on peut s'interroger sur le rôle possible de l'infécondité vis-à-vis de la prématurité qui pourrait s'ajouter au risque de prématurité des grossesses multiples obtenues par les inducteurs.

La mise en évidence du rôle important des stimulations de l'ovulation dans la genèse de la grande prématurité a conduit à poser le problème de la prévention, lors de la mise en œuvre de ces traitements. Si dans le cas des stimulations simples, le nombre de follicules, d'ovocytes et donc, surtout, le nombre d'embryons n'est pas facile à maîtriser, il n'en va pas de même en fécondation in vitro, où le praticien décide (en principe en accord avec sa patiente) du

nombre d'embryons à réimplanter. Le risque de grossesse multiple a été analysé en fonction de ce nombre et de l'âge de la patiente (Fivnat, 1995). Il est clair que le risque de grossesse triple diminue avec l'âge et augmente avec le nombre d'embryons transférés (tableau 3.IV). Ainsi, si trois embryons sont transférés à une femme de moins de 35 ans, le risque de grossesse triple est d'environ 7,5 %. Il augmente à 15 % si 5 embryons sont transférés. En revanche, pour une femme de 40 ou 41 ans, ce risque est voisin de 2 % si trois embryons sont transférés et de 6 % pour le transfert de quatre embryons. Le risque de grossesse triple devient pratiquement nul à partir de l'âge de 42 ans.

**Tableau 3.IV : Influence de l'âge maternel et du nombre d'embryons transférés en fécondation in vitro sur les taux de grossesses multiples (Fivnat, 1995b).**

Embryons transférés	Taux de gémellaires (%)					Taux de triples (%)				
	1	2	3	4	≥ 5	1	2	3	4	≥ 5
Age maternel (années)										
≤ 29	2,2	24,5	26,7	32,3	34,9	-	2,2	8,0	10,9	17,5
30-34	1,5	20,6	26,2	26,9	29,2	-	1,4	7,4	11,3	12,1
35-37	0,0	19,0	23,9	30,1	25,0	-	1,1	3,7	7,3	14,6
38-39	1,9	9,8	20,0	24,1	29,1	-	0,0	3,6	4,0	5,5
40-41	0,0	12,1	13,3	21,7	26,2	-	1,5	1,6	6,1	4,8
≥ 42	0,0	0,0	20,0	14,3	33,3	-	0,0	4,0	0,0	0,0

Taux de grossesses multiples après survenue des « réductions » spontanées.

Le risque de grossesse multiple a été analysé par régression logistique multiple (tableau 3.V) : il est divisé par 2 au-dessus de 37 ans et multiplié par 3 lorsque cinq embryons sont transférés (par rapport aux transferts de trois embryons et moins). Il est augmenté de 60 % lorsque la FIV est réalisée pour indication masculine et de 50 % lorsque le taux de fécondation (pourcentage d'embryons obtenus par rapport aux ovocytes mis en fécondation) est supérieur à 50 %. Tous ces facteurs doivent être pris en compte dans la décision du nombre d'embryons à transférer. On estime que le taux de grossesses triples serait d'environ 1,5 % si le nombre d'embryons transférés n'excédait jamais 2, avec seulement une très faible diminution du taux de réussite par transfert (de 23,7 % à 21,8 %). Dans le même temps, le taux de grossesses gémellaires passerait de 23 % à 15 % (Fivnat, 1995b).

En ce qui concerne les stimulations simples, très peu d'informations sont disponibles quant à leur pratique réelle, en France notamment, en terme d'indications, de nombre de cycles pour un couple, de doses, de durée de traitement, de taux de grossesses et d'évolution de celles-ci. Ces informations ne peuvent venir que d'enquêtes spécifiques qu'il faudrait promouvoir. Il est

**Tableau 3.V : Facteurs de risque de grossesse multiple, en fécondation in vitro (Fivnat, 1995b).**

	Grossesse gémellaire (Odds ratio)	Grossesse triple (Odds ratio)
Age > 37 ans	0,78 (0,65-0,94 ; p<0,01)	0,55 (0,38-0,79 ; p<0,01)
Indication masculine	1,44 (1,21-1,72 ; p<0,001)	1,63 (1,19-2,22 ; p<0,01)
Taux de fécondation > 50 %	1,30 (1,05-1,60 ; p<0,05)	1,53 (1,01-2,30 ; p<0,05)
Transfert de 4 embryons <sup>1</sup>	1,45 (1,23-1,71 ; p<0,001)	1,67 (1,22-2,27 ; p<0,001)
Transfert de 5 embryons <sup>1</sup>	1,96 (1,53-2,53 ; p<0,001)	3,02 (1,98-4,62 ; p<0,001)
Transfert d'1 embryon supplémentaire	1,11 (0,95-1,31 ; ns)	1,21 (0,90-1,64 ; ns)

<sup>1</sup> : par rapport au transfert de 3 embryons et moins ; ns : non significatif

clair que la stimulation doit être mieux surveillée, et que l'on devrait inciter à ce qu'elle soit mono- ou bi-ovulaire, et proposer aux couples l'absence d'insémination et de rapports lorsque trois follicules ou plus se sont développés.

## Grossesses multiples liées à l'âge maternel

Le risque de grossesse gémellaire s'accroît lorsque l'âge des mères augmente, passant de 0,86 % à 1,77 % lorsque l'âge passe de 25-29 ans à 35-39 ans (Couet et Tamby, 1995). L'enquête nationale périnatale de 1995 (tableau 3.VI) a montré que le taux de naissances gémellaires (enfants) est élevé pour les femmes de moins de 20 ans (3,7 %), qu'il est minimum entre 20 et 24 ans (2,1 %), et remonte ensuite à 3 % à partir de 35 ans. Une interprétation de l'augmentation des grossesses gémellaires, et plus généralement multiples, avec l'âge maternel, vient d'être donnée dans une étude récente (Lazar, 1996). Elle suggère que le nombre de follicules ovariens arrivant à maturation pourrait être fonction de la taille du stock de follicules, à un âge donné. Un facteur inhibiteur de la maturation pourrait être produit de façon proportionnelle à ce stock : lorsque la femme vieillit, le taux d'inhibiteur diminuerait, rendant possible la maturation de deux ovules, voire davantage.

**Tableau 3.VI : Influence de l'âge maternel sur le taux de naissances gémellaires (résultats préliminaires de l'Enquête Nationale Périnatale, 1995).**

Age maternel (années)	≤ 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34	35 - 39	≥ 40
Répartition des naissances (%)	2,4	19,0	38,2	27,8	10,2	2,3
Taux de naissances de jumeaux (%)	3,7	2,1	2,3	2,5	3,1	2,6

**En conclusion**, les grossesses multiples jouent un rôle important parmi les facteurs de prématurité, puisqu'elles sont en cause dans 16 % de la grande prématurité alors qu'elles représentent seulement 2 % des naissances. Parmi ces grossesses, celles liées à la stimulation de l'ovulation sont importantes pour au moins deux raisons. D'une part, elles sont en augmentation constante et sont responsables actuellement d'un quart de l'ensemble des jumeaux, de trois quarts des triplés, et de 7,1 % de la grande prématurité. D'autre part, elles peuvent certainement être diminuées de moitié, et à moindre frais, par une meilleure pratique de la stimulation en dehors de la FIV et, le plus souvent possible, une réduction à 2 du nombre d'embryons transférés en FIV. Quant à l'élévation du risque de grossesse multiple avec l'âge des femmes, il semble difficile de proposer des mesures qui ne pourraient concerner qu'une incitation des femmes à avoir des enfants entre 20 et 35 ans.

## BIBLIOGRAPHIE

ALBRECHT JL, TOMICH PG. The maternal and neonatal outcome of triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174** : 1551-1556

ALSALILI M, YUZPE A, TUMMON I, PARKER J, MARTIN J, DANIEL S, REBEL M, NISKER J. Cumulative pregnancy rates and pregnancy outcome after in vitro fertilization : >5000 cycles at one centre. *Hum Reprod* 1995, **10** : 470-474

BERKOWITZ R, LYNCH L, LAPINSKI R, BERGH P. First-trimester transabdominal multifetal pregnancy reduction : A report of two hundred completed cases. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 17-21

BIGGER L, LEURGANS HR, SIETSEMA D. The cost of prematurity - A case-control study of twins vs singletons. *Am J Public Health* 1996, **86** : 809-814

BLONDEL B, TURPIN P, KAMINSKI M, BRÉART G. Les grossesses multiples : évolution de la fréquence et risque périnatal. *Reprod Hum et Horm* 1994, **7** : 9-14

BLONDEL B. L'épidémiologie des grossesses multiples. Evolution, facteurs favorisants et issue de la grossesse. In : Xèmes journées de techniques avancées en gynécologie, obstétrique, PMA et pédiatrie. AGPA, Paris, 1996, 333-340

BLONDEL B, DUAZAUBRUN C, BRÉART G. Enquête Nationale Périnatale 1995. *Rapport de fin d'étude*. Paris, 1996

BUVAT J, BUVAT-HERBAUT M, DANCOINE F. Bilan des procréations médicalement assistées en France en 1989. *Contracep Fertil Sex* 1990, **18** : 583-587

CNATTINGIUS S, FORMAN MR, BERENDES HW, ISOTALO L. Delayed child-bearing and risk of adverse neonatal outcome. A population based study. *JAMA* 1992, **268** : 886-890

COUET C, TAMBY I. La situation démographique en France en 1992. INSEE résultat. *Démographie et société* 1995, 42

DEROM C, DEROM R, VLIETINCK R et coll. Iatrogenic multiple pregnancies in East Flanders, Belgium. *Fertil Steril* 1993, **60** : 493-496

DILDY GA, JACKSON GM, FOWERS GK, OSHIRO BT, VARNER MW, CLARK SI. Very advanced maternal age-pregnancy after age 45. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 668-674

Enquête nationale périnatale 1995 (données non publiées)

Fivnat préparé par ROULIER R, BACHELOT A, de MOUZON J, RUFAT P, LOGEROT H. Bilan Fivnat 1992. *Contracept Fertil Sex* 1993, **21** : 354-357

Fivnat préparé par DE MOUZON J, POULY JL, LE VU B, LOGEROT-LEBRUN H, BACHELOT A, RUFAT P. Bilan Fivnat 1993. *Contracept Fertil Sex* 1993, **21** : 358-361

Fivnat préparé par LOGEROT-LEBRUN H, NICOLLET B, DE MOUZON J, BACHELOT A, PAUCHARD MS, RUFAT P. Bilan Fivnat 1993. *Contracept Fertil Sex* 1993, **21** : 362-366

Fivnat préparé par BELAÏSCH ALLART J, DE MOUZON J, BACHELOT A, LOGEROT-LEBRUN H, RUFAT P. Bilan Fivnat 1993. *Contracept Fertil Sex* 1993, **21** : 367-370

Fivnat préparé par BACHELOT A, TESTART J, RUFAT P, LOGEROT H, de MOUZON J. Bilan Fivnat 1993. *Contracept Fertil Sex* 1994, **22** : 278-281

Fivnat préparé par BACHELOT A, THÉPOT F, DEFFONTAINES D, LOGEROT H, DE MOUZON J. Bilan Fivnat 1994. *Contracept Fertil Sex* 1995, **23** : 490-493

Fivnat présenté par BELAÏSCH-ALLART J, SALAT-BAROUX J, LOGEROT-LEBRUN H, de MOUZON J. Grossesses multiples. *Contracept Fertil Sex* 1995, **23** : 494-497

Fivnat présenté par BACHELOT A, ROSSIN-AMAR B, LOGEROT-LEBRUN H, DE MOUZON J. Bilan général. *Contracept Fertil Sex* 1996, sous presse

FRASER D, PICARD R, PICARD E. Factors associated with neonatal problems in twin gestations. *Acta Genet Med Gremellol* 1991, **40** : 193-200

GARDNER MO, GOLDENBERG RL, CLIVER SP, TUCKER JM, NELSON KG, COPPER RL. The origin and outcome of preterm twin pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995, **85** : 553-557

JONAS HA, LUMLEY J. Triplets and quadruplets born in Victoria between 1982 and 1990. *J Med Aust* 1993, **158** : 659-653

KRISTIANSSON P, SVARDSUDD K, VONSCHOULTZ B, WRAMSBY H. Supraphysiological serum relaxin concentration during pregnancy achieved by in vitro fertilization is strongly correlated to the number of growing follicles in the treatment cycle. *Hum Reprod* 1996, **11** : 2036-3040

LAZAR P. Maturation folliculaire, conceptions gémellaires dizygotes et âge maternel. *C R Acad Sci Paris* 1996, **319** : 1139-1144

- LEVENE M, WILD J, STEER P. Higher multiple births and the modern management of infertility in Britain. *Br J Obstet Gynaecol* 1992, **99** : 607-613
- MANZUR A, FREDERICK J, GOLDSMAN M, BALMACEDA J, STONE S, ASCH R. Outcome of triplet pregnancies after assisted reproductive techniques : how frequent are the vanishing embryos ? *Fertil Steril* 1995, **63** : 252-257
- de MOUZON J, BACHELOT A, SPIRA A. Establishing a national in vitro fertilization registry : Methodological problems and analysis of success rates. *Stat Med* 1993, **12** : 39-50
- RUFAT P, OLIVENNES F, de MOUZON J, DEHAN M, FRYDMAN and collaborative group. Outcome of pregnancies and children conceived by in vitro fertilization (France : 1987-1989). *Fertil Steril* 1994, **61** : 324-330
- SMITHLEVITIN M, KOWALIK A, BIRNHOLZ J, SKUPSKI DW, HUTSON JM, CHERVENAK FA, ROSENWAKS Z. Selective reduction of multifetal pregnancies to twins improves outcome over nonreduced triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 878-882
- TALLO C, VOHR B, OH W, RUBBIN L, SEIFER D, HANING R. Maternal and neonatal morbidity associated with in vitro fertilization. *J Pediatr* 1995, **127** : 794 -800
- TOMLINSON MJ, AMISSAHARTHUR JB, THOMPSON KA, KASRAIE JL, BENTICK B. Pronostic indicators for intrauterine insemination (iui) - Statistical model for iui success. *Hum Reprod* 1996, **11** : 1892-1896
- TUPPIN P, BLONDEL B, KAMINSKI M. Trends in multiple deliveries and infertility treatment in France. *Br J Obstet Gynaecol* 1993, **100** : 383-385
- WANG J, CLARK A, KIRBY C, PHILIPSON G, PETRUCCO O, ANDERSON G, MATTHEWS C. The obstetric outcome of singleton pregnancies following in vitro fertilization/gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 1994, **9** : 141-146

# 4

## Influence des infections

L'accouchement prématuré et la rupture prématurée des membranes qui le précède souvent peuvent avoir comme cause unique ou partielle un syndrome infectieux, à point de départ génital ou urinaire. Il en va de même de la grande prématurité, où ce contexte infectieux est de surcroît pathogène pour le nouveau-né.

Chercher à réduire la prématurité et ses conséquences, c'est donc également dépister et prévenir les risques infectieux dans la sphère génitale de la femme enceinte. La littérature internationale sur ce sujet est importante et de nombreux groupes de travail se sont constitués à travers le monde pour tenter de déterminer des moyens simples susceptibles de réduire les accouchements prématurés d'origine infectieuse.

### Bactériurie asymptomatique

Elle est définie par une culture pure de bactéries supérieure à  $2.10^5$  germes/ml dans les urines et sa fréquence moyenne est de 5 % de l'ensemble des grossesses. Dans 30 à 50 % des cas, elle entraîne une pyélonéphrite plus ou moins importante. La pyélonéphrite, comme toutes les infections maternelles fébriles, est associée à un taux plus élevé d'accouchement prématuré. L'analyse des études sur la fréquence de l'accouchement prématuré dans un contexte de bactériurie asymptomatique montre une différence nette entre le groupe infecté et le groupe témoin (tableau 4.I) : le risque d'accouchement prématuré est approximativement doublé lorsqu'il existe une bactériurie asymptomatique.

Huit études randomisées portant sur 1 795 femmes ayant une bactériurie asymptomatique ont testé l'efficacité de l'antibiothérapie contre un placebo et permettent d'affirmer qu'elle réduit le taux d'accouchement prématuré dans ce groupe (tableau 4.II). En moyenne, le taux de prématurité passe de 14 % sans traitement à 9 % sous antibiothérapie.



**Tableau 4.I : Influence de la bactériurie asymptomatique sur le taux d'accouchements prématurés.**

	Nombre de femmes	Taux d'accouchements prématurés (%)	
		Bactériurie	Témoin sans bactériurie
Layton (1964)	176	6	8
Patrick (1967)	575	9	4
Robertson (1968)	2 184	6	3
Wren (1969)	3 099	17	7
<b>Total</b>	<b>6 034</b>	<b>9</b>	<b>5</b>

**Tableau 4.II : Efficacité de l'antibiothérapie sur la réduction du taux d'accouchement prématuré liée à une bactériurie asymptomatique.**

	Nombre de femmes	Taux d'accouchements prématurés (%)	
		Antibiothérapie	Témoin non traité
Kass (1962)	179	7	27 <sup>1</sup>
Leblanc (1964)	128	7	22 <sup>1</sup>
Kincaid-Smith (1965)	117	15	21
Little (1966)	265	8	9
Savage (1967)	191	8	21 <sup>1</sup>
Wren (1969)	273	5	7
Elder (1971)	229	16	13
Brumfitt (1975)	413	8	12
<b>Total</b>	<b>1 795</b>	<b>9</b>	<b>14<sup>1</sup></b>

<sup>1</sup> : p<0,05

## Infections de l'appareil génital

Les modèles animaux confortent l'hypothèse d'une pénétration de micro-organismes d'origine génitale par le col. L'instillation d'*Escherichia coli* dans le vagin de lapines gravides donne 97 % de cultures positives dans le liquide amniotique à terme, contre 0 % pour les animaux témoins (Heddleston et coll., 1993).

L'étude de 46 cas de grossesses gémellaires a montré que le sac proximal était positif à la culture dans 11 % des cas. Lorsque les deux poches étaient contaminées, la poche proximale contenait toujours plus de germes. Les mêmes germes étaient retrouvés dans les deux poches (Romero et coll., 1990).

Le mycoplasme est le germe le plus souvent mis en cause, devant *Streptococcus agalactiae*, *bacteroides* et *Gardnerella vaginalis*. Il existe une grande analogie entre ces micro-organismes, habituellement retrouvés dans le vagin, et les germes présents dans le liquide amniotique. Les cultures placentaires permettent de trouver la même concordance bactériologique avec les germes du vagin.

La vaginose bactérienne est caractérisée par une diminution des lactobacilles associée à la présence de *Gardnerella vaginalis* en grand nombre, souvent accompagné par des micro-organismes tels que *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* ou un mycoplasme. Cette vaginose bactérienne est retrouvée chez 10 à 15 % des femmes enceintes et est associée pour de nombreux auteurs à une augmentation des accouchements prématurés, avec ou sans rupture préalable des membranes.

### Physiopathologie

Le processus normal de disparition de la couche trophoblastique et d'amincissement des membranes avec l'âge gestationnel est accéléré en cas de chorio-amnionite. Les germes présents dans le vagin et le col produisent des protéases susceptibles d'endommager directement les membranes. L'activation des fibroblastes peut aussi augmenter l'activité des collagénases. Les études de la membrane en microscopie électronique montrent que celle-ci ne constitue pas une barrière mécanique aux cellules du système inflammatoire, puisque les polynucléaires peuvent la traverser. Il en va de même pour *Escherichia coli* et pour les streptocoques du groupe B, qui ont la capacité de franchir une membrane intacte.

La question s'est posée de savoir si l'infection est la cause ou une des causes du travail prématuré (Chambers et coll., 1991 ; Gibbs et coll., 1992 ; Radetsky, 1994). On peut en effet se demander si d'autres facteurs ne sont pas nécessaires à la remontée des germes bactériens présents dans le vagin jusqu'à la partie haute de l'utérus. Ainsi, des modifications cervicales (dilatation, effacement...) en réponse à des contractions se surajouteraient aux modifications produites par l'action d'enzymes protéolytiques et phospholipasiques relarguées par la flore bactérienne lors de vaginose. De même, une incompétence cervicale (col court...) pourrait prédisposer les patientes à une infection ascendante : ainsi, une étude prospective française a montré que le raccourcissement du col et la présence de germe sur le frottis vaginal, qui constituent l'un et l'autre des facteurs de risque de prématurité, présentaient en association une valeur prédictive d'accouchement prématuré nettement plus importante (Chambers et coll., 1991). Si les membranes constituaient une protection contre l'infection ascendante, la fréquence de l'infection augmenterait avec le délai d'ouverture de l'œuf. En revanche, si l'infection constituait une des causes de rupture, l'incidence de la chorio-amnionite diminuerait avec le temps après l'ouverture de l'œuf. Trois séries totalisant 242 patientes à poches

rompues entre 17 et 27 semaines ont été étudiées (Taylor et Garite, 1984 ; Moretti et Sibai, 1988 ; Major et Kitzmiller, 1990). Parmi les patientes qui ont accouché dans les 3 jours après la rupture, 54 % présentaient une chorio-amnionite clinique. Pour les autres patientes, le taux, de 30 %, était indépendant de la date d'accouchement. Ces éléments suggèrent que dans certains cas, l'infection est la cause de la rupture prématurée des membranes, même si cette dernière favorise également l'infection chez des patientes initialement non infectées.

D'autres études ont exploré bactériologiquement le sang foetal et le liquide amniotique pour corréliser l'évolution de la grossesse à l'état infectieux du fœtus (Carroll et Nicolaidis, 1995). Quand il existe une bactériémie foetale, l'accouchement se produit spontanément dans les 5 jours. Quand le sang et le liquide amniotique sont stériles, la grossesse peut se prolonger parfois jusqu'au terme, avec des prélèvements bactériologiques stériles à la naissance. Ces observations confirment bien l'hypothèse de l'infection comme *primum movens* de la rupture prématurée des membranes.

L'infection intra-utérine stimule, directement ou par l'intermédiaire de la réponse immunitaire (cytokines), la synthèse des prostaglandines. De nombreuses études *in vitro* ont démontré que plusieurs micro-organismes sont capables d'entraîner la sécrétion de phospholipases, et donc de prostaglandines, par les cellules amniotiques en culture. Cette synthèse est également stimulée par de nombreuses endotoxines. La production de prostaglandines par les membranes est maximale après un accouchement avec chorio-amnionite. Les cytokines (interleukines 1, 6 et 8) produites en réponse à l'inflammation, conduisent à la production abondante d'acide arachidonique, activent la lipo-oxygénase et la cyclo-oxygénase responsables de la synthèse de prostanoïdes qui induisent le travail (Bennett et coll., 1987). La colonisation bactérienne du liquide amniotique et/ou le travail prématuré ont été associés à des concentrations élevées de prostaglandines, de leukotriènes et de divers médiateurs de l'inflammation. Les concentrations les plus élevées sont obtenues quand l'infection et le travail prématuré coexistent.

## Détection de l'infection

Dans les menaces d'accouchement prématuré à membranes intactes, les cultures de liquide amniotique obtenu par amniocentèse sont positives dans environ un cas sur dix. Lorsqu'il y a rupture des membranes, les cultures de liquide sont positives une fois sur trois, voire plus si la recherche de mycoplasmes est également effectuée. Une méta-analyse réalisée par Carroll et coll. (1996b) montre que sur 751 prélèvements réalisés dans un contexte de menace d'accouchement prématuré à membranes intactes, 14 % des cultures étaient positives ; ce taux montait à 36 % dans l'étude de 522 prélèvements réalisés dans un contexte de rupture de membranes.

Le taux de chorio-amniotites histologiques dans les ruptures de membranes atteint 50 %. Ce chiffre est inversement corrélé à l'âge gestationnel lors de la rupture. On peut dire que les cultures de liquide amniotique sous-estiment probablement la réalité infectieuse de la rupture des membranes, même s'il existe des aspects histologiques de chorio-amniotite à cultures placentaires négatives.

Le diagnostic de l'infection par culture du liquide amniotique et du sang foetal pose le problème du délai de réponse (2 jours), qui est trop long pour la mise en place d'une thérapeutique adéquate. De nombreux travaux se sont donc attachés à valider des tests rapides. La coloration de Gram sur le liquide amniotique a une sensibilité élevée (60 à 80 %), si l'on exclut les infections à mycoplasmes, et un taux acceptable de faux-positifs (3 à 5 %) dans la prédiction de l'infection aérobie ou ananérobie. Malheureusement, elle ne permet pas d'identifier les mycoplasmes et sa sensibilité réelle (toutes infections intra-utérines confondues) est de 24 à 50 %. La numération leucocytaire dans le liquide amniotique ne fournit pas une information utilisable en pratique, du fait d'une sensibilité inférieure à 25 %, même si le taux de faux-positifs est inférieur à 5 %.

La concentration amniotique de glucose décroît progressivement au cours de la grossesse normale. De nombreux micro-organismes consomment du glucose et l'infection amniotique se traduit donc par une diminution du taux de glucose intra-amniotique. Les mycoplasmes n'utilisant pas le glucose, le dosage de la concentration en glucose présente donc une sensibilité relativement faible (30 à 70 %). De plus, son taux de faux positifs, élevé, se situe entre 30 et 50 %.

D'autres tests rapides ont été proposés, tels que l'activité leucocyte-estérase, la chromatographie biphasique, la mesure du taux de fibronectine ou de l'activité  $\alpha$ 1-antitrypsine. Des études sont en cours sur le dosage des cytokines dans les sécrétions cervico-vaginales. Aucun de ces tests ne présente une pertinence suffisante pour être utilisé en routine en clinique humaine. De même, les paramètres hématologiques du foetus obtenus par cordocentèse ne fournissent pas d'informations régulièrement fiables.

Des travaux ont cherché à prédire l'infection foetale par des moyens non invasifs. Ces méthodes appliquées à la mère, telles la tachycardie, la fièvre, la mesure de la protéine C-réactive et la leucocytose, ont donné des résultats très disparates. La définition très variable de la chorio-amniotite explique en partie ces disparités. En effet, le diagnostic utilise selon les auteurs des associations variables entre la pyrexie maternelle, la tachycardie, la leucocytose, la tension utérine, les pertes vaginales et la tachycardie foetale. De plus, la chorio-amniotite clinique peut être une manifestation tardive de l'infection. Comme la chorio-amniotite histologique est définie sur des critères inflammatoires qui peuvent varier d'un auteur à l'autre, on comprend que la comparaison entre culture du placenta et histologie des membranes montre des discordances importantes : dans un tiers des cas, la culture des placentas présentant

une chorio-amnionite histologique est négative. Par ailleurs, un tiers des membranes infectées ne montrent aucun signe d'inflammation.

La chorio-amnionite histologique étant à la fois un signe peu spécifique et peu sensible de l'infection intra-utérine, il n'est pas surprenant de constater que les études qui ont comparé les signes maternels d'infection à l'existence d'une chorio-amnionite histologique aient montré des taux de faux-positifs variant de 3 % à 62 %.

Le diagnostic de l'infection intra-utérine est finalement réalisé au mieux grâce au développement de tests rapides tels que la coloration de Gram sur le liquide amniotique et la numération leucocytaire sur le sang foetal. Ces tests, qui nécessitent un prélèvement invasif, a conduit de nombreuses équipes à comparer le risque de ces prélèvements et celui d'un traitement antibiotique systématique, au moins dans le cadre de la rupture prématurée des membranes. Cette attitude est renforcée par le fait que dans la plupart des menaces d'accouchement prématuré, l'infection est souvent infraclinique, ne donnant aucun signe maternel ou foetal. De même, les cultures vaginales ne donnent pas une prédiction correcte de l'infection intra-utérine et ont un taux élevé de faux-positifs. Enfin, la perfusion placentaire au cours de l'infection reste normale, et les méthodes qui l'explorent ne permettent donc pas de détecter une infection coexistante avec la menace d'accouchement.

## Antibiothérapie

Si une présence anormalement élevée de germes bactériens dans le vagin est considérée comme un facteur de risque du travail prématuré, de la rupture prématurée des membranes et de l'accouchement prématuré, l'infection ne constitue pas, à elle seule, un bon facteur pronostique. Ainsi, une controverse s'est développée sur l'opportunité de traiter par antibiothérapie systématique :

- l'ensemble des infections vaginales détectées précocement (Joesoef et coll., 1995 ; Klebanoff et coll., 1995 ; Mc Gregor et coll., 1995) ;
- l'ensemble des femmes présentant un travail prématuré avec des membranes intactes (Romero et coll., 1993b ; Gordon et coll., 1995) ;
- les femmes chez qui le risque de prématurité est associé à une vaginose (Hauth et coll., 1995).

Il faut noter que les germes incriminés sont extrêmement divers, que leur capacité à libérer des enzymes protéolytiques, dont la PLA<sub>2</sub> semble très variable, qu'ils diffèrent le plus souvent selon la population étudiée (où certaines associations de germes apparaissent plus redoutables que d'autres), et que tous ne sont pas sensibles aux antibiotiques couramment utilisés (ampicilline, erythromycine...) (Mc Donald et coll., 1991 ; Hillier et coll., 1995).

Les études randomisées sur l'utilisation des antibiotiques dans la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes n'ont montré aucun bénéfice en terme d'incidence de la chorio-amnionite, de l'endométrite ou du

sepsis néonatal (tableau 4.III). Il y a cependant une augmentation significative de la période de latence entre l'apparition de la symptomatologie fonctionnelle et l'accouchement. Dans les études qui retrouvent cette augmentation de la période de latence, le temps moyen gagné in utero a été de 10 jours.

**Tableau 4.III : Efficacité de l'antibiothérapie sur la réduction de la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes**

		Nombre de femmes	Taux d'accouchements prématurés (%)	
			Antibiothérapie	Témoin non traité
McGregor (1986)	érythromycine	17	13	67 <sup>1</sup>
Newton (1989)	ampi + érythro	96	38	44
Morales (1988)	ampi + érythro	150	62	85 <sup>1</sup>
Newton (1991)	ampicilline	86	54	63
McGregor (1991)	clindamycine	103	62	62
Romero (1993)	ampi + érythro	277	53	51
<b>Total</b>		<b>729</b>	<b>53</b>	<b>60</b>

<sup>1</sup> : p<0,05 ; ampi : ampicilline ; érythro : érythromycine.

Le bénéfice de la prescription d'une antibiothérapie pour retarder l'accouchement dans la menace d'accouchement prématuré à membranes intactes doit être exploré plus avant. L'association ampicilline + métronidazole semble être la voie la plus intéressante, au moins sur un plan théorique.

Lors d'une rupture prématurée des membranes, le but de l'antibiothérapie est de traiter une infection occulte pour réduire les complications maternelles et fœtales et interrompre la chaîne des mécanismes qui aboutissent à l'expulsion du fœtus. L'antibiothérapie ne semble pas destinée à empêcher l'infection ascendante, qui se produit probablement de façon assez rare lorsque la rupture des membranes n'est pas liée à une infection préalable.

Un danger potentiel de l'utilisation des antibiotiques dans la rupture prématurée des membranes est représenté par la constitution de résistances bactériologiques. Bien qu'il y ait quelques publications sur des infections néonatales à germes résistants après antibiothérapie pour rupture prématurée des membranes, il n'est toutefois pas certain que l'utilisation des antibiotiques en soit responsable (Mc Duffie et coll., 1993).

Quelques études sur l'utilisation d'antibiotiques (clindamycine, ampicilline, cefoxitine, gentamicine) pendant le travail pour chorio-amnionite, ont montré des taux mesurables de ces molécules dans le cordon à la naissance ainsi que dans les membranes (Gilstrap, 1988). Dans les études utilisant l'amniocentèse en cas de rupture prématurée des membranes, les taux de cefuroxime atteints dans le liquide amniotique et dans le sang du cordon à la naissance sont thérapeutiques (De Leeuw, 1993).

**Tableau 4.IV : Efficacité de l'antibiothérapie sur la réduction de la chorio-amnionite, de l'endométrite et du sepsis du nouveau-né, dans les menaces d'accouchement prématuré à membranes rompues.**

	Nombre de femmes	Chorio-amnionite (Odds ratio)	Endométrite (Odds ratio)	Sepsis du nouveau-né (Odds ratio)
Dunlop (1986)	48	0,67 - 1,99	-	0,82 - 24,20
Amon (1988)	82	0,54 - 4,80	0,43 - 5,47	0,02 - 0,85
Johnston (1990)	85	0,07 - 0,60	0,15 - 0,89	0,22 - 17,90
Mc Gregor (1991)	55	0,45 - 2,90	-	-
Christmas (1992)	94	0,62 - 4,57	0,05 - 2,33	0,23 - 19,20
Mercer (1992)	220	0,42 - 1,69	0,36 - 3,17	0,45 - 2,18
Lockwood (1993)	72	-	-	0,13 - 3,00
Owen (1993)	117	0,29 - 0,82	0,11 - 1,21	0,08 - 1,35
Ernest (1994)	144	0,07 - 0,75	0,05 - 3,26	-
<b>Total</b>	<b>917</b>	<b>0,54 - 1,06</b>	<b>0,38 - 0,96</b>	<b>0,42 - 1,11</b>

**Tableau 4.V : Efficacité de l'antibiothérapie sur la prolongation de la grossesse.**

			Prolongation de grossesses (%)	
			Antibiothérapie	Témoin non traité
Amon (1988)	+ de 2 j après randomisation	ampicilline	70	44
Johnston (1990)	+ de 6 j après randomisation	mezlocilline	45	18
Christmas (1992)	+ de 6 j après admission	ampi + genta	42	15
Mercer (1992)	+ de 6 j après randomisation	érythromycine	27	18
			Prolongation de grossesses (jours)	
Lockwood (1993)	nb de j depuis rupture	piperacilline	11	6
Owen (1993)	nb de j depuis rupture	ampicilline	12	7
Ernest (1994)	nb de j depuis rupture	benzylpéni	4	3
Mc Gregor (1991)	nb de j depuis randomisation	érythromycine	8	2

j : jours ; ampi : ampicilline ; genta : gentamicine ; benzylpéni : benzylpénicilline.

Les études randomisées sur l'utilisation des antibiotiques ont montré une petite réduction dans le taux d'endométrite post-partum, mais pas de gain évident sur la chorio-amnionite clinique, ni sur le sepsis néonatal. L'absence de différences significatives entre les populations traitées et non traitées pourrait en partie résulter de la faible taille des échantillons, et de l'effet de

dilution qu'entraîne l'inclusion de toutes les femmes ayant une rupture prématurée des membranes, sans sélection de celles qui présentent une infection concomitante (tableau 4.IV).

Quoiqu'il en soit, la plupart des études ont montré une prolongation significative de la grossesse sous antibiotiques, pouvant permettre de faire bénéficier les femmes d'une corticothérapie bénéfique au prématuré (tableau 4.V).

**En conclusion**, la part de l'infection dans l'accouchement prématuré est grande, surtout quand celui-ci se fait dans le cadre d'une rupture prématurée des membranes. Le mécanisme qui relie l'infection à l'initiation de la parturition implique la cascade des cytokines et peut donc avoir, en soi, des conséquences sur le devenir néonatal.

Il est souvent très difficile de détecter avec une promptitude suffisante l'étiologie infectieuse d'un accouchement prématuré ou d'une rupture des membranes. L'état actuel des connaissances amène certaines équipes à prélever du liquide amniotique dans ce contexte, mais la pertinence des tests disponibles sur le liquide amniotique et l'invasivité du geste peuvent faire discuter l'intérêt d'une telle démarche dont le bénéfice pour la patiente et le fœtus n'a pas été prouvé.

S'il n'y a, pour l'instant, aucun argument à donner des antibiotiques à une femme qui a une menace d'accouchement prématuré à membranes intactes, sauf raison spécifique clinique, en revanche, l'expérience collective internationale légitime l'antibiothérapie systématique en cas de rupture prématurée des membranes. Toutefois, les avis sont divergents sur les posologies à administrer. La recherche des germes doit être réalisée préalablement à l'antibiothérapie, tant dans les voies génitales qu'au niveau urinaire.

Un grand domaine de recherches prospectives reste ouvert sur l'intérêt de l'antibiothérapie dans les menaces d'accouchement prématuré à membranes intactes et sur l'efficacité d'un dépistage de la vaginose au 6<sup>ème</sup> mois, dans le but de prévenir une contamination ascendante du pôle inférieur de l'œuf. Sur le plan de la formation des médecins et des sages-femmes qui suivent les grossesses, il semble intéressant d'attirer l'attention sur les conséquences des bactériuries dont le traitement approprié est susceptible de modifier le pronostic de la grossesse.

Enfin, le débat sur la pertinence du toucher vaginal pour détecter la menace d'accouchement prématuré s'amplifie encore par le fait que son innocuité sur le plan infectieux n'est pas prouvée.

## BIBLIOGRAPHIE

ALGER LS, LOVCHIK JC, HEBEL JR, BLACKMON LR, CRENSHAW MC. The association of *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*, and Group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **159** : 397-404



AMON E, LEWIS SV, SIBAI BM, VILLAR MA, ARHEART KL. Ampicillin prophylaxis in preterm premature rupture of the membranes : a prospective randomised study. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **159** : 539-543

BENNETT PR, ROSE MP, MYATT L, ELDER MG. Preterm labour : stimulation of arachidonic acid metabolism in human amnion cells by bacterial products. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156** : 649-655

BROWN CL, LUDWICZAK MH, BLANCO JD, HIRSCH CE. Cervical dilatation : accuracy of visual and digital examinations. *Obstet Gynecol* 1993, **81** : 215-216

BRUMFITT W. The effects of bacteriuria in pregnancy on maternal and fetal health. *Kidney Int* 1975, **8** : 113-119

CAMPBELL BA, NEWMAN RB, STRAMM SL. Uterine activity after premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 422-425

CAREY JC, YAFFE SJ, CATZ C. The vaginal infections and prematurity study : an overview. *Clin Obstet Gynecol* 1993, **36** : 809-820

CAROY JC, BLACKWELDER WC, NUGENT RP, MATTESON MA, RAO AV, ESCHENBACH DA et coll. Antepartum cultures for *Ureaplasma urealyticum* are not useful in predicting pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **164** : 728-733.

CARROLL SG, NICOLAIDES KH. Fetal haematological response to intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhexis. *Fetal Diag Ther* 1995, **10** : 279-285

CARROLL SG, PAPAIOANNOU S, DAVIES ET, NICOLAIDES KH. Maternal assessment in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour amniorrhexis. *Fetal Diag Ther* 1995, **10** : 290-296

CARROLL SG, PAPAIOANNOU S, NTUMAZAH IL, PHILPOTT-HOWARD J, NICOLAIDES KH. Lower genital tract swabs in the prediction of intrauterine infection in preterm prelabour rupture of the membranes. *Br J Obstet Gynaecol* 1996a, **103** : 54-59

CARROLL SG, SEBIRE NJ, NICOLAIDES KH. Preterm prelabour amniorrhexis. In : *Frontiers in fetal medicine series*. Parthenon Publishing. Londres 1996b, 170.

CASSELL GH, WAITES KB, WATSON HL, CROUSE DT, HARAWAWA R. *Ureaplasma urealyticum* intrauterine infection : Role in prematurity and disease in newborns. *Clin Microbiol Rev* 1993, **6** : 69-87

CHAMBERS S, PONS JC, RICHARD A, CHIESA M, BOUYER J, PAPIERNIK E. Vaginal infections, cervical ripening and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol* 1991, **38** : 103-108

CHRISTMAS JT, COX SM, ANDREWS W, DAX J, LEVENO KJ, GILSTRAP LC. Expectant management of preterm ruptured membranes : effects of antimicrobial therapy. *Obstet Gynecol* 1992, **80** : 759-762

- COULTRIP LL, GROSSMAN JH. Evaluation of rapid diagnostic tests in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **167** : 1231-1242
- COX SM, BOHMAN VR, SHERMAN ML, LEVENO KJ. Randomized investigation of antimicrobials for the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174** : 206-210
- DE LEEUW J, ROUMEN FJME, BOUCKAORT PXJM, CREMERS HMHG, VREE TB. Achievement of therapeutic concentrations of cefuroxime in early preterm gestations with premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1993, **81** : 255-260
- DIXON HG, BRANT HA. The significance of bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1967, **1** : 19-20
- DUNLOW SG, DUFF P. Microbiology of the lower genital tract and amniotic fluid in asymptomatic preterm patients with intact membranes and moderate to advanced degrees of cervical effacement and dilation. *Am J Perinatol* 1990, **7** : 235-238
- EGARTER C, LEITICH H, KARAS H, WIESER F, HUSSLEIN P, KAIDER A, SCHEMPER M. Antibiotic treatment in preterm premature rupture of membranes and neonatal morbidity : a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174** : 589-597
- EKWO EE, GOSSELINK CA, MOAWAD A. Previous pregnancy outcomes and subsequent risk of preterm rupture of amniotic sac membranes. *Br J Obstet Gynecol* 1993, **100** : 536-541
- ELDER HA, SANTAMARINA BAG, SMITH S, KASS EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy : the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1971, **111** : 441-457
- ERNEST JM, GIVNER LB. A prospective, randomised, placebo-controlled trial of penicillin in preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 516-521
- ESCHENBACH DA, NUGENT RP, RAO AV, COTCH MF, GIBBS RS, LIPSCOMB KA, MARTIN DH et coll. A randomised, placebo controlled trial of erythromycin for the treatment of *Ureaplasma urealyticum* to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **64** : 734-742
- FARB HF, ARNESEN M, GEISTLER P, KNOX E. C-reactive protein with premature rupture of membranes and premature labour. *Obstet Gynecol* 1983, **62** : 49-51
- GAUTHIER DW, MEYER WJ, BIENIARZ A. Correlation of amniotic fluid glucose concentration and intra-amniotic infection in patients with preterm labour or premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 1150-1161

GIBBS RS, DINSMOOR MJ, NEWTON ER, RAMAMURTHY RS. A randomised trial of intrapartum versus immediate postpartum treatment of women with intra amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1988, **72** : 823-827

GIBBS RS, ROMERO R, HILLIER SL, ESCHENBACH DA, SWEET RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 1515-1528

GILSTRAP LC, BAWDON RE, BURRIS J. Antibiotic concentration in maternal blood, cord blood, and placental membranes in chorioamnionitis. *Obstet Gynecol* 1988a, **72** : 124-125

GILSTRAP LC, LEVENO KJ, COX S, BURRIS JS, MASHBURN M, ROSENFELD CR. Intrapartum treatment of acute chorioamnionitis : impact on neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 1988b, **159** : 579-583

GORDON M, SAMUELS P, SHUBERT P, JOHNSON F, GEBAUER C, IASA J. A randomized, prospective study of adjunctive ceftizoxime in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 1546-1552

GREIG PC, ERNEST JM, TEOT L, ERIKSON M, TALLEY R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histological chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labour with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1035-1044

GUZICK DS, WINN K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1985, **65** : 11-15

HARGER JH, HSING AW, TUOMALA RE, GIBBS RS, MEAD PB, ESCHENBACH DA, KNOX GE, POLK BF. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes : A multicenter case control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 130-137

HARRISON RF, HURLEY R, de LOUVOIS J. Genital mycoplasmas and birth weight in offspring of primigravid women. *Am J Obstet Gynecol* 1979, **133** : 201-203

HAUTH JC, GOLDENBERG RL, ANDREWS WW, DUBARD MB, COPPER RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1732-1736

HAY PE, LAMONT RF, TAYLOR-ROBINSON D, MORGAN DJ, ISON C, PEARSON J. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *Br Med J* 1994, **308** : 295-298

HEDDLESTON L, MC DUFFIE RS, GIBBS RS. A rabbit model for ascending infection in pregnancy : Intervention with indomethacin and delayed ampicillin - sulbactam therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 708- 712

HEFFNER W, SHERMAN CB, SPEIZER FE, WEISS ST. Clinical and environmental predictors of preterm labour. *Obstet Gynecol* 1993, **81** : 750-757

HILLIER SL, KROHN MA, NUGENT RP, GIBBS RS. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 938-944

HILLIER SL, MANIUS J, KROHN M, KIVIAT N, HOLMES KK, ESCHENBACH DA. A case control study of chorioamniotic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity. *N Eng J Med* 1988, **319** : 972-978

HILLIER SL, WITKIN SS, KROHN MA, WATTS DH, KIVIAT NB, ESCHENBACH DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol* 1993, **81** : 941-948

HILLIER SL, NUGENT RP, ESCHENBACH DA, KROHN MA, GIBBS RS, MARTIN DH et coll. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1737-1742

ISMAIL MA, SALTI GI, BLOCK BS, MOAWAD AH. The effect of filtration of amniotic fluid on the growth of *Chlamydia trachomatis* and *Escherichia coli*. *Am J Perinatol* 1991, **8** : 50-52

JACKSON GM, EDWIN SS, VARNER MW, CASAL D, MITCHELL MD. Regulation of fetal fibronectin production in human chorion cells. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1431-1435

JESCEF MR, HILLIER SL, WIKNJOSASTRO G, SUMANPOUW H, LINNAM M, NOROJONO W, IDAJADI A, UTOMO B. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis : effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 1527-1531

JOHNSTON MM, SANCHEZ-RAMOS L, VAUGHN AJ, TODD MW, BENRUBI GL. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes : A randomised, prospective, double blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 743-747

KASS EH. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Ann Inter Med* 1962, **56** : 46-53

KATZ VL, MOOS MK, CEFALO RC, THORP JM, BOWES WA, WELLS SD. Group B streptococci : Results of a protocol of antepartum screening and intrapartum treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 521 -526

KINCAID-SMITH P, BULLEN M. Bacteriuria in pregnancy. *Lancet* 1965, **1** : 395-399

KLEBANOFF MA, REGAN JA, RAO V, NUGENT RP, BLACKWELDER WC, ESCHENBACH DA, PASTOREK JG, WILLIAMS S, GIBBS RS, CAREY JC. Outcome of the vaginal infections and prematurity study : results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 1540-1545

KRISTIANSSON P, SVARDSUDD K, VONSCHOULTZ B, WRAMSBY H. Supraphysiological serum relaxin concentration during pregnancy achieved by in-vitro-fertilization is strongly correlated to the number of growing follicles in the treatment cycle. *Hum Reprod* 1996, **11**, 2036-2040

- KURKI T, SIVONEN A, RENKONEN O, SAVIA E, YLIKORKALA O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992, **80** : 173-177
- LAMEIER LN, KATZ VL. Amnio-infusion : a review. *Obstet Gynecol Surv* 1993, **12** : 829-836
- LAMONT RF, ANTHONY F, MYATT L, BOOTH L, FURR PM, TAYLOR-ROBINSON D. Production of prostaglandin E2 by human amnion in vitro in response to addition of media conditioned by microorganisms associated with chorioamnionitis and preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **162** : 819-825
- LAYTON R. Infection of the urinary tract in pregnancy : an investigation of a new routine antenatal care. *Br J Obstet Gynecol* 1964, **71** : 927-933
- LEBLANC AL, MC GANITY WJ. The impact of bacteriuria in pregnancy. A survey of 1 300 pregnant patients. *Biol Med* 1964, **22** : 336-347
- LEWIS DF, MAJOR CA, TOWERS CV, ASRAT T, HARDING JA, GARITE TJ. Effects of digital vaginal examination on latency period in preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1992, **80** : 630-634
- LITTLE PJ. The incidence of urinary infection in 5000 pregnant women. *Lancet* 1966, **11** : 925-928
- LOCKWOOD CJ, SENYEI AE, DISCHE MR, CASAL D, SHAH KD, THUNG SN et coll. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Eng J Med* 1991, **325** : 669-674
- LOCKWOOD CJ, WEIN R, LAPINSKI R, CASAL D, BERKOWITZ G, ALVAREZ M, BERKOWITZ RL. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts delivery in an inner city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993a, **169** : 798-804
- LOCKWOOD CJ, COSTIGAN K, GHIDINI A, WEIN R, CHIEN D, BROWN BL, ALVAREZ M, CETRULO CL. Double blind, placebo controlled trial of piperacillin prophylaxis in preterm membrane rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993b, **169** : 970-976
- LOPEZ-BERNAL A, HANSELL DJ, KHONG TY, KEELING JW, TURNBULL AC. Prostaglandin E production by the fetal membranes in unexplained preterm labour associated with chorioamnionitis. *Br J Obstet Gynecol* 1989, **96** : 1133-1139
- MAJOR CA, KITZMILLER JL. Perinatal survival with expectant management of midtrimester rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 838-844
- MAXWELL GL, WATSON WJ. Preterm premature rupture of membranes : results of expectant management in patients with cervical cultures positive for group B streptococcus or *Neisseria gonorrhoeae*. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 945-949

- MC DONALD HM, O'LOUGHLIN JA, JOLLEY P, VIGNESWARAN R, MC DONALD PJ. Vaginal infection and preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1991, **98** : 427-435
- MC DONALD HM, O'LOUGHLIN JA, JOLLEY P, VIGNESWARAN R, MC DONALD PJ. Prenatal microbial risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynecol* 1992, **99** : 190-196
- MC DUFFIE RS, MC GREGOR JA, GIBBS RS. Adverse perinatal outcome and resistant enterobacteriaceae after antibiotic usage for premature rupture of the membranes and group B streptococcus carriage. *Obstet Gynecol* 1993, **82** : 487-489
- MC GREGOR JA, FRENCH JL, RELLER LB, TODD JK, MAKOWSKI EL. Adjunctive erythromycin treatment for idiopathic preterm labour: Results of a randomised, double blind, placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1986, **154** : 98-103
- MC GREGOR JA, SCHOONMAKER JM, LUNT BD, LAWELLIN DW. Antibiotic inhibition of bacterially induced fetal membrane weakening. *Obstet Gynecol* 1990, **76** : 124-127
- MC GREGOR JA, FRENCH JL, SEO K. Adjunctive clindamycin therapy for preterm labour: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991a, **165** : 867-875
- MC GREGOR JA, FRENCH JL, SEO K. Antimicrobial therapy in preterm premature rupture of membranes: results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1991b, **165** : 632-640
- MC GREGOR JA, FRENCH JL, JONES W, MILLIGAN K, MC KINNEY PJ, PATTERSON E, PARKER R. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: Results of a controlled trial of topical clindamycin cream. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 1048-1060
- MC GREGOR JA, FRENCH JL, PARKER R, DRAPER D, PATTERSON E, JONES W, THORSGARD K, MC FEE J. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 157-167
- MC KENZIE H, DONNET ML, HOWIE PW, PATEL NB, BENVIE DT. Risk of preterm delivery in pregnant women with group B streptococcal urinary infections or urinary antibodies to group B streptococcal and *E. coli* antigens. *Br J Obstet Gynecol* 1994, **101** : 107-113
- MERCER BM, MORETTI ML, PREVOST RR, SIBAI BM. Erythromycin therapy in preterm premature rupture of the membranes: A prospective, randomised trial of 220 patients. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 794-802
- MILWIDSKY A, FINCI-YEHESKEL Z, MAYER M. Direct inhibition of proteases and cervical plasminogen activator by antibiotics. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 606-612

- MINKOFF H, GRUNEBaum AN, SCHWARZ RH, FELDMAN J, CUMMINGS M, CROMBLEHOLME W et coll. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes : A prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1984, **150** : 965-972
- MITCHELL MD, EDWIN SS, LUNDIN-SCHILLER S, SILVER RM, SMOTKIN D, TRAUTMAN MS. Mechanism of interleukin-1 beta stimulation of human amnion prostaglandin biosynthesis : mediation via a novel inducible cyclooxygenase. *Placenta* 1993, **14** : 615-625
- MITTENDORF R, WILLIAMS MA, KASS EH. Prevention of preterm delivery and low birth weight associated with asymptomatic bacteriuria. *Clin Infect Dis* 1992, **14** : 27-32
- MORALES WJ, ANGEL GL, O'BRIEN WF, KNUPPEL RA, FINAZZO M. A randomised study of antibiotic therapy in idiopathic preterm labour. *Obstet Gynecol* 1988, **72** : 829-833
- MORALES WJ, TALLEY T. Premature rupture of membranes at 25 weeks : A management dilemma. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 503-507
- MORETTI M, SIBAI BM. Maternal and perinatal outcome of expectant management of premature rupture of membranes in the midtrimester. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **159** : 390-396
- MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Final report of the Medical research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Multicentre Randomised Trial of Cervical Cerclage. *Br J Obstet Gynecol* 1993, **100** : 516-523
- MUELLER-HEUBACH E, RUBINSTEIN DN, SCHWARZ SS. Histologic chorioamnionitis and preterm delivery in different patient populations. *Obstet Gynecol* 1990, **75** : 622-626
- NAZIR MA, PANKUCH GA, BOTTI JJ, APPELBAUM PC. Antibacterial activity of amniotic fluid in the early third trimester. Its association with preterm labour and delivery. *Am J Perinatol* 1987, **4** : 59-62
- NEWTON ER, CLARK M. Group B streptococcus and preterm rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1988, **71** : 198-202
- NEWTON ER, SHIELDS L, RIDGWAY LE, BERKUS MD, ELLIOT BD. Combination antibiotics and indomethacin in idiopathic preterm labour : A randomised double blind clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 1753-1759
- NORMAN K, PATTINSON RC, DE SOUZA J, DE JONG P, MOLLER G, KIRSTEN G. Ampicillin and metronidazole treatment in preterm labour : a multicentre, randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 1994, **101** : 404-408
- O'BRIEN WF, KNUPPEL RA, MORALES WJ, ANGEL JL, TORRES CT. Amniotic fluid alpha 1-antitrypsin concentration in premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **162** : 756-759

OGITA S, IMANAKA M, MATSUMOTO M, OKA T, SUGAWA T. Transcervical amnioinfusion of antibiotics : A basic study for managing premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **158** : 23-27

OWEN J, GROOME LJ, HAUTH JC. Randomised trial of prophylactic antibiotic therapy after preterm amnion rupture. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 976-981

PATRICK MJ. Influence of maternal renal infection on the fetus and infant. *Arch Dis Child* 1967, **42** : 208-213

QUINN PA, BUTANY J, TAYLOR J, HANNAH W. Chorioamnionitis : its association with pregnancy outcome and microbial infection. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156** : 379-387

RADETSKY P. Stopping premature births before it's too late. *Science* 1994, **266** : 1486-1488

ROBERTSON JG, LIVINGSTONE JRB, ISDALE MH. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1968, **75** : 59-65

ROMEM Y, ARTAL R. C-reactive protein as a predictor for chorioamnionitis in cases of premature of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984, **150** : 546-550

ROMERO R, SHAMMA F, AVILA C, JIMENEZ C, CALLAHAN R, NORES J, MAZOR M, BREKUS CA, HOBBS JC. Infection and labour. VI. Prevalence, microbiology and clinical significance of intramniotic infection in twin gestations with preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 757-761

ROMERO R, QUINTERO R, NORES J, AVILA C, MAZOR M, HANAOKA S, HAGAY Z, MERCHANT L, HOBBS JC. Amniotic fluid white blood cell count : A rapid and simple test to diagnose microbial invasion of the amniotic cavity and predict preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 821-830

ROMERO R, SALAFIA CM, ATHANASSIADIS AP, HANAOKA S, MAZOR M, SEPUIVEDA W, BRACKEN MB. The relationship between acute inflammatory lesions of the preterm placenta and amniotic fluid microbiology. *Am J Obstet Gynecol* 1992a, **166** : 1382-1388

ROMERO R, AVILA C, EDWIN SS, MITCHELL MD. Endothelin-1,2 levels are increased in the amniotic fluid of women with preterm labour and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1992b, **166** : 95-99

ROMERO R, YOON BH, MAZOR M, GOMEZ R, GONZALEZ R, DIAMOND MP, BAUMANN P et coll. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993a, **169** : 839-851



- ROMERO R, SIBAI B, CARITIS S, PAUL R, DEPP R, ROSEN M, KLEBANOFF M, SABO V et coll. Antibiotic treatment of preterm labour with intact membranes : A multicenter, randomised, double-blinded, placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993b, **169** : 764-774
- ROUSSIS P, ROSEMOND RL, GLASS C, BCEHM FH. Preterm premature rupture of membranes : Detection of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 1099-1104
- RUSH RW, ISAACS S, MC PHERSON K, JONES L, CHALMERS L, GRANT A. A randomised controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynecol* 1984, **91** : 724-730
- SEIDMAN DS, BEN-RAFAEL Z, BIDER D, RECAMI K, MASHIACH S. The role of cervical cerclage in the management of uterine anomalies. *Surg Gynecol Obstet* 1991, **173** : 384-386
- SEO K, MC GREGOR JA, FRENCH JL. Preterm birth is associated with increased risk of maternal and neonatal infection. *Obstet Gynecol* 1992, **79** : 75-80
- SILVER HM, SPERLING RS, ST CLAIR PJ, GIBBS RS. Evidence relating bacterial vaginosis to intramniotic infection. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **161** : 808-812
- SKOLL MA, MORETTI ML, SIBAI BM. The incidence of positive amniotic fluid cultures in patients in preterm labour with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **161** : 813-816
- TAYLOR J, GARITE TJ. Premature rupture of membranes before fetal viability. *Obstet Gynecol* 1984, **64** : 615-620
- THOMPSON PJ, GREENOUGH A, GAMSU HR, NICOLAIDES KH, PHILPOTT-HOWARD J. Congenital bacterial sepsis in very preterm infants. *J Med Microbiol* 1992, **36** : 1-4
- TOTH M, WITKIN SS, LEDGER W, THALER H. The role of infection in the aetiology of preterm birth. *Obstet Gynecol* 1988, **71** : 723-726
- TOWERS CV, LEWIS DF, ASRAT T, GARDNER K, PERLOW JH. The effect of colonization with group B streptococci on the latency phase of patients with preterm PROM. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1139-1143
- VINTZILEOS AM, CAMPBELL WA, NOCHIMSON DJ, WEINBAUM PJ, ESCOTO DT, MIROCHNICK MH. Qualitative amniotic fluid volume versus amniocentesis in predicting infection in preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1986, **67** : 579-583
- WALSH SW. 5 hydroxyeicososaturated tetraenoic acid, leukotriene C4 and prostaglandin F2 alpha in amniotic fluid before and during term and preterm labour. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **161** : 1352-1360

WATTS DH, KROHN MA, HILLIER SL, ESCENBACH DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labour. *Obstet Gynecol* 1992, **79** : 351 -357

WINKLER M, BAUMANN L, RUCKHABERLE KE, SCHILLER EM. Erythromycin therapy for subclinical intrauterine infection in threatened preterm delivery - a preliminary report. *J Perinatal Med* 1988, **16** : 253-254

ZLATNIK FJ, GELLHAUS TM, BENDA JA, KOONTZ FP, BURMEISTER LF. Histologic chorioamnionitis, microbial infection and prematurity. *Obstet Gynecol* 1990, **76** : 355-359



## 5

## Tabac, alcool, facteurs nutritionnels et environnementaux

L'usage du tabac, la consommation d'alcool, de caféine et l'alimentation sont des facteurs vis-à-vis desquels une intervention paraît possible pendant la grossesse. Il est donc légitime de chercher à savoir s'ils ont effectivement un impact sur le risque de grande prématurité. La littérature concernant les effets de ces facteurs sur la grande prématurité est très limitée ; des revues de synthèse récentes décrivent les facteurs de risque de prématurité (Kramer, 1987 ; Kline et coll., 1989 ; Berkowitz et Papiernik, 1993 ; Lumley, 1993) ou le rôle de la nutrition pendant la grossesse (Kristal et Rush, 1984 ; Mahomed et Hytten, 1989 ; Rush, 1989 ; Kramer, 1993 ; Luke, 1994), mais très peu d'études sont spécifiques de la grande prématurité.

### Usage du tabac pendant la grossesse

En France, en 1995, 25 % des femmes enceintes sont fumeuses et ce pourcentage est en augmentation par rapport à 1981 (Blondel et coll., 1996), comme il l'est chez les femmes jeunes de la population générale (Kaminski et Guignon, 1996). Cependant, 60 % des fumeuses fument moins de 10 cigarettes par jour, et seulement 10 % au moins 20 cigarettes. Les données de l'enquête nationale périnatale de 1995 ne montrent aucune différence du taux de grande prématurité entre fumeuses et non fumeuses, ni selon la quantité de cigarettes fumées, alors que le taux de prématurité moyenne tend à être un peu plus élevé chez les fumeuses d'au moins 20 cigarettes par jour (Kaminski, résultats non publiés). Cette quasi absence de liaison entre tabac et prématurité est la situation régulièrement observée en France depuis les années 60 (Schwartz et coll., 1972 ; Kaminski, 1995). Ce résultat est différent de celui observé en Amérique du Nord, au Royaume-Uni ou en Australie (Kramer, 1987 ; Kline et coll., 1989 ; Berkowitz et Papiernik, 1993 ; Lumley, 1993).

Deux études font même apparaître spécifiquement un lien avec la grande prématurité (Shiono et coll., 1986 ; Lumley, 1993), par contre une autre étude ne trouve pas de lien (Adams et coll., 1995). Cependant, toutes ces

études concernent des populations dans lesquelles les fumeuses sont plus nombreuses qu'en France et la quantité de cigarettes fumées plus élevée. D'ailleurs le risque de prématurité concerne essentiellement les femmes fumant plus de 20 cigarettes par jour pendant la grossesse, situation rare en France.

## **Consommation de boissons alcooliques**

Le pourcentage de femmes enceintes consommatrices régulières de boissons alcooliques est très faible : 5 % des femmes ont une consommation d'au moins 7 verres par semaine, dont 1,4 % une consommation d'au moins 14 verres (Blondel et coll., 1996). De manière générale, la consommation régulière d'alcool diminue chez les jeunes femmes (Kaminski et Guignon, 1996). Autant il apparaît clairement qu'une consommation modérée d'alcool pendant la grossesse a un effet néfaste sur la croissance in utero et sur le développement psychomoteur (Florey et coll., 1992 ; Larroque et coll., 1993a ; Larroque et coll., 1995 ; Kaminski, 1995 ; Kaminski et Larroque, 1996), autant il est peu probable que cette même consommation d'alcool ait un effet sur la prématurité (Shiono et coll., 1986 ; Kramer, 1987 ; Florey et coll., 1992 ; Berkowitz et Papiernik, 1993 ; Kaminski, 1995 ; Kaminski et Larroque, 1996). Même si la consommation d'alcool augmentait légèrement le taux de grande prématurité, le pourcentage d'enfants exposés étant très faible l'impact en santé publique serait donc très limité.

## **Consommation de caféine**

A l'inverse de la consommation d'alcool, la consommation de caféine, principalement sous forme de café, est très répandue dans la population, y compris pendant la grossesse (Larroque et coll., 1993a ; Shiono et Klebanoff, 1993). Un effet même faible de la caféine sur la prématurité pourrait de ce fait avoir un impact non négligeable en santé publique (Larroque et coll., 1993b). Dans l'état actuel des connaissances, avec un nombre limité d'études dans la littérature, le bilan global est en faveur d'une absence d'effet de la caféine sur la durée de gestation (Berkowitz et Papiernik 1993 ; Shiono et Klebanoff, 1993 ; Luke, 1994 ; Nehlig et Debry, 1994), confirmée par une étude plus récente (Pastore et Savitz, 1995).

## **Facteurs constitutionnels et apports énergétiques**

Un certain nombre d'études ont cherché à déterminer si la taille de la mère, son poids, l'index de masse corporelle (index de Quetelet), marqueurs de

l'état nutritionnel avant la grossesse, pouvaient avoir un rôle dans la prématurité. La littérature fait apparaître des résultats discordants quant à la relation éventuelle entre petite taille, considérée entre autres comme un marqueur de malnutrition dans l'enfance, et prématurité (Berkowitz et Papiernik, 1993 ; Lumley, 1993). De plus, Kramer et coll., (1992) ont observé qu'une petite taille était un facteur de risque de prématurité moyenne spontanée, mais pas de grande prématurité. La littérature est aussi contradictoire quant au rôle éventuel du poids avant la grossesse ou quant à un effet protecteur de l'obésité (Berkowitz et Papiernik, 1993). Depuis de nombreuses années, on s'est intéressé à la relation entre la prise de poids pendant la grossesse et la prématurité (Berkowitz et Papiernik, 1993), mais cette analyse présente un certain nombre de difficultés méthodologiques. En effet, la prise de poids dépend de la durée de la grossesse, ce qui a conduit à considérer une prise de poids par semaine de gestation plutôt qu'une prise de poids globale. Cette approche ne tient toutefois pas compte du rythme de prise de poids qui n'est pas le même tout au long de la grossesse. Des études récentes montrent qu'une faible prise de poids par semaine de gestation augmente le risque de prématurité spontanée, y compris pour la grande prématurité (Abrams et coll., 1989 ; Kramer et coll., 1992 ; Kramer et coll., 1995). Mais lorsqu'on soustrait de la prise de poids de la mère le poids de naissance de l'enfant, on a ainsi théoriquement un meilleur indicateur de l'état nutritionnel de la mère, il n'y a plus de lien avec la prématurité (Kramer et coll., 1992).

La malnutrition aiguë observée en période de famine influe sur la croissance intra-utérine, comme le montrent les statistiques relevées pendant les famines à Leningrad et aux Pays-Bas lors de la deuxième guerre mondiale. Les effets sur la durée de gestation sont moins nets, bien qu'un excès de prématurité ait été observé chez les femmes enceintes exposées à la famine durant le premier trimestre de la grossesse (Kline et coll., 1989). Dans le cadre d'un programme de supplémentation alimentaire au Guatemala, le taux de prématurité était d'autant plus élevé que l'apport calorique supplémentaire était faible, surtout pendant le premier trimestre de grossesse (Delgado et coll., 1982 ; Villar et coll., 1986). En revanche, un essai de supplémentation mené à New York n'a pas montré d'effet bénéfique sur la prématurité (Rush et coll., 1980). Plus récemment, une étude d'observation ne montre pas non plus de lien entre apports caloriques et prématurité (Abrams et coll., 1989). Les synthèses d'études d'observation d'apports caloriques alimentaires et d'essais de supplémentation calorique, concluaient à l'absence d'effets importants sur la prématurité (Kristal et Rush, 1984 ; Rush, 1989 ; Kramer, 1993). De plus, lorsque la supplémentation incluait une part importante d'origine protéique, elle pouvait au contraire augmenter le risque de grande prématurité (Rush et coll., 1980).

La malnutrition maternelle avant ou pendant la grossesse a souvent été évoquée comme l'un des mécanismes d'action du tabac ou comme un des

éléments pouvant expliquer l'impact des inégalités sociales vis-à-vis du risque de prématurité. Comme le soulignent Kramer et coll. (1992), l'ensemble des études montre que tel n'est pas le cas.

### **Fer et folates**

L'anémie a souvent été mise en cause comme facteur de risque de prématurité ; en réalité, cette hypothèse, que la littérature récente ne confirme pas (Berkowitz et Papiernik, 1993), repose sur un petit nombre d'études présentant de sérieux problèmes méthodologiques. Il semble toutefois que l'anémie associée à une carence en fer puisse augmenter le risque de prématurité (Scholl et coll., 1992). Si une étude isolée de supplémentation en folates montre une légère augmentation de la durée de gestation (Blot et coll., 1981), le bilan d'un petit nombre d'essais de supplémentation de routine en fer ou en folates dans les pays développés ne révèle aucun effet bénéfique sur l'issue de la grossesse, en particulier sur la prématurité ; au contraire, il semblerait que la supplémentation en fer soit associée à une augmentation de la prématurité (Mahomed et Hytten, 1989).

### **Zinc**

Des études isolées ont exploré le rôle éventuel du zinc dans la prématurité. Une étude menée chez de très jeunes femmes en milieu défavorisé montre un taux élevé de prématurité, y compris de grande prématurité, chez les femmes dont les apports alimentaires en zinc étaient inférieurs à 40 % des apports recommandés et ce, après prise en compte des apports caloriques et des facteurs de risque habituels de prématurité (Scholl et coll., 1993). Ce risque était particulièrement élevé chez les femmes ayant à la fois des apports faibles en zinc et une anémie ferriprive. Cette étude montre un lien entre apports caloriques et apports en différents nutriments, dont le zinc, et souligne le fait qu'une supplémentation en fer à doses élevées peut réduire l'absorption du zinc, ceci entraînant des difficultés méthodologiques d'interprétation. Deux essais randomisés de supplémentation en zinc ne confirment pas le résultat de Scoll et coll., mais l'un porte sur un petit échantillon (Hunt et coll. 1984) et l'autre est rendu difficilement interprétable en raison des méthodes utilisées (Cherry et coll., 1989).

### **Huiles de poisson**

Des observations faites aux îles Faroe ont suggéré l'hypothèse d'un effet positif de la consommation de poisson sur la durée de la grossesse, grâce aux acides gras polyinsaturés spécifiques que contient le poisson (Olsen, 1993). Cette hypothèse est confortée par l'observation de l'augmentation de la durée de gestation en fonction du nombre de repas hebdomadaires comprenant du poisson, jusqu'à 3 par semaine (Olsen et coll., 1993). De plus, un essai randomisé (Olsen et coll., 1992) montre une petite augmentation de la durée de la

grossesse chez les femmes supplémentées en huiles de poisson. Cependant, il n'est pas observé de diminution significative de la prématurité.

## Facteurs environnementaux

La révolution chimique des cinquante dernières années a entraîné une modification de l'environnement qui n'est pas sans conséquences sur l'organisme (Colborn, 1996). Parmi les nouveaux composés chimiques libérés dans l'environnement, certains présentent une fonction mimant celle des œstrogènes naturels (Krishnan et coll., 1993). Les tissus fœtaux sont plus sensibles à ces xéno-hormones que les tissus adultes. Deux types d'effets sont enregistrés : des changements structurels importants au niveau du tractus génital et des modifications fonctionnelles apparaissant après la puberté (Colborn et coll., 1993). Par ailleurs, étant donné le rôle joué par les hormones stéroïdes dans la régulation du maintien de la grossesse, le problème de l'impact de ces xéno-œstrogènes sur l'incidence des accouchements (très) prématurés se pose. Des études comparatives devraient être menées, en France, par exemple entre les populations particulièrement exposées des régions d'agriculture intensive et des populations témoins, après la définition de marqueurs fiables d'exposition aux xéno-œstrogènes et autres agents polluants (Sonnenschein et coll., 1995). Ces études nécessitent la mise au point préalable de tests permettant de rechercher dans chaque produit chimique une activité œstrogénique que leur structure chimique ne peut pas toujours prédire (Soto et coll., 1995).

**En conclusion**, dans l'état actuel des connaissances, les facteurs nutritionnels et environnementaux offrent peu de possibilités pour la prévention de la grande prématurité. L'usage du tabac n'apparaît pas comme facteur de risque de grande prématurité. Ce risque pourrait être légèrement augmenté chez les grandes fumeuses, qui restent toutefois peu nombreuses pendant la grossesse. La consommation de boissons alcooliques n'a pas d'effet établi sur la prématurité, et peu de femmes sont fortes consommatrices d'alcool pendant la grossesse. Les consommatrices de café pendant la grossesse étant nombreuses, même une faible augmentation du risque pourrait avoir un impact important mais le risque de la consommation de caféine sur l'issue de la grossesse n'a pas été clairement établi et justifie que des travaux complémentaires soient réalisés. Il ne semble pas non plus qu'en France, comme dans la plupart des pays développés, la prévention de la grande prématurité puisse s'appuyer sur des facteurs nutritionnels. Les études étiologiques ne font pas apparaître de lien entre la prématurité et les indicateurs globaux de nutrition, les apports énergétiques, les marqueurs de carences éventuelles en vitamines ou minéraux. Seules des données récentes semblent montrer des effets bénéfiques de la consommation de poisson ou d'huile de poisson sur la durée de gestation, l'efficacité à réduire la prématurité demeurant à démontrer.



**BIBLIOGRAPHIE**

ABRAMS B, NEWMAN V, KEY T, PARKER J. Maternal weight gain and preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1989, **74** : 577-583

ADAMS MM, SARNO AP, HARLASS FE, RAWLINGS JS, READ JA. Risk factors for preterm delivery in a healthy cohort. *Epidemiology* 1995, **6** : 525-532

BERKOWITZ GS, PAPIERNIK E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993, **15** : 414-443

BLONDEL B, DU MAZAUBRUN C, BRÉART G. Enquête Nationale Périnatale 1995. *Rapport de fin d'étude*. Paris, 1996

BLOT I, PAPIERNIK E, KALTWASSER JP, WERNER E, TCHERNIA C. Influence of routine administration of folic acid and iron during pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1981, **12** : 294-304

CHERRY FF, SANDSTEAD HH, ROJAS P, JOHNSON LK, BATSON HK, WANG XB. Adolescent pregnancy : associations with body weight, zinc nutriture and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr* 1989, **50** : 945-954

COLBORN T. The wildlife/human connection : modernizing risk decisions. *Environ Health Perspect* 1994, **102** : 55-59

COLBORN T. Pesticides - How research has succeeded and failed to translate science into policy : endocrinological effects on wildlife. *Environ Health Perspect* 1995a, **103** : 81-85

COLBORN T. Environmental estrogens : health implications for humans and wildlife. *Environ Health Perspect* 1995b, **103** : 135-136

COLBORN T, VON SAAL FS, SOTO AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. *Environ Health Perspect* 1993, **101** : 378-384

COLBORN T, DUMANOSKI D, PETERSON MYERS J. Our stolen future. 1996, Dutton.

DELGADO H, MARTORELL R, BRINEMAN E, KLEIN RE. Nutrition and length of gestation. *Nutr Res* 1982, **2** : 117-126

FLOREY C, TAYLOR D, BOLUMAR F, KAMINSKI M, OLSEN J eds. EUROMAC - A European Concerted Action : Maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. *Int J Epidemiol* 1992, **21** : S79-S81

HUNT IF, MURPHY NJ, CLEAVER AE, FAROJI B, SWENDSEID ME, COULSON AH et coll. Zinc supplementation during pregnancy : effects on selected blood constituents and on progress and outcome of pregnancy in low income women of Mexican descent. *Am J Clin Nutr* 1984, **40** : 508-521

KAMINSKI M. Tabac, alcool, et grossesse. In : Obstétrique. Papiernik E, Cabrol D, Pons JC eds. *Flammarion, Médecine-Sciences*, Paris, 1995, 1019-1027

- KAMINSKI M, LARROQUE B. Alcohol use during pregnancy and its effects on developmental outcome. In : Alcohol, Pregnancy, and the Developing Child. Spohr HL, Steinhausen HC eds. Cambridge University Press, Cambridge, 1996, 41-60
- KAMINSKI M, GUIGNON N. Consommation de tabac, d'alcool, de drogues illicites et de médicaments psychotropes. Des comportements contrastés, une évolution contrastée. In : La Santé des Femmes. Saurel-Cubizolles MJ, Blondel B eds. Flammarion Medecine-Sciences, Paris, 1996, 350-369
- KLINE J, STEIN Z, SUSSER M. Conception to birth : epidemiology of prenatal development. Oxford University Press, New York, 1989
- KRAMER MS. Determinants of low birth weight : methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 1987, **65** : 663-737
- KRAMER MS, MC LEAN FH, EASON EL, USHER RH. Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol* 1992, **136** : 574-583
- KRAMER MS. Effects on energy and protein intakes on pregnancy outcome : an overview of the research evidence from controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr* 1993, **58** : 627-635
- KRAMER MS, COATES AL, MICHAUD MC, DAGENAIS S, HAMILTON EF, PAPAGEORGIOU A. Maternal anthropometry and idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol* 1995, **86** : 744-748
- KRISHNAN A, STHATIS P, PERMUTH SF, TOKES L, FELDMAN D. Bisphenol-A : an estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving. *Endocrinology* 1993, **132** : 2279-2286
- KRISTAL AR, RUSH D. Maternal nutrition and duration of gestation : a review. *Clin Obstet Gynecol* 1984, **27** : 553-561
- LARROQUE B, KAMINSKI M, LELONG N, SUBTIL D, DEHAENE P. Effects on birth weight of alcohol and caffeine consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1993a, **137** : 941-950
- LARROQUE B, KAMINSKI M, LELONG N, SUBTIL D, DEHAENE P. Reply to Invited Commentary : caffeine and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 1993b, **137** : 956-957
- LARROQUE B, KAMINSKI M, DEHAENE P, SUBTIL D, DELFOSSE MJ, QUERLEU D. Prenatal alcohol exposure and psychomotor development at preschool age. *Am J Publ Health* 1995, **85** : 1654-1661
- LUKE B. Nutrition during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1994, **6** : 402-407
- LUMLEY J. The epidemiology of preterm birth. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1993, **7** : 477-498
- MAHOMED K, HYTTEN F. Iron and folate supplementation in pregnancy. In : Effective care in pregnancy and childbirth. Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC eds. Oxford University Press, Oxford, 1989, 301-317

- MAINOUS AG, HUESTON WJ. The effect of smoking cessation during pregnancy on preterm delivery and low birth weight. *J Fam Pract* 1994, **38** : 262-266
- MC DONALD AD, ARMSTRONG BG, SLOAN M. Cigarette, alcohol, and coffee : consumption and prematurity. *Am J Public Health* 1992, **82** : 87-90
- NEHLIG A, DEBRY G. Effets du café et de la caféine sur la fertilité, la reproduction, la lactation et le développement. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1994, **23** : 241-256
- OLSEN SF, SORENSEN JD, SECHER NJ, HEDEGAARD M, HENRIKSEN TB, HANSEN HS, GRANT A. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992, **339** : 1003-1007
- OLSEN SF. Consumption of marine n-3 fatty acids during pregnancy as a possible determinant of birth weight. *Epidemiol Rev* 1993, **15** : 399-413
- OLSEN SF, GRANDJEAN P, WEIHE P, VIDERO T. Frequency of seafood intake in pregnancy as a determinant of birth weight : evidence for a dose dependent relationship. *J Epidemiol Community Health* 1993, **47** : 436-440
- PASTORE LM, SAVITZ DA. Case control study of caffeinated beverages and preterm delivery. *Am J Epidemiol* 1995, **141** : 61-69
- RUSH D, STEIN Z, SUSSER M. A randomized controlled trial of prenatal nutritional supplementation in New York City. *Pediatrics* 1980, **65** : 683-697
- RUSH D. Effects of changes in protein and caloric intake during pregnancy on the growth of the human fetus. In : *Effective care in pregnancy and childbirth*. Chalmers I, Enkin M, Keirse MJNC eds. Oxford University Press, Oxford, 1989, 255-280
- SCHOLL TO, HEDIGER ML, FISCHER RL, SHEARER JW. Anemia vs iron deficiency : increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1992, **55** : 985-988
- SCHOLL TO, HEDIGER ML, SCHALL JI, FISCHER RL, KHOO CS. Low zinc intake during pregnancy : its association with preterm and very preterm delivery. *Am J Epidemiol* 1993, **137** : 1115-1124
- SCHWARTZ D, GOUJARD J, KAMINSKI M, RUMEAU-ROUQUETTE C. Smoking and pregnancy. Results of a prospective study of 6989 women. *Rev Eur Etudes Clin et Biol* 1972, **17** : 867-879
- SHIONO PH, KLEBANOFF MA, ROADS GG. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *J Am Med Assoc* 1986, **255** : 82-84
- SHIONO PH, KLEBANOFF MA. Invited commentary : caffeine and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 1993, **137** : 951-954
- SONNENSCHN C, SOTO AM, FERNANDEZ MF, OLEA N et coll. Development of a marker of estrogenic exposure in human serum. *Clin Chem* 1995, **41** : 1888-1895

SOTO AM, SONNENSCHNEIN C, CHUNG KL, FERNANDEZ MF et coll. The E-Screen assay as a tool to identify estrogens : an update on estrogenic environmental pollutants. *Environ Health Perspec* 1995, **103** : 113-122

VERKERK PH, van NOORD-ZAADSTRA BM, FLOREY C, de JONGE GA, VERLOOVE-VANHORICK SP. The effect of moderate maternal alcohol consumption on birth weight and gestational age in a low risk population. *Early Hum Dev* 1993, **32** : 121-129

VILLAR J, KHOURY MJ, FINUCANE FF, DELGADO HL. Differences in the epidemiology of prematurity and intrauterine growth retardation. *Early Hum Dev* 1986, **14** : 307-320

XU X, DING H, WANG X. Acute effects of total suspended particles and sulfur dioxides on preterm delivery : a community-based cohort study. *Arch Environ Health* 1995, **50** : 407-415



## 6

## Facteurs socio-démographiques et psychologiques

On connaît depuis longtemps le rôle de certains facteurs sociaux dans la prématurité (Papiernik, 1969). Des travaux menés en France (Pinard, 1895 ; Rumeau-Rouquette et coll., 1978 ; Papiernik et coll., 1985), en Europe (Debré et coll., 1934 ; Butler et Alberman, 1969 ; Rantakallio, 1969) et aux Etats-Unis (Garn et coll., 1977) ont clairement démontré que la prématurité était plus fréquente dans les classes défavorisées ; elle était également significativement corrélée au niveau d'études de la mère (Butler et Alberman, 1969, Chamberlain et coll., 1975, Garn et coll., 1977). Le mérite des travaux français est d'avoir démontré que certaines composantes sociales du risque pouvaient être accessibles à la prévention (Papiernik, 1969). Ainsi, les travaux menés en France sur les relations entre les conditions de travail et la prématurité ont permis de montrer le rôle important de facteur de risque que tenait la pénibilité du travail (Mamelle et coll., 1981 ; Saurel-Cubizolles et coll., 1982).

D'autres facteurs socio-démographiques offrent peu de possibilités de prévention pendant la grossesse : un âge jeune ou élevé, une parité élevée, le fait de vivre seule, de ne pas exercer d'activité professionnelle, des antécédents obstétricaux pathologiques, des antécédents d'avortement spontané ou d'interruption volontaire de grossesse répétés... Ils permettent néanmoins d'identifier des femmes à suivre particulièrement pour lesquelles des mesures peuvent être adaptées.

### Sources d'information

La littérature sur les facteurs de risque de prématurité est étendue et a fait l'objet de plusieurs revues critiques très complètes (Kramer, 1987 ; Kline et coll., 1989, Lumley, 1993 ; Berkowitz et Papiernik, 1993). En revanche, peu d'études ont porté spécifiquement sur les facteurs de risque de grande prématurité. On peut toutefois raisonnablement considérer que les facteurs de risque de prématurité moyenne ont également un impact sur la grande prématurité (Kramer et coll., 1992), sans que l'on puisse pour autant quantifier cet impact.

De plus, les facteurs de risque peuvent avoir un impact différent selon les populations et donc varier selon les pays et les périodes étudiées (Berkowitz et Papiernik, 1993). Les données françaises les plus récentes sont extraites de l'enquête nationale périnatale de 1995 (Blondel et coll., 1996) : il s'agit de résultats préliminaires, obtenus sur un petit échantillon de grands prématurés, et ces chiffres doivent donc être interprétés avec prudence.

Parmi les naissances très prématurées, environ la moitié sont dues à des extractions précoces sur décision médicale ; dans la prématurité moyenne, la part des naissances provoquées est également d'environ 50 % (Blondel et coll., 1996). La question peut donc se poser de s'intéresser plus particulièrement aux facteurs de risque de prématurité spontanée pour mieux comprendre leurs mécanismes d'action (Kramer et coll., 1992 ; Adams et coll., 1995 ; Kramer et coll., 1995 ; Kristensen et coll., 1995 ; Olsen et coll., 1995). Une approche par l'étude de la seule prématurité spontanée ne permet pas d'estimer l'impact global d'un facteur sur la prématurité. De plus, il n'est pas sûr que la séparation en naissances prématurées « spontanées » ou « décidées » soit justifiée par des mécanismes sous-jacents totalement différents (Klebanoff et Shiono, 1995). C'est pourquoi ce chapitre portera sur les facteurs de risque de prématurité sans distinguer, sauf exception, entre prématurité spontanée et prématurité décidée.

## Age et parité

La tendance dans beaucoup de pays est à une diminution du nombre des naissances chez les femmes très jeunes et une augmentation chez les femmes plus âgées, avec une augmentation de l'âge au premier enfant. En France, en 1981, 6 % des femmes qui accouchaient avaient moins de 20 ans, elles n'étaient que 2,4 % en 1995 ; le pourcentage de femmes accouchant à l'âge de 35-39 ans est passé de 5 à 10 %, celui des femmes accouchant à l'âge de 40 ans et plus de 1 % à 2,3 % (Blondel et coll., 1996). Ceci explique qu'une bonne part de la littérature récente se soit centrée sur les femmes les plus âgées (Bréart et coll., 1987 ; Cnattingius et coll., 1992 ; Aldous et coll., 1993).

Les résultats présentés dans la littérature sont relativement disparates quant à l'influence de l'âge maternel sur l'incidence de la grande prématurité. Pour certains auteurs, l'âge auquel apparaît l'excès de prématurité se situe à 30 ans (Aldous et coll., 1993), 35 ans (Cnattingius et coll., 1992 ; Hemminki et Gissler, 1996) ou, plus tard, vers 40 ans (Verkerk et coll., 1994). Pour d'autres, il n'existe pas de différence d'incidence de la grande prématurité avec l'âge maternel (Berkowitz et coll., 1990). En France, dans les années 80, le risque de prématurité demeurait très élevé chez les femmes de moins de 20 ans (Blondel et coll., 1987). En revanche, un âge élevé n'apparaissait plus comme facteur de risque de prématurité alors qu'il l'était auparavant (Bréart et coll., 1987), tandis qu'il le demeurait en Finlande (Olsen et coll., 1995).

Néanmoins, la grande majorité des études montre un excès de prématurité chez les femmes de moins de 20 ans et chez les femmes de plus de 35 ou 40 ans (Kline et coll., 1989 ; Berkowitz et Papiernik, 1993). En France, les taux de grande prématurité sont de 1,6 % avant 25 ans et de 1,7 % à partir de 40 ans, avec un taux moyen de 1,1 % dans l'intervalle 25-39 ans. Ces données ne font donc pas apparaître de risque particulier de grande prématurité chez les femmes de 35 à 39 ans, mais un risque plus élevé à partir de 40 ans, comme avant 25 ans (tableau 6.I).

**Tableau 6.I : Incidence de la grande prématurité selon l'âge maternel, la parité et les antécédents obstétricaux (résultats préliminaires de l'Enquête Nationale Périnatale, 1995).**

	Répartition des femmes (%)	Taux de naissances avant 33 semaines (%)
<b>Age maternel (années)</b>		
≤ 24	21	1,6
25-34	66	1,0
35-39	10	0,8
≥ 40	2	1,7
<b>Nombre d'enfants antérieurs</b>		
0	41	1,0
1	35	0,9
2	15	1,0
≥ 3	9	2,1
<b>Antécédents obstétricaux pathologiques<sup>1</sup></b>		
Non	94	0,9
Oui	6	4,3

<sup>1</sup> : mort périnatale, accouchement avant 37 semaines ou hypotrophie.

Des données équivalentes ont été mises en évidence en Suède chez les primipares (Cnattingius et coll., 1992) : les odds ratios de grande prématurité (< 33 semaines) augmentaient avec l'âge des mères : 1,2 (1,0-1,4) de 30 à 34 ans, 1,7 (1,4-2,1) de 35 à 39 ans et 1,9 (1,2-2,9) à partir de 40 ans. De même, Algert et coll. (1993) ont montré, en Nouvelle Zélande, une augmentation du risque de grande prématurité avant 20 ans (OR = 1,56, IC 95 % = 1,25-1,95) et après 35 ans (OR = 1,39, IC 95 % = 1,15-1,67). Les résultats un peu plus défavorables en termes de grande prématurité chez les femmes les plus âgées pourraient en partie être associés aux problèmes de stérilité ou d'hypofertilité rencontrés par certaines de ces femmes.

Il est classiquement établi que les primipares ont un risque un peu plus élevé de prématurité que les multipares, le rôle des parités élevées étant plus discuté



(Berkowitz et Papiernik, 1993). Les données françaises de 1995 (tableau 6.I) sont similaires aux résultats de l'étude de Kramer et coll. (1992) : elles montrent surtout un taux plus élevé de grande prématurité chez les femmes de parité 3 ou plus, mais pas de différence entre primipares et multipares. En revanche, l'analyse des données australiennes (Lumley, 1993) fait clairement apparaître un risque plus élevé chez les primipares par rapport aux secondipares, à tous les âges, sauf chez les moins de 20 ans, ainsi qu'un risque élevé chez les femmes jeunes de parité élevée. La parité, puisqu'elle résulte en partie de l'issue favorable ou non des grossesses antérieures, demeure un facteur difficile à interpréter (Kline et coll., 1989).

## Antécédents obstétricaux

Les femmes ayant eu des antécédents obstétricaux pathologiques (mort périnatale, hypotrophie, prématurité) présentent un risque élevé de prématurité aux grossesses suivantes, avec des odds ratios de 3 à 6 (Berkowitz et Papiernik, 1993 ; Lumley, 1993 ; Olsen et coll., 1995). Cet excès de risque existe également de manière très nette pour la grande prématurité. En France, en 1995, le pourcentage de grands prématurés était de plus de 4 % en cas d'antécédent pathologique (tableau 6.I), résultat similaire à celui de l'étude de Kramer et coll. (1992) pour la prématurité spontanée. Il a par ailleurs été montré que les antécédents de prématurité étaient plus prédictifs de la survenue d'une naissance prématurée que les antécédents d'enfants de petit poids, et que le risque de prématurité augmentait avec le nombre de prématurés antérieurs (Bakkeiteig et coll., 1979). Un antécédent de prématurité augmenterait davantage le risque de grande prématurité que le risque de prématurité moyenne (Adams et coll., 1995). Parallèlement, un antécédent de grande prématurité augmente davantage le risque de prématurité à la grossesse suivante qu'un antécédent de prématurité moyenne (Kristensen et coll., 1995). Le risque de répétition d'une naissance prématurée est le même, que la première naissance prématurée ait été spontanée ou décidée ; en revanche, les femmes avec une première naissance prématurée spontanée tendent à avoir plus souvent une deuxième naissance prématurée spontanée (Kristensen et coll., 1995).

Les liens de la prématurité avec les antécédents d'avortement spontané sont moins nets. Il semble toutefois que le risque d'accouchement prématuré soit augmenté, en particulier chez les femmes qui ont eu plusieurs avortements spontanés ou des avortements spontanés tardifs : ceci est compréhensible dans la mesure où il doit exister un continuum entre avortements tardifs et accouchements très prématurés (Berkowitz et Papiernik, 1993). Les données australiennes concernant les femmes primipares (Lumley, 1993) montrent une augmentation du risque de grande prématurité avec le nombre d'avortements spontanés, de 1 % chez les femmes sans antécédent d'avortement spontané, à 2,3 % chez celles qui en ont deux, et 3,4 % chez celles qui en ont au moins trois.

Les antécédents d'interruption volontaire de grossesse isolée n'augmentent pas le risque de naissance prématurée ultérieure, mais la littérature limitée concernant les conséquences d'interruptions volontaires de grossesse répétées est plus contradictoire (Berkowitz et Papiernik, 1993 ; Buekens et Kaminski, 1996). Pour la grande prématurité, chez les primipares, les données australiennes montrent avec le nombre d'interruption volontaire de grossesse une relation identique à celle observée avec les avortements spontanés (Lumley, 1993).

## Facteurs familiaux

Plusieurs études ont exploré l'existence d'un lien, entre la prématurité ou le petit poids de naissance, entre deux générations. Leurs résultats sont contradictoires (Berkowitz et Papiernik, 1993), mais une étude récente, de taille suffisante pour explorer la grande prématurité (Sanderson et coll., 1995) montre un risque plus élevé de grande prématurité chez les femmes qui avaient elles-mêmes un faible poids de naissance. Une autre étude (Johnstone et Inglis, 1974) a comparé la prématurité des enfants des sœurs et belles-sœurs de femmes qui avaient donné naissance à des enfants de petit poids soit prématurés, soit hypotrophiques ; elle a montré qu'il y avait eu davantage de prématurés chez les enfants des sœurs des femmes qui avaient un enfant de petit poids prématuré que chez les sœurs de celles qui avaient eu un enfant hypotrophique, et qu'il n'y avait aucune différence chez les belles-sœurs. Si ces données suggèrent un effet familial sur la durée de la grossesse, elles sont compatibles aussi bien avec l'effet de facteurs génétiques que de facteurs environnementaux.

## Facteurs sociaux

Le fait d'être non mariée a longtemps été considéré comme facteur de risque de prématurité (Berkowitz et Papiernik, 1993). Cependant, les modifications de comportement et la généralisation de la cohabitation de couples non mariés légalement ont changé la signification de ce facteur. En France, en 1981, le taux de prématurité chez les femmes non mariées qui vivaient en couple était intermédiaire entre celui des femmes non mariées et celui des femmes mariées (Blondel et Zuber, 1988). Depuis 1981, parmi les femmes qui accouchent, le pourcentage de femmes mariées est passé de 88 % à 62 % (Blondel et coll., 1996), au profit des femmes non mariées vivant en couple. Le tableau 6.II montre que l'excès de risque de grande prématurité est limité aux femmes qui vivent seules. Un résultat similaire a été observé en Finlande (Manderbacka et coll., 1992). La situation est la même en Australie pour les femmes de moins de 25 ans ; au-delà de 25 ans, une différence apparaît selon que les femmes vivant en couple sont mariées ou non, en défaveur de ces dernières (Lumley, 1993).

**Tableau 6.II : Incidence de la grande prématurité selon la situation maritale, le niveau d'études et l'activité professionnelle pendant la grossesse (résultats préliminaires de l'Enquête Nationale Périnatale, 1995).**

	Répartition des femmes (%)	Taux de naissances avant 33 semaines (%)
<u>Situation de la femme</u>		
Mariée	62	1,0
Non mariée, en couple	32	1,1
Vit seule	7	1,8
<u>Niveau d'études</u>		
≤ 3 <sup>ème</sup> , enseignement général	18	1,6
≤ 3 <sup>ème</sup> , enseignement technique	29	1,0
2 <sup>nde</sup> -terminale	20	0,6
> baccalauréat	33	0,9
<u>Activité professionnelle pendant la grossesse</u>		
Non	40	1,3
Oui	60	0,8

Il existe des inégalités sociales de prématurité quel que soit l'indicateur retenu pour mesurer le niveau social (Berkowitz et Papiernik, 1993). Ces inégalités sociales continuent à exister dans les années récentes, y compris dans les pays à niveau de vie élevé, où la protection sociale est bonne et l'accès aux soins facile, comme les Pays-Bas (Verkerk et coll., 1994) ou la Suède (Olsen et coll., 1995). Ces inégalités sont observées avec les différents indicateurs sociaux que sont la catégorie socioprofessionnelle du conjoint, le niveau d'études de la mère, le type de logement, le revenu du foyer (Peacock et coll., 1995). Cependant, c'est avec le niveau d'études de la mère, qui permet de classer toutes les femmes, y compris celles qui n'ont pas de conjoint, que les résultats les plus stables sont obtenus pour la prématurité (Olsen et coll., 1995) et la grande prématurité spontanée (Kramer et coll., 1992). En France, on observe aussi en 1995 que la grande prématurité est plus élevée chez les femmes qui n'ont pas dépassé la classe de 3<sup>ème</sup> de l'enseignement général (tableau 6.II).

## Activité professionnelle et conditions de travail

La France est l'un des premiers pays à s'être préoccupé des conséquences éventuelles de l'activité professionnelle et des conditions de travail sur le déroulement et l'issue de la grossesse (Sarel-Cubizolles et Kaminski, 1986).

80 Les études françaises des vingt-cinq dernières années ont toujours observé que

les femmes qui exerçaient une activité professionnelle pendant la grossesse avaient un risque de prématurité plus faible que celles qui n'avaient pas d'activité professionnelle, et ce même après la prise en compte des caractéristiques socio-démographiques associées à l'exercice d'une activité professionnelle (Mamelle et coll., 1981 ; Saurel-Cubizolles et coll., 1982 ; Mamelle et coll., 1984 ; Saurel-Cubizolles et Gestin, 1991). Les femmes sont de plus en plus nombreuses à exercer une activité professionnelle pendant la grossesse : 55 % en 1981, 60 % en 1995 (Blondel et coll., 1996). Cependant, on retrouve en 1995 la même situation plus favorable des femmes qui exercent une profession, y compris pour la grande prématurité (tableau 6.II). De nombreux éléments sociaux, économiques et culturels peuvent intervenir pour expliquer cette différence (Saurel-Cubizolles et Kaminski, 1986). L'augmentation du chômage a conduit à s'intéresser à la situation particulière des femmes au chômage pendant la grossesse. Leur taux de prématurité est intermédiaire entre celui des femmes en activité professionnelle et celui des femmes au foyer (Saurel-Cubizolles et Gestin, 1991). De manière générale, la littérature montre qu'avec l'exercice d'une activité professionnelle, soit il y a diminution du risque de prématurité, soit il n'y a pas de différence (Berkowitz et Papiernik 1993 ; Henriksen et coll., 1994).

Cette situation globalement favorable ne doit pas faire oublier que certaines professions et conditions de travail présentent un risque réel de prématurité. Les professions les plus exposées sont les ouvrières, les personnels de service, les employées de commerce et les personnels hospitaliers. Les conditions de travail le plus régulièrement mises en cause comme facteurs de risque de prématurité concernent la charge physique de travail (travail debout, port de charges, travail sur machine industrielle, positions pénibles...) ainsi qu'une durée de travail très élevée. Le cumul de ces conditions de travail augmente le risque de prématurité (Mamelle et coll., 1984 ; Saurel-Cubizolles et coll., 1982, 1985, 1991 ; Saurel-Cubizolles et Kaminski 1987 ; Mamelle et Munoz, 1987 ; McDonald et coll., 1988 ; Simpson, 1993 ; Henriksen et coll., 1995). Un certain nombre d'études, en particulier des études réalisées dans les pays scandinaves, n'ont pas mis en évidence de rôle néfaste de ces mêmes conditions de travail pour la prématurité, le contexte social pouvant être une explication à ces différences de résultat (Berkowitz et Papiernik, 1993).

En France, au cours des années récentes, le rôle de facteur de risque de ces conditions de travail a diminué également. Cette tendance a été observée parallèlement à une diminution du nombre de semaines de travail effectif pendant la grossesse, à l'augmentation du nombre et de la durée des arrêts de travail pendant la grossesse, à la création et à l'application du congé pour grossesse pathologique, et à des aménagements du travail prévus par voie réglementaire ou conventionnelle. Malgré ces aménagements, les inégalités en termes de risque de prématurité selon la profession exercée demeurent : le taux de prématurité est doublé chez les femmes exerçant une profession non ou peu qualifiée par rapport aux femmes exerçant une profession qualifiée

(8 % contre 4 %) (Saurel-Cubizolles et Kaminski, 1987 ; Saurel-Cubizolles et coll., 1991). L'augmentation des congés et les aménagements de travail ont davantage bénéficié aux femmes exerçant une profession « qualifiée » qu'aux femmes exerçant une profession « peu qualifiée », qui sont pourtant les plus exposées (tableau 6.III). Après ajustement sur les facteurs sociodémographiques, leur risque de prématurité est en effet plus de deux fois plus élevé (Saurel-Cubizolles et coll., 1991). Une enquête menée en entreprise suggérait qu'une augmentation de la durée du congé prénatal, répartie au cours de la grossesse, pourrait jouer un rôle dans la prévention de la prématurité chez les femmes ayant des conditions de travail fatiguantes (Mamelle et coll., 1986 ; Mamelle et coll., 1989a). Un arrêté de la Sécurité Sociale prévoit la possibilité d'un congé prénatal allongé pour les femmes « dont le métier comporte des travaux pénibles entraînant dans chaque cas, avec leur état, une incompatibilité constatée ». Dans une zone où cet arrêté était appliqué, il a été montré que, contrairement aux aménagements évoqués plus haut, il bénéficiait effectivement aux femmes les plus exposées (Saurel-Cubizolles, 1993).

**Tableau 6.III : Aménagement du travail et congés pendant la grossesse, selon le degré de qualification de la profession – enquête dans quatre maternités en 1987-1988 (Saurel-Cubizolles et coll., 1991 ; Saurel-Cubizolles et Romito, 1992).**

	Femmes concernées (%)	
	Peu qualifiées <sup>1</sup>	Qualifiées <sup>1</sup>
Perte d'emploi pendant la grossesse <sup>2</sup>	13	4
Diminution de ressources liée à la grossesse	64	31
Réduction quotidienne de la durée de travail	21	50
Changement de poste	13	7
Possibilité de s'asseoir plus souvent <sup>3</sup>	58	64
Réduction du port de charges <sup>4</sup>	64	70
Arrêt maladie	65	68
Congé pour grossesse pathologique	59	73

<sup>1</sup> : Professions « peu qualifiées » : employées du commerce, personnel de service, ouvrières.

Professions « peu qualifiées » : cadres et professions intellectuelles supérieures, professions intermédiaires, employées de la fonction publique, employées administratives d'entreprise.

<sup>2</sup> : Licenciement ou non renouvellement d'un contrat à durée déterminée.

<sup>3</sup> : Chez les femmes travaillant souvent ou toujours debout avant leur grossesse.

<sup>4</sup> : Chez les femmes portant souvent ou toujours des charges lourdes avant leur grossesse.

Le rôle du surmenage intellectuel, du travail posté et de l'exposition à des toxiques est moins clair (Berkowitz et Papiernik, 1993 ; Gold et Tomich, 1994).

## Facteurs psychologiques

Le stress lié aux événements de vie, l'isolement ou l'insuffisance du support social ont été évoqués comme pouvant jouer un rôle dans la prématurité. Ainsi, un certain nombre de travaux épidémiologiques confortent les études cliniques et apportent sinon la preuve mais du moins un faisceau d'éléments en faveur de l'existence de composantes psychologiques dans l'étiologie de la prématurité (Berkowitz et Kasl, 1983 ; Mamelle et coll., 1996). La littérature reste limitée sur le sujet, et parfois contradictoire.

Les rôles du stress et du support social dans la prématurité ont fait l'objet d'un certain nombre de recherches et de synthèses récentes (Orr et Miller, 1995 ; Paarlberg et coll., 1995 ; Cooper et coll., 1996 ; Hoffman et Hatch, 1996). La terminologie concernant le stress peut prêter à confusion ; il faut distinguer les « facteurs de stress », c'est-à-dire les événements objectifs auxquels sont exposés les individus, du « stress », qui dépend de la manière dont ces événements sont perçus, et de « l'état émotionnel » (par exemple anxiété ou dépression) qui en résulte. Parmi les facteurs de stress, on peut distinguer les situations aiguës, comme les événements de vie récents, des situations chroniques, comme les difficultés sociales ou familiales chroniques. Les facteurs de stress pourraient intervenir dans la prématurité par différents mécanismes directs, comme des modifications hormonales, ou indirects, comme une augmentation de la susceptibilité aux infections ou des comportements pouvant présenter un risque de prématurité (Hoffman et Hatch, 1996). Le stress est souvent évoqué comme mécanisme explicatif des différences sociales de prématurité ; en effet, les femmes des milieux sociaux défavorisés sont davantage exposées à des facteurs de stress aigus ou chroniques et à la dépression (Hoffman et Hatch, 1996). Cependant, ce mécanisme n'est pas démontré. Le support social pourrait réduire les effets néfastes des facteurs de stress, en modifiant la manière dont ils sont perçus ou en ayant un effet positif sur l'état émotionnel, et pourrait donc avoir un effet bénéfique vis-à-vis de la prématurité.

L'interprétation de la littérature est limitée par des problèmes méthodologiques fréquents : petits échantillons, enquêtes rétrospectives potentiellement sujettes à des biais, non prise en considération des facteurs de confusion (Paarlberg et coll., 1995 ; Hoffman et Hatch, 1996). Les résultats obtenus suggèrent toutefois que les événements de vie pendant la grossesse n'augmentent pas le risque de prématurité (Hoffman et Hatch, 1996), sauf lorsqu'ils ont été perçus comme très stressants par les femmes (Hedegaard et coll., 1996 ; Cooper et coll., 1996) ; il semble également que la dépression et les symptômes dépressifs soient associés à une augmentation du risque de prématurité (Hedegaard et coll., 1993 ; Orr et Miller, 1995). Les facteurs de stress chroniques ont été peu étudiés.

Les interventions de type « support social » mises en place dans un objectif de prévention de la prématurité consistent essentiellement en visites à domicile

auprès de femmes enceintes à haut risque sur critères sociaux ou d'antécédents, ou en raison de complications de la grossesse. Ces interventions n'ont pas fait la preuve de leur efficacité à réduire la prématurité, même si elles offrent d'autres avantages (Blondel et Mellier, 1996). Des études récentes laissent cependant penser que des interventions de type « support social » pourraient être efficaces dans la prévention de la prématurité dans des populations à très haut risque sur le plan social et psychologique, par exemple en cas de grand isolement social (Blondel et Mellier, 1996). De telles interventions restent à évaluer.

En dehors du stress et du support social, d'autres dimensions psychologiques ont été explorées en lien avec la prématurité, en analysant la situation particulière que représente la grossesse pour la prise en charge (Mamelle et coll., 1989b ; Bydlowski, 1991 ; Cahen et coll., 1991). Des recherches pluridisciplinaires ont permis la mise en évidence du rôle de certaines dimensions psychologiques propres à la grossesse dans la prédiction de la prématurité (Mamelle et coll., 1989b). Cette approche a conduit à proposer une intervention psychologique auprès des femmes enceintes ayant des signes de menace d'accouchement prématuré, intervention visant à soutenir et à accompagner psychologiquement les femmes enceintes en difficulté à un moment de leur grossesse (Mamelle, communication personnelle). Pour évaluer cette intervention, les auteurs ont comparé le taux de prématurité chez des femmes ayant une menace d'accouchement prématuré, à deux périodes différentes : avant (1992/1993) et après (1994/1995) la mise en place de l'intervention psychologique. Ils ont observé un taux de prématurité de 25 % dans la période précédant la mise en place de la prise en charge psychologique, et de 12 % pendant la période d'intervention ; les résultats allaient dans le même sens pour la grande prématurité. Toutefois, pendant la période d'intervention, seulement 60 % de femmes ayant des signes de menace d'accouchement prématuré avaient vu la psychologue au moins une fois, les autres n'ayant dans la majorité des cas pas été adressées à la psychologue par le médecin (Mamelle, communication personnelle).

Si ces résultats apparaissent prometteurs, leur interprétation appelle une certaine prudence, dans la mesure où il ne s'agit pas d'un essai randomisé. La comparaison entre les deux périodes des taux de prématurité des femmes non incluses dans l'étude permettrait de savoir si les critères d'inclusion ont bien été les mêmes aux deux périodes, et si d'autres éléments ne peuvent pas avoir joué dans la baisse de la prématurité. De plus, cette étude ne renseigne pas sur les taux de prématurité des femmes (40 %) n'ayant pas vu la psychologue. En effet, une baisse globale de 50 % de la prématurité dans le groupe « intervention » ne peut s'expliquer que s'il y a eu une baisse très importante même pour des femmes qui n'ont pas vu la psychologue, et/ou si la baisse est considérable chez ces femmes qui ont vu la psychologue, au point d'atteindre un taux de

prématurité similaire à celui d'une population à bas risque. Ces renseignements semblent nécessaires pour identifier les mécanismes par lesquels une telle intervention peut être efficace, dans une optique de prévention de la grande prématurité.

## Accès aux soins

Par rapport aux autres pays européens et à l'Amérique du Nord, la surveillance prénatale en France se caractérise par un nombre de visites en moyenne plutôt inférieur, mais un début de surveillance plus précoce (Buekens et coll., 1993). De plus, le nombre de femmes n'ayant aucune visite ou un nombre de visites très faible est très réduit. En 1995, 1 % des femmes n'avaient eu que 0 à 3 visites, et seulement 4 % n'avaient fait leur déclaration de grossesse, donc probablement commencé leur surveillance prénatale, qu'après le premier trimestre (tableau 6.IV). Cependant, le petit nombre de femmes peu ou pas suivies a un risque de grande prématurité 10 fois plus élevé que les autres femmes. Un résultat similaire avait été observé auprès des femmes ayant accouché à l'hôpital Tenon à Paris (Blondel et coll., 1993). Une enquête a été menée en 1993 dans 20 départements de France métropolitaine pour estimer précisément le pourcentage de femmes peu ou pas suivies, les conséquences sur l'issue de la grossesse et pour identifier les caractéristiques de ces femmes peu ou pas suivies (Blondel, 1994 ; Blondel, 1996). Au total, 1,1 % des femmes étaient peu ou pas suivies, résultat identique à celui observé au niveau national en 1995. Ce groupe rassemblait un pourcentage élevé de femmes très jeunes, de femmes étrangères, de femmes célibataires, de femmes sans emploi, ou dont le conjoint est sans emploi, et de femmes sans couverture sociale. Les femmes peu ou pas suivies présentent un risque élevé de grande prématurité et de prématurité moyenne, y compris par comparaison à des témoins appariés

**Tableau 6.IV : Incidence de la grande prématurité selon la surveillance prénatale (résultats préliminaires de l'Enquête Nationale Périnatale, 1995).**

	Répartition des femmes (%)	Taux de naissances avant 33 semaines (%)
<u>Déclaration de la grossesse</u>		
Non	< 1	5,4
2 <sup>ème</sup> , 3 <sup>ème</sup> trimestre	4	2,3
1 <sup>er</sup> trimestre	95	0,9
<u>Nombre de visites</u>		
0-3	1	9,1
≥ 4	99	0,9



sur l'âge et la nationalité. Cette augmentation de risque est particulièrement notable chez les femmes âgées d'au moins 20 ans, françaises ou étrangères, bénéficiant d'une couverture sociale et donc ayant théoriquement accès à cette surveillance. Toutefois, les femmes sans couverture sociale ont globalement un risque élevé de prématurité, qu'elles aient pu ou non avoir un suivi minimal (Barlow et coll., 1994 ; Blondel, 1994).

Par rapport à d'autres pays, les femmes enceintes commencent en France la surveillance prénatale tôt dans la grossesse. On peut penser qu'au moins pour certaines femmes, le lien existant depuis de nombreuses années entre la surveillance prénatale et le versement de l'allocation pour jeune enfant (APJE) incite à une surveillance prénatale précoce et régulière (Blondel et coll., 1982 ; Buekens et coll., 1993). Par ailleurs, une étude menée en 1987-1988 a montré qu'au moment de la naissance, environ 4 % des femmes n'avaient reçu aucun versement de l'APJE ; ce groupe, socialement défavorisé, avait un risque de prématurité deux fois plus élevé que les autres femmes, même après prise en compte des différences sociales (Blondel et coll., 1991). Les nombreuses raisons pouvant expliquer que des femmes ne reçoivent pas l'APJE pendant leur grossesse en font un marqueur de risque élevé d'issue défavorable de la grossesse.

Dans le cadre de l'accès aux soins, le lieu de naissance des enfants grands prématurés doit être pris en compte. En 1995, les grands prématurés sont nés plus fréquemment que les autres enfants dans les maternités faisant plus de 1 500 accouchements par an et dans les CHR. Toutefois, la naissance dans ces sites ne concernaient que 40 % de la population des grands prématurés (tableau 6.V). Par conséquent, la moitié des grands prématurés a du faire l'objet d'un transfert néonatal dans un autre établissement, alors que la naissance dans une maternité directement associée à un service de réanimation néonatale semble améliorer la survie et diminuer le risque de séquelles graves (Truffert, 1996). L'enquête périnatale en Seine-Saint-Denis montre que le risque de décès pendant l'accouchement ou dans la période néonatale, pour les enfants nés entre 28 et 32 semaines, varie selon le lieu de naissance (Papiernik et Combiér, 1996). Par rapport aux maternités de type 3, disposant d'un service de réanimation néonatale, l'*odds ratio* de décès pour les naissances dans les maternités de type 2, qui disposent d'un service de pédiatrie sans réanimation néonatale, est de l'ordre de 8 ; compte tenu de la fréquence des décès, ceci équivaut à une multiplication par 4,5 du risque de décès. Pour les maternités de type 1, sans service de pédiatrie, l'*odds ratio* est de l'ordre de 12, soit une multiplication par 6 du risque de décès. Cette différence de pronostic chez les grands prématurés avait déjà été observée dans la cohorte des enfants nés en 1985 en Région Parisienne (Dehan et coll., 1990) : chez les enfants nés à 31-32 semaines de gestation, l'*odds ratio* de décès ou de séquelles graves à 2 ans était d'environ 7 chez les enfants transférés après la naissance, par

**Tableau 6.V : Lieux de naissance et transfert des enfants grands prématurés (résultats préliminaires de l'Enquête Nationale Périnatale, 1995).**

	Répartition des naissances totales (%)	Répartition des naissances avant 33 semaines (%)
<u>Taille de la maternité</u>		
< 500 accouchements <sup>1</sup>	15	9
500-1 499 accouchements	55	50
≥ 1 500 accouchements	30	41
<u>Type de la maternité</u>		
Centre hospitalier régional	15	38
Autre établissement public	41	36
Etablissement privé	44	26
<u>Transfert néonatal</u>		
Non	-	6
A l'intérieur de l'établissement	-	45
Dans un autre établissement	-	49

<sup>1</sup> : en 1994.

rapport aux enfants nés dans une maternité équipée d'un service de réanimation néonatale, ce qui correspond à une multiplication du risque par un facteur 4 environ (Truffert, 1996).

**En conclusion**, parmi les nombreux facteurs passés en revue, dont certains augmentent de manière considérable le risque de grande prématurité, peu offrent des possibilités de prévention pendant la grossesse. Cependant, un âge jeune ou élevé, une parité élevée, le fait de vivre seule, d'avoir un niveau d'études faible, de ne pas exercer d'activité professionnelle, d'avoir des antécédents obstétricaux pathologiques, des antécédents d'avortement spontané ou d'IVG répétés, permettent d'identifier des femmes à suivre particulièrement pendant la grossesse, tant sur le plan clinique que sur le plan de l'application des mesures sociales.

Parmi les femmes qui exercent une activité professionnelle, il existe de fortes inégalités de risque de prématurité selon la profession exercée. Les améliorations effectives apportées ces vingt dernières années dans la situation des femmes enceintes au travail, augmentation des congés, aménagements du travail, ont bénéficié davantage aux femmes exerçant une activité qualifiée qu'aux femmes exerçant une profession peu qualifiée, pourtant les plus exposées. Une vigilance particulière s'impose donc vis-à-vis de l'application des mesures de protection des femmes enceintes au travail, y compris la possibilité

pour les femmes dont l'activité comporte des travaux pénibles incompatibles avec la grossesse et non aménageables de bénéficier d'un congé prénatal plus précoce.

Les femmes peu ou pas suivies pendant la grossesse ont un risque très élevé de prématurité moyenne et de grande prématurité. Il en est de même pour les femmes sans couverture sociale, ou celles qui n'ont pas reçu l'APJE pendant la grossesse, même lorsqu'elles ont pu avoir une surveillance prénatale minimale. Cette situation montre la nécessité d'un accès généralisé à la surveillance prénatale, quelle que soit la situation sociale des femmes, de même que d'interventions spécifiques pour permettre à toutes les femmes enceintes de bénéficier des mesures sociales qui leur sont destinées, malgré les obstacles administratifs, culturels ou psychologiques.

## BIBLIOGRAPHIE

ADAMS MM, SARNO AP, HARLASS FE, RAWLINGS JS, READ JA. Risk factors for preterm delivery in a healthy cohort. *Epidemiology* 1995, **6** : 525-532

ALDOUS MB, EDMONSON MB. Maternal age at first childbirth and risk of low birth weight and preterm delivery in Washington State. *J Am Med Assoc* 1993, **270** : 2574-2577

ALGERT C, ROBERTS C, ADELSON P, FROMMER M. Low birth weight in NZL, 1987 : a population based study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1993, **33** : 243-248

BAKKETEIG LS, HOFFMAN HJ, HARLEY EE. The tendency to repeat gestational age and birth weight in successive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1979, **135** : 1086-1103

BARLOW P, HAUMONT D, DEGUELDRE M. Devenir obstétrical et périnatal des patientes sans couverture sociale. *Rev Med Brux* 1994, **15** : 366-370

BERKOWITZ GS, KASL V. The role of psychological factors in spontaneous preterm delivery. *J Psychosom Res* 1983, **27** : 283-290

BERKOWITZ GS, SKOVRON ML, LAPINSKI RH, BERKOWITZ RL. Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. *N Engl J Med* 1990, **322** : 659-664

BERKOWITZ GS, PAPIERNIK E. Epidemiology of preterm birth. *Epidemiol Rev* 1993, **15** : 414-443

BLONDEL B, SAUREL-CUBIZOLLES MJ, KAMINSKI M. Impact of the French system of statutory visits on antenatal care. *J Epidemiol Community Health* 1982, **36** : 183-186

BLONDEL B, KAMINSKI M, SAUREL-CUBIZOLLES MJ, BRÉART G. Pregnancy outcome and social conditions of women under 20 : evolution in France from 1972 to 1981. *Int J Epidemiol* 1987, **16** : 425-430

- BLONDEL B, ZUBER MC. Marital status and cohabitation during pregnancy : relationship with social conditions, antenatal care and pregnancy outcome. *Pediatr Perinat Epidemiol* 1988, **2** : 125-137
- BLONDEL B, SAUREL-CUBIZOLLES MJ. An indicator of adverse pregnancy outcome in France : not receiving maternity benefits. *J Epidemiol Community Health* 1991, **45** : 211-215
- BLONDEL B, DUTILH P, DELOUR M, UZAN S. Poor antenatal care and pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993, **50** : 191-196
- BLONDEL B, BRÉART G. Home visits during pregnancy : consequences on pregnancy outcome, use of health services, and women's situations. *Seminars Perinatol* 1995, **19** : 263-271
- BLONDEL B, DU MAZAUBRUN C, BRÉART G. *Enquête Nationale Périnatale* 1995. Rapport de fin d'étude. Paris, 1996
- BLONDEL B, MELLIER G. Les visites à domicile pendant la grossesse : revue des essais randomisés et questions soulevées. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1996, **25** : 512-522
- BLONDEL B. Les femmes peu ou pas suivies pendant la grossesse. Etude réalisée avec les services de Protection Maternelle et Infantile de 21 départements. Rapport. Paris, 1994
- BLONDEL B. Pourquoi y a-t-il encore des grossesses peu ou pas suivies ? Résultats d'une enquête réalisée avec les services de PMI de 21 départements. *X<sup>èmes</sup> Journées de Techniques avancées en Gynécologie Obstétrique, PMA et Pédiatrie*. AGPA, Paris, 1996, 387-397
- BOZKAYA H, MOCAN H, USLUCA H, BESER E, GUMUSTEKIN D. A retrospective analysis of adolescent pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 1996, **42** : 146-150
- BRÉART G, BLONDEL B, MAILLARD F. La grossesse après 34 ans : les risques et leur évolution. *Contracept Fertil Sex* 1987, **15** : 829-832
- BUEKENS P, KAMINSKI M. Méthodes contraceptives et avortement. Des progrès importants mais des questions encore non résolues. In : *La Santé des Femmes*. Saurel-Cubizolles MJ, Blondel B eds. Flammarion *Medecine-Sciences*, Paris, 1996, 81-100
- BUEKENS P, KOTELCHUCK M, BLONDEL B, BORLUM-KRISTENSEN F, CHEN JH, MASUY-STROOBANT G. A comparison of prenatal care use in the United States and Europe. *Am J Publ Health* 1993, **83** : 31-36
- BUTLER NR, ALBERMAN EP. Maternal factors affecting duration of pregnancy in perinatal problems. The second report of the 1958 British perinatal mortality survey. Edinburg, Churchill Livingstone, 1969, 395 pages
- BYDŁOWSKI M. La transparence psychique de la grossesse. In : *Etudes freudiennes* 1991, **32** : 135-142

CAHEN F et coll. La fonction maternante de l'équipe soignante pour les femmes enceintes hospitalisées. In : Les Dossiers de l'Obstétrique. 1991, **188** : 19-22

CHAMBERLAIN R, CHAMBERLAIN G, HOWLETT B, CLAREAUX A. In : British births 1970, vol.1. The first weeks of life. London, William Heinemann Medical Books, 1975 : 51

CNATTINGIUS S, FORMAN MR, BERENDES HW, ISOLATO L. Delayed child-bearing and risk of adverse perinatal outcome. A population based study. *JAMA* 1992, **268** : 886-890

CNATTINGIUS S, FORMAN MR, BERENDES HW, GRAUBARD BI, ISOTALO L. Effect of age, parity and smoking on pregnancy outcome : a population based study. *Am J Obstet* 1993, **168** : 16-21

COMBIER E, PAPIERNIK E. Quels moyens pour quelle sécurité ? Sites de naissance de 22 à 32 semaines d'aménorrhée en Seine Saint-Denis. *Gynécologie internationale* 1995, **4** : 387-389

COOPER RL, GOLDENBERG RL, DAS A et coll. The preterm prediction study : maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than 35 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 1286-1292

DEBRÉ R, JOUANNON P, CREMIEU-ALCAN MT. Enquête internationale sur la mortalité foeto-infantile (organisée sous les auspices du Comité d'Hygiène de la Société des Nations). *Rev Hyg* 1934, **1** : 6-32

DEHAN M, VODOVAR M, GOUJARD J, CROST M, ROUGEOT M, GAUTIER JP et coll. Devenir des prématurés de moins de 33 semaines d'âge gestationnel : résultats d'une enquête menée en 1985 dans la région parisienne. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1990, **19** : 23-35

FORDE R. Clinical assessment of pregnant women's psychosocial conditions, prematurity and birth weight. *Scand J Prim Health Care* 1993, **11** : 130-134

GARN SM, SHAW HA, MCCABE KD. Effects of socio-economic status and race on weight-defined and gestational prematurity in the United States. In : DM Reid, FJ Stanley. The epidemiology of prematurity. Baltimore, Urban and Schwarzenberg, 1977 : 127-144

GOLD EB, TOMICH E. Occupational hazards to fertility and pregnancy outcome. In : Reproductive hazards. Gold EB, Lasley BL, Schenker MB eds. *Occupational medicine : state of the art reviews* vol **9**, n°3. Hanley and Belfus Inc, Philadelphie, 1994, 435-470

HEDEGAARD M, HENRIKSEN TB, SABROE S, SECHER NJ. Psychological distress in pregnancy and preterm delivery. *Br J Med* 1993, **307** : 234-239

HEDEGAARD M, HENRIKSEN TB, SECHER NJ, HATCH MC, SABROE S. Do stressful life events affect duration of gestation and risk of preterm delivery ? *Epidemiology* 1996, **7** : 339-345

- HEDIGER ML, SCHOLL TD, SHALL JI, MILLER LW, FISCHER RL. Fetal growth and the etiology of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 1995, **85** : 175-182
- HEFFNER LJ, SHERMAN CB, FRANK E, SPEIZER MD, WEISS ST. Clinical and environmental predictors of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1993, **81** : 750-757
- HEMMINKI E, GISSLER M. Births by younger and older mothers in a population with late and regulated childbearing : Finland 1991. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996, **75** : 19-27
- HENRIKSEN TB, SAVITZ DA, HEDEGAARD M, SECHER NJ. Employment during pregnancy in relation to risk factors and pregnancy outcome. *Br J Obstet Gynecol* 1994, **101** : 858-865
- HENRIKSEN TB, HEDEGAARD M, SECHER NJ, WILCOX AJ. Standing at work and preterm delivery. *Br J Obstet Gynecol* 1995, **102** : 198-206
- HOFFMAN S, HATCH MC. Stress, social support and pregnancy outcome : a reassessment based on recent research. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1996, **10** : 380-405
- JOHNSTONE F, INGLIS L. Familial trends in low birth weight. *Br Med J* 1974, **3** : 659-661
- KLEBANOFF MA, SHIONO PH. Top down, bottom up and inside out : reflections on preterm birth. *Pediatr Perit Epidemiol* 1995, **9** : 125-129
- KLINE J, STEIN Z, SUSSER M. Conception to birth : epidemiology of prenatal development. Oxford University press, New York, 1989
- KOEMEESTER AP, BROERSEN JP, TREFFERS PE. Physical work load and gestational age at delivery. *Occup Environ Med* 1995, **52** : 313-315
- KRAMER MS, MC LEAN FH, EASON EL, USHER RH. Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol* 1992, **136** : 574-583
- KRAMER MS, COATES AL, MICHAUD MC, DAGENAIS S, HAMILTON EF, PAPAGEORGIOU A. Maternal anthropometry and idiopathic preterm labor. *Obstet Gynecol* 1995, **86** : 744-748
- KRAMER MS. Determinants of low birth weight : methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 1987, **65** : 663-737
- KRISTENSEN J, LANGHOFF-ROOS J, BORLUM-KRISTENSEN F. Implications of idiopathic preterm delivery for previous and subsequent pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995, **86** : 860-864
- LIBBUS MK, SABLE, MS. Prenatal education in a high risk population. *Birth* 1991, **18** : 78-88
- LUMLEY J. The epidemiology of preterm birth. *Bailliere's Clin Obstet Gynaecol* 1993, **7** : 477-498
- MALIKI K, KASSIDI H, BOUDIER E, LITZENBURGER ML, AGNANI G, COLETTE C, MOZER MJ. La réduction de la prématurité par surveillance téléphonique. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1991, **86** : 275-278

MAMELLE N, MUNOZ F, COLLIN D, CHARVET F, LAZAR P. Fatigue professionnelle et prématurité. *Arch Mal Prof* 1981, **42** : 211-216

MAMELLE N, LAUMON B, LAZAR P. Prematurity and occupational activity during pregnancy. *Am J Epidemiol* 1984, **119** : 309-322

MAMELLE N, BERTUCAT J, AURAY JP, DURU G. Quelles mesures de prévention de la prématurité en milieu professionnel ? *Rev Epidem Sante Publ* 1986, **34** : 286-293

MAMELLE N, MUNOZ F. Occupational working conditions and preterm birth : a reliable scoring system. *Am J Epidemiol* 1987, **126** : 150-152

MAMELLE N, MEASSON A, AUDRAS DE LA BASTIE M et coll. Facteurs psychologiques de la prématurité. *XVIIème Journées de Médecine Périnatale*, Toulouse, 1988, Ed. Arnette, Paris

MAMELLE N, BERTUCAT I, MUNOZ F. Pregnant women at work : rest periods to prevent preterm birth ? *Pediatr Perit Epidemiol* 1989a, **3** : 19-28

MAMELLE N, MEASSON A, MUNOZ F et coll. Development and use of a self-administered questionnaire for assessment psychological attitudes toward pregnancy and their relation to a subsequent premature birth. *Am J Epidemiol* 1989b, **130** : 989-998

MAMELLE N, SEGUEILLA M, BERLAND M, RACINET C. Est-il possible de prévenir le risque d'accouchement prématuré par une intervention psychologique ? Approche épidémiologique. *22<sup>èmes</sup> Journées de Médecine Périnatale*, Grenoble 1992. Actes du congrès : Editions Arnette-Paris, 191-199

MANDERBACKA K, MERILAINEN J, HEMMINKI E, RAHKONEN O, TEPERI J. Marital status as a predictor of perinatal outcome in Finland. *J Marriage Family* 1992, **54** : 508-515

MC CUBBIN JA, LAWSON EJ, COX S, SHERMAN JJ, NORTON JA, READ JA. Prenatal maternal blood pressure response to stress predicts birth weight and gestational age - A preliminary study. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 706-712

Mc DONALD AD, Mc DONALD JC, ARMSTRONG B, CHERRY NM, NOLIN AD, ROBERT D. Prematurity and work in pregnancy. *Br J Industr Med* 1988, **45** : 56-62

MEIS PJ, MICHIELUTTE R, PETERS TJ, WELLS HB, SANDS RE, COLES EC, JOHNS KA. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I- Unvariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 590-596

NORDENTOFT M, LOU HC, HANSEN D, NIM J, PRYDS O, RUBIN P, HEMMINGSEN R. Intrauterine growth retardation and premature delivery - The influence of maternal smoking and psychosocial factors. *Am J Public Health* 1996, **86** : 347-354

OLSEN P, LAARA E, RANTAKALLIO P, LAVERLIN MR, SARPOLA A, HARTIKAINEN AL. Epidemiology of preterm delivery in two birth cohorts with an interval of 20 years. *Am J Epidemiol* 1995, **142** : 1184-1193

- ORR ST, MILLER CA. Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev* 1995, **17** : 165-171
- PAARLBERG KM, VINGERHOETS AJJM, PASSCHIER J, DEKKER GA, VAN GEIJN HP. Psychological factors and pregnancy outcome : a review with emphasis on methodological issues. *J Psychom Res* 1995, **39** : 563-595
- PAPIERNIK E, BOUYER J, DREYFUS J et coll. A perinatal study in Haguenau France. *Pediatrics* 1985, **76** : 154-158
- PAPIERNIK E, BOUYER J, GUEGUEN S. Principaux facteurs de risque. In : Bouyer J et coll eds. La prématurité : enquête périnatale de Haguenau. Paris, INSERM-Doin, 1987, 17-24
- PAPIERNIK E, KEITH L. The regionalization of perinatal care in France : description of a missing policy. *Eur J Obstet Gynecol* 1995, **61** : 99-103
- PAPIERNIK E, COMBIER E. Morbidity and mortality of premature infants of less than 33 weeks. *Bull Acad Nat Sci* 1996, **180** : 1017-1027
- PAPIERNIK E. Le coefficient de risque d'accouchement prématuré. *Presse Med* 1969, **77** : 793-794
- PAPIERNIK E. Transferts maternels et transferts pédiatriques. *Rev Prat* 1995, **45** : 1782-1783
- PEACOK JL, BLAND JM, ANDERSON HR. Preterm delivery : effects of socioeconomic factors, psychological stress, smoking, alcohol and caffeine. *Br Med J* 1995, **311** : 531-536
- PINARD A. Note pour servir d'histoire à la puériculture. *Bull Soc Led Hyg Prof* 1895, **XVIII** : 326-332
- PRITCHARD CW, TEO PYK. Preterm birth, low birth weight and the stressfulness of the household role for pregnant women. *Soc Sci Med* 1994, **38** : 86-96
- RANTAKALLIO P. Groups at risk in low birthweight infants and perinatal mortality. *Acta Paediatr Scand* 1969, suppl 193
- RUMEAU-ROUQUETTE C, BRÉART G, du MAZAUBRUN C et coll. Evolution de la pathologie périnatale et de la prévention en France. Enquêtes nationales INSERM 1972-1976. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1978, **7** : 1905-1916
- SANDERSON M, EMANUEL I, HOLT VL. The intergenerational relationship between mother's birth weight, infant birth weight and infant mortality in black and white mothers. *Pediatr Perinatol Epidemiol* 1995, **9** : 391-405
- SAUREL-CUBIZOLLES MJ, GESTIN G. Housewives, unemployed and employed women : why different risks of preterm delivery ? A French study. *Int J Health Sciences* 1991, **2** : 83-91
- SAUREL-CUBIZOLLES MJ, KAMINSKI M, RUMEAU-ROUQUETTE C. Activité professionnelle des femmes enceintes, surveillance prénatale et issue de la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1982, **11** : 959-967



SAUREL-CUBIZOLLES MJ, KAMINSKI M, LLADO-ARKHIPOFF S, DU MAZAUBRUN C, ESTRYN-BEHAR M, BERTHIER C, MOUCHET M, KELFA C. Pregnancy and its outcome among hospital personnel according to occupation and working conditions. *J Epidemiol Community Health* 1985, **39** : 129-134

SAUREL-CUBIZOLLES MJ, KAMINSKI M. Work in pregnancy : its evolving relationship with perinatal outcome (a review). *Soc Sci Med* 1986, **22** : 431-442

SAUREL-CUBIZOLLES MJ, KAMINSKI M. Pregnant women's working conditions and their changes during pregnancy : a national study in France. *Br J Industr Med* 1987, **44** : 236-243

SAUREL-CUBIZOLLES MJ, SUBTIL D, KAMINSKI M. Is preterm delivery still related to physical working conditions in pregnancy ? *J Epidemiol Community Health* 1991, **45** : 29-34

SAUREL-CUBIZOLLES MJ, ROMITO P. Mesures protectrices pour les femmes enceintes au travail. Des textes, une pratique, des soins. *Rev Fr Affaires Sociales* 1992, **46** : 49-65

SAUREL-CUBIZOLLES MJ. Femmes enceintes exerçant des travaux pénibles : application d'un arrêté de la Sécurité Sociale. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1993, **22** : 667-668

SEIDMAN DS, DOLLBERG S, STEVENSON DK, GALE R. The effect of high parity and socioeconomic status on obstetric and neonatal outcome. *Arch Gynecol Obstet* 1991, **249** : 119-127

SIMPSON JL. Are physical activity and employment related to preterm birth and low birth weight ? *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 1231-1238

TRUFFERT P. Prise en charge périnatale des grands prématurés et survie sans séquelles. Place de la régionalisation des soins. Thèse de doctorat de l'Université Paris XI, Faculté de Médecine Paris Sud, Kremlin Bicêtre, 1996

VERKERK PH, ZAADSTRA BM, REERINK JD, HERNGREEN WP, VERLOOVE-VANHORICK SP. Social class, ethnicity and other risk factors for small for gestational age and preterm delivery in the Netherlands. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994, **53** : 129-134

WADHWA PD, DUNKELSCHEP C, CHICZDEMET A, PORTO M, SANDMAN CA. Prenatal psychosocial factors and the neuroendocrine axis in human pregnancy. *Psychosom Med* 1996, **58** : 432-446

XU X, DING M, LI B, CHRISTIANI DC. Association of rotating shiftwork with preterm births and low birth weight among never smoking women textile workers in China. *Occup Environ Med* 1994, **51** : 470-474

---

# II

## Menace d'accouchement prématuré



# Introduction

La recherche d'une base biologique à la prévention de la prématurité apparaît tout à fait légitime. Cependant, la méconnaissance des mécanismes physiologiques à l'origine du déclenchement naturel d'un accouchement au terme de la grossesse ne facilite pas l'exercice. Il est évident qu'un grand nombre de facteurs intervenant dans ce phénomène semblent répondre, lorsqu'il s'agit d'un accouchement à terme, à une horloge interne d'origine foetale. L'agencement des signaux hormonaux qui provoquent les contractions utérines et la maturation du col, ainsi que la nature du signal foetal qui semble à l'origine de ce déclenchement, commencent seulement à être élucidés. Il est nécessaire de connaître pour l'accouchement prématuré les phénomènes en amont des risques cliniques, et de déterminer ce qu'il y a de commun et de différent dans les mécanismes du travail prématuré (dont l'étiologie est diverse) et du travail physiologique (à terme).

Le diagnostic de risque d'accouchement prématuré repose actuellement sur des manifestations cliniques beaucoup trop tardives. Le travail prématuré se signale par une augmentation de la fréquence et de la durée des contractions, un raccourcissement du col, son ouverture et la formation du segment inférieur, phénomènes qui semblent a priori similaires, bien que parfois dissociés, de ceux constatés dans la parturition physiologique en fin de grossesse. Le repérage des modifications du col indicatrices d'un risque d'accouchement prématuré s'effectue généralement par le toucher vaginal. L'utilité d'un outil de mesure non invasif, comme l'échographique vaginale, est suggérée par des études récentes montrant une bonne valeur prédictive de cet examen en cas de menace d'accouchement prématuré.

L'identification de marqueurs biochimiques indicateurs d'une menace d'accouchement prématuré et applicables à toutes les femmes présenterait un avantage important. Les marqueurs aujourd'hui utilisés semblent beaucoup plus des auxiliaires de diagnostic du risque d'accouchement que des marqueurs prédictifs. En cas de menace d'accouchement prématuré, ils sont néanmoins intéressants pour mieux cibler les femmes chez lesquelles un traitement tocolytique est indiqué.

L'efficacité des traitements tocolytiques disponibles pour réduire les contractions utérines en cas de risque d'accouchement prématuré se révèle extrêmement limitée, la grossesse n'étant que rarement prolongée au-delà de 48 heures. Ces traitements sont encore plus décevants lorsqu'ils sont utilisés à titre préventif, mais continuent néanmoins d'être très largement prescrits. L'exploration de nouvelles pistes thérapeutiques est donc importante et nécessite une évolution des connaissances sur la physiopathologie de la parturition.



## 7

## Physiologie de la parturition

Le déterminisme de l'accouchement a fait l'objet de nombreuses études. Dans l'espèce humaine, la parturition met en jeu des processus qui restent en grande partie à élucider. Les connaissances déjà acquises démontrent l'implication d'une multitude de facteurs de type génétique, hormonal ou environnemental. Cette complexité, qui se retrouve également dans les mécanismes d'action de ces facteurs, échappe pour le moment à tout principe simplificateur.

D'importantes variations inter-espèces sont constatées au niveau de l'équilibre endocrinien qui conditionne le maintien de la gestation, et dans la préparation de l'utérus à la parturition. Chez la brebis, le fœtus est incontestablement responsable de sa propre naissance, et cette observation a conduit de nombreuses équipes à rechercher l'existence de mécanismes identiques dans l'espèce humaine. Chez la femme, plusieurs observations cliniques attestent de l'existence d'un signal fœtal, qui reste difficile à identifier, l'éventualité d'un signal maternel déterminant étant peu probable.

L'utérus s'acquitte de plusieurs fonctions pendant la grossesse. Il permet l'implantation de l'embryon, puis le développement de l'unité foeto-placentaire grâce à sa croissance, au maintien de l'état d'hypocontractilité du myomètre et à la fermeture du col. Au terme de la grossesse, l'intense activité contractile du myomètre et la dilatation du col permettent la libération d'un fœtus apte à la vie à l'air libre. L'utérus involue ensuite rapidement pendant le post-partum.

### Bases cellulaires de la contraction myométriale

Le contrôle de l'activité contractile du muscle utérin pendant la grossesse nécessite l'action de systèmes de régulation puissants et multiples agissant sur l'expression de signaux et de protéines des voies de transduction, récepteurs, protéines G et protéines effectrices (enzymes, canaux ioniques...), qui modulent les taux de seconds messagers. L'AMPc et le GMPc provoquent la relaxation, alors que l'inositol triphosphate et le calcium initient la contraction. Les messagers intracellulaires peuvent également contrôler l'expression de gènes inductibles contribuant à modifier à plus ou moins long terme les réponses à divers stimuli et/ou le phénotype de la cellule musculaire lisse.

Les modifications morphologiques et biochimiques qui affectent l'utérus humain pendant la grossesse sont considérables. Au niveau du myomètre, on constate une dégénérescence des terminaisons nerveuses qui serait, tout au moins fonctionnellement, totale à terme. Par ailleurs, la vascularisation utérine a tendance à évoluer vers un système vasodilaté. L'augmentation de la proportion des fibres musculaires lisses par rapport aux autres constituants du myomètre apparaît maximale en fin de grossesse. Les isoformes des protéines « marqueurs » d'un phénotype « musculaire lisse » ( $\alpha$ -actine, desmine, chaînes lourdes de la myosine SM1 et SM2) ont été mises en évidence dans le myomètre humain, SM2 étant à l'heure actuelle le meilleur critère biochimique de différenciation des cellules musculaires lisses en un phénotype contractile (Sakurai et coll., 1996). Dans le myomètre humain, si la gestation n'a que peu d'influence sur l'expression de SM1 et SM2, on observe néanmoins en fin de grossesse une faible représentativité des isoformes non musculaires et l'absence de l'isoforme embryonnaire liées à la multiplication cellulaire (Cavallé et coll., 1995). Le développement du myomètre pendant la grossesse découlerait de phénomènes d'hyperplasie mais surtout d'hypertrophie de la musculature lisse. Les cellules musculaires lisses, dont plus de 80 % de l'espace intra-cellulaire est occupé par les protéines contractiles et du cytosquelette, ont un aspect fusiforme. Leur taille variable s'accroît de façon remarquable pendant la grossesse et en fonction de l'étirement du muscle utérin (Challis et Lye, 1994). Dans le col, dont le tissu conjonctif est le principal composant, des modifications biochimiques sont observées plusieurs semaines avant le terme (Cabrol et coll., 1980). On constate une augmentation de l'hydratation qui serait liée à celle de l'acide hyaluronique, une dispersion des fibres de collagène pouvant être rapportée à des variations dans la distribution des glycosaminoglycanes de la substance fondamentale et à une libération accrue de collagénase par les fibroblastes. Un afflux de polynucléaires, de mastocytes et de macrophages contribuerait à la synthèse de métalloprotéases et de cytokines, ces modifications étant similaires à celles d'une réaction inflammatoire (Chwalisz, 1994 ; Carbonne et Cabrol, 1995). Il est probable qu'en dehors d'une fonction de soutien, la matrice extra-cellulaire et ses modifications jouent un rôle important dans le contrôle de l'activité myométriale en facilitant notamment les interactions entre cellules (jonctions cellulaires) et les changements de forme des cellules musculaires lisses qui accompagnent le cycle « contraction-relaxation ». Cet aspect n'a pas été exploré dans le myomètre humain. Une seule étude montre une expression plus élevée du collagène de type I et III et de la fibronectine dans le myomètre en relation avec l'état gestationnel (Steward et coll., 1995). Dans d'autres types de cellules musculaires lisses, on observe sur la membrane plasmique une alternance de zones regroupant des plaques denses et des invaginations ou *caveolae* qui augmentent la surface cellulaire. Les plaques denses permettent l'ancrage du cytosquelette et de l'appareil contractile sur la face interne de la membrane

plasmique alors que sur la face externe, leur structure comparable à celle de molécules d'adhésion, assure l'ancrage de la cellule dans la matrice extracellulaire (Small, 1995).

## Calcium

Dans le muscle lisse utérin comme dans d'autres muscles lisses, le calcium semble être l'élément décisif et incontournable des mécanismes intracellulaires qui sous-tendent l'activité contractile. L'enzyme clef est la kinase des chaînes légères de la myosine (MLCK) qui, activée par le complexe  $\text{Ca}^{2+}$ -calmoduline ( $\text{Ca}^{2+}$ -CaM), phosphoryle les chaînes légères LC20 de la myosine (Figure 7.1). C'est sous cette forme phosphorylée que la myosine peut interagir avec l'actine et entraîner la contraction. La chute de la concentration en calcium intracellulaire ( $\text{Ca}^{2+}$ )<sub>i</sub> conduit à la relaxation : la myosine déphosphorylée sous l'action d'une phosphatase spécifique se détache alors de l'actine. Par ailleurs, la phosphorylation de la MLCK entraîne une diminution de sa capacité à activer la myosine et donc à produire la contraction. Ce schéma d'activation, bien établi *in vitro*, ne semble pas toujours pouvoir s'appliquer aussi strictement *in vivo*. De plus, l'importance relative des différentes voies de régulation varie selon qu'il s'agisse de l'activité contractile spontanée ou de celle provoquée par des signaux extra-cellulaires. Quelques travaux chez l'animal suggèrent l'existence d'autres voies de régulation impliquant la PKC et des protéines des filaments fins, la caldesmone et la calponine, dont le rôle est loin d'être élucidé dans l'utérus (Wray, 1993 ; Word et coll., 1993).

Différentes structures et mécanismes sont responsables de l'augmentation de la concentration du ( $\text{Ca}^{2+}$ )<sub>i</sub> libre, de  $10^{-7}$  à  $10^{-6}$  M environ, concentration

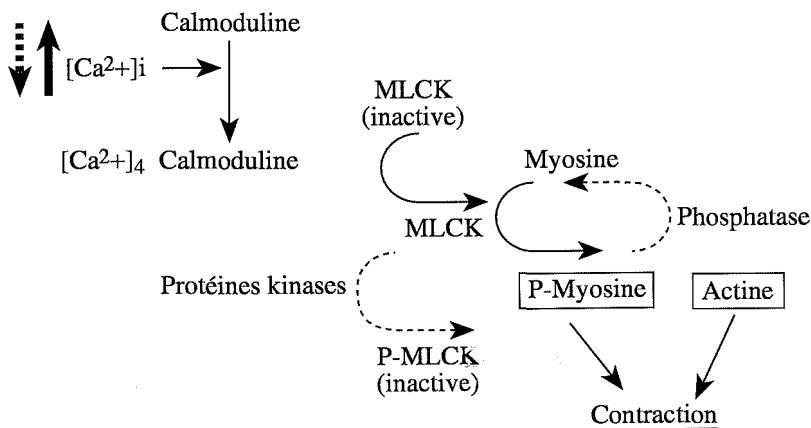


Figure 7.1 : Mécanismes biochimiques de la contraction (—) et de la relaxation (---) du muscle utérin. MLCK : kinase des chaînes légères de la myosine.



indispensable à l'activation de la MLCK. Des canaux calciques, dont la conductance peut être activée par une variation de potentiel transmembranaire (VOC, *Voltage-operated channels*) de type L (« *long lasting* ») et T (« *transient* »), par la fixation d'un ligand spécifique (ROC, *Receptor-operated channels*) ou par la contrainte mécanique. Le  $(Ca^{2+})_i$  disponible peut également provenir de sites intracellulaires dont la capacité de stockage augmenterait avec la gestation. Le réticulum sarcoplasmique, en relation étroite avec les *caveolae* de la membrane plasmique est, dans le myomètre, le site principal où des protéines réceptrices de l'inositol triphosphate (IP3) et de la ryanodine, se comportant comme des canaux, permettent l'efflux de  $Ca^{2+}$  vers le cytoplasme et la contraction. A l'inverse, au niveau de la membrane plasmique et du réticulum sarcoplasmique, plusieurs systèmes contribueraient à abaisser le  $(Ca^{2+})_i$ , en particulier les échangeurs  $Ca^{2+}/Na^+$  et les  $Ca^{2+}/ATPases$  qui ont un rôle majeur dans le myomètre. Ces systèmes, activés par l'AMPc, provoquent la relaxation. L'impact du GMPc est beaucoup moins évident, de même que celui des protéines cytosoliques qui lient le  $Ca^{2+}$  et pourraient ainsi concourir à accélérer le retour du  $(Ca^{2+})_i$  libre à des concentrations basales (Gillis, 1994). L'une de ces protéines, la calbindine-D9K, est présente à une concentration élevée dans le myomètre humain gravide avant le début du travail (Miller et coll., 1994). La progestérone, hyperpolarisante, relaxe le muscle utérin en inhibant les canaux calciques VOC de type L et, par conséquent, l'activité de la MLCK. D'autres enzymes  $Ca^{2+}$ -calmoduline dépendantes, telles les cyclases et phosphodiésterases qui contrôlent les taux d'AMPc et de GMPc, peuvent être affectées.

D'autres ions tels que le magnésium ou le manganèse, qui conditionnent les interactions « hormone-récepteurs », la perméabilité ionique de la membrane plasmique et l'activité des enzymes des voies de transduction, joueraient un rôle dans le contrôle de la motricité utérine. Leur impact dans le travail prématuré et la parturition gagnerait à être précisé (Osa, 1996).

Parallèlement aux progrès réalisés ces dernières années dans la connaissance des mécanismes de base de la contraction utérine, plusieurs équipes tentent de savoir comment ils sont régulés. De nombreux facteurs interviennent, pour certains portés à leur paroxysme par l'état gestationnel. Le rôle de l'oxygène est actuellement peu pris en compte. Même si les réserves énergétiques de l'utérus gravide sont considérées comme importantes, l'hypoxie consécutive à la réduction du flux sanguin et associée à la contraction entraîne une baisse du pH intracellulaire (pHi), de la concentration en ATP, et la relaxation, phase pendant laquelle il y a récupération d'énergie pour une nouvelle contraction. A l'inverse, la hausse du pHi est associée à l'augmentation de la fréquence des contractions. Il serait intéressant d'en savoir plus sur les mécanismes qui déterminent la durée de la période réfractaire entre deux contractions, période bénéfique pour le fœtus qui est de nouveau correctement irrigué.

L'étirement croissant du muscle utérin au cours de la grossesse (le volume intérieur de l'utérus est 20 fois plus important à terme qu'en début de grossesse) est un autre facteur impliqué dans la contraction utérine. L'étirement deviendrait critique dans le cas des grossesses multiples, entraînant ainsi le travail prématuré. Comme dans les autres muscles lisses, on ne sait pas si la distension du myomètre provoque directement la contraction en activant certains canaux calciques ou si la contraction se produit secondairement à la libération d'autres facteurs jusqu'à présent non identifiés (Wray, 1993). Des travaux récents soulignent que l'étirement du muscle, très important en fin de grossesse, stimulerait l'expression et l'activité des enzymes de la machinerie contractile, abaissant en particulier le seuil de réponse de la MLCK au ( $\text{Ca}^{2+}$ )<sub>i</sub>, ce qui favoriserait la contraction (Smith et coll., 1995).

### Modèles expérimentaux

En raison de considérations d'ordre éthique, l'approche expérimentale de l'activité contractile de l'utérus pendant la grossesse est forcément limitée dans l'espèce humaine. Les cellules musculaires lisses du myomètre humain, dont la principale fonction au moment du déclenchement du travail est la contraction, expriment à ce stade un répertoire unique de protéines contractiles, canaux ioniques, récepteurs, voies de signalisation... Il serait intéressant de connaître plus précisément le phénotype cellulaire, traduction de ce répertoire, qui permettrait d'accroître le champ des protéines marqueurs des fonctions qui le caractérisent. La cellule musculaire lisse présente la particularité d'évoluer selon un continuum entre deux extrêmes : d'un état prolifératif (synthétique) prépondérant pendant le développement, caractérisé par une importante production de composants de la matrice extra-cellulaire, jusqu'à un état très différencié, contractile. A la différence des muscles squelettique et cardiaque dont le stade terminal de différenciation/maturation est stable, la cellule musculaire lisse fait preuve d'une remarquable plasticité. Tout changement fut-il mineur dans l'environnement nécessaire à l'expression du phénotype différencié contractile entraîne un retour rapide mais réversible vers des phénotypes moins différenciés (Owens, 1995). Le modèle de cellules myométriales humaines en culture (Cavaillé et coll., 1996) est particulièrement approprié pour rechercher les facteurs et mécanismes moléculaires qui contrôlent l'expression coordonnée des gènes codant pour les protéines nécessaires à l'expression de différents phénotypes. Peu d'éléments sont actuellement disponibles sur le contrôle transcriptionnel et post-transcriptionnel de la différenciation du muscle lisse, même dans les vaisseaux qui font l'objet de nombreuses études. L'avantage de la culture cellulaire est que l'on peut aisément contrôler le milieu et que la réponse observée peut être directement reliée à l'action de la substance étudiée. Il ne faut cependant pas perdre de vue les limites de ce modèle : les cellules en culture conservent des propriétés caractéristiques du muscle lisse d'origine, mais pas toutes. Par ailleurs, les cellules évoluent dans la culture de façon synchrone, alors qu'il existe dans le tissu

myométrial une hétérogénéité phénotypique, non seulement selon les couches musculaires, mais aussi de cellule à cellule dans une même couche, comme cela vient d'être observé pour les récepteurs à l'ocytocine (Kimura et coll., 1996). Le modèle de culture cellulaire devrait permettre de préciser les relations de la cellule myométriale avec sa matrice extra-cellulaire, ou avec d'autres types cellulaires (décidue, trophoblaste), et d'étudier comme dans d'autres cellules musculaires, l'effet de facteurs mécaniques.

Une autre approche repose sur un courant de recherche récent et dynamique dans les domaines de la physique des systèmes complexes. Pendant la grossesse, l'unité foeto-placentaire et l'utérus maternel réalisent par la communication cellulaire un ensemble complexe d'interactions fonctionnelles. A chaque niveau d'intégration des systèmes biologiques concernés, cet ensemble correspond à des sous-systèmes non linéaires couplés entre eux et dont les interactions répétées les conduisent à s'auto-organiser en donnant, dans des conditions favorables, des comportements macroscopiques cohérents. Même si le programme « parturition » requiert un enchaînement combinatoire qui n'est pas totalement élucidé, sa dynamique focalisée sur le myomètre dépend des propriétés de stabilité ou d'instabilité du système dans son ensemble. Le concept d'instabilité critique étant défini par l'aptitude à la transition progressive d'un état de repos, ou d'activité faible, vers une activité cohérente dans l'espace et dans le temps, la parturition pourrait être représentée comme une instabilité critique. Un modèle mathématique a été proposé (Sornette et coll., 1994 ; Sornette et coll., 1995), qui n'a de sens que si son étude débouche sur l'expérimentation. Un programme de recherche clinique sur la mise en pratique expérimentale de ce nouveau cadre d'analyse est donc envisagé, utilisant une méthode de mesure acoustique de la contraction utérine chez la femme enceinte. La réalisation de ce programme original qui pourrait améliorer la prédiction de l'accouchement et le diagnostic de situations anormales pré et post-maturité nécessite une coopération soutenue entre mathématiciens, physiciens, biologistes et médecins.

## **Interface foeto-maternelle, spécificité de l'espèce humaine**

Face à la difficulté de mettre en évidence l'existence d'un signal foetal initiateur de la parturition dans l'espèce humaine, les potentialités du placenta humain ont été explorées. De tous les organes, c'est celui qui présente la plus grande spécificité d'espèce quant à ses caractéristiques morphologiques, structurales et fonctionnelles (Kaufmann et Burton., 1994). Grâce à des interactions extrêmement complexes et évolutives entre cellules foetales et maternelles, il existe en effet, selon les espèces, plusieurs manières d'optimiser les échanges foeto-maternels, via le placenta, et de permettre à l'organisme maternel de s'adapter à l'état gestationnel. La diversité d'espèce, constatée dans les mécanismes de déclenchement de l'accouchement, pourrait en partie être

liée au mode de placentation, et plus précisément aux propriétés du trophoblaste. Un éclairage nouveau sur les mécanismes de la parturition pourrait être obtenu à partir de l'étude des interactions subtiles entre les différents types cellulaires de l'interface fœto-maternelle et la particularité, à ce site, de l'espace sanguin intervilloux. Des substances de nature très variée, hormones stéroïdes, eicosanoïdes, neurotransmetteurs, peptides vasoactifs, facteurs de croissance, cytokines... sont synthétisées à l'interface fœtomaternelle par différents types d'épithélium (trophoblastique, amniotique et décidual) et par des cellules de l'immunité. Ces substances, dont l'action est pleiotrope, pourraient par le biais d'interactions de type paracrine/autocrine contrôler localement le développement et l'activité motrice de l'utérus adjacent. Leur impact dans le déclenchement du travail reste toutefois indéterminé.

Le placenta est doué de multiples fonctions : il assure et sélectionne les échanges entre la mère et le fœtus et possède la capacité de protéger celui-ci d'un rejet maternel (rôle immunitaire). C'est également une glande endocrine extrêmement efficace. La complémentarité entre les systèmes enzymatiques du placenta et ceux de la surrénale fœtale réalise un système endocrinien relativement autonome au sein de l'organisme maternel. Le placenta peut s'implanter sur d'autres sites maternels que l'utérus et parfois mener la grossesse jusqu'à son terme. Par ailleurs, la mort fœtale n'entraîne pas, tout au moins dans l'immédiat, de modifications notables dans le métabolisme placentaire. De même, certaines lésions placentaires n'ont pas toujours de signification pathologique pour le fœtus et leur signification peut changer avec l'âge gestationnel (Salafia et coll., 1995). Le placenta, parce qu'il présente des fonctions similaires à celles de différents organes chez l'adulte (rein, foie, poumon, tube digestif...) et possède un haut degré d'autonomie dans le contrôle de son développement et de ses propres fonctions, représente plus qu'un organe (Ferré, 1995).

### Structure du placenta

La structure du placenta se modifie constamment au cours de la gestation. C'est vers le 21<sup>ème</sup> jour de la gestation que son réseau vasculaire intravillitaire amorcé dans le mésenchyme va se raccorder aux vaisseaux ombilico-allantoïdiens. Ce réseau vasculaire va, par son développement, conditionner la maturation de la villosité qui représente l'élément structural et fonctionnel du placenta. Elle est constituée d'un épithélium, le trophoblaste, qui gaine une zone mésenchymateuse parcourue par la vascularisation fœtale. Les cellules cytotrophoblastiques mononuclées, prépondérantes en début de grossesse, se caractérisent par un taux élevé de prolifération. Il apparaît ensuite un syncytium qui résulte de la fusion de cellules cytotrophoblastiques. Le syncytiotrophoblaste correspondrait à la partie fonctionnellement différenciée du trophoblaste. A terme, le trophoblaste villositaire comporte une couche discontinue de cellules cytotrophoblastiques et une couche ininterrompue de

syncytiotrophoblaste baignant dans l'espace sanguin maternel intervillitaire. Le placenta humain est donc de type hémomonochorial. Les circulations maternelle et fœtale sont indépendantes, séparées par la « membrane » ou barrière placentaire qui, dans l'espèce humaine, est l'une des plus simples puisqu'elle ne comporte que trois structures : le trophoblaste villositaire, le tissu conjonctif interstitiel et la paroi des capillaires. Cette membrane s'aminicit au cours de la grossesse pour n'avoir que 1 à 6 mm d'épaisseur à terme. Sa surface est alors d'environ 11 m<sup>2</sup>. La richesse de division des villosités et la présence de microvillosités sur la membrane du syncytiotrophoblaste, côté maternel, augmentent encore les échanges foeto-maternels. Les caractéristiques et les propriétés des cellules endothéliales des capillaires du système vasculaire placentaire fœtal ainsi que leurs interactions avec le trophoblaste adjacent restent à découvrir.

L'une des caractéristiques les plus marquantes du trophoblaste villositaire est l'importante synthèse et sécrétion de molécules biologiquement actives, hormones stéroïdes et polypeptidiques, protéines, eicosanoïdes et peptides vasoactifs. La synthèse de neurotransmetteurs par le trophoblaste est particulièrement intéressante puisque le placenta est comme le cordon ombilical dépourvu d'innervation. Des facteurs présentant une étroite homologie avec leurs correspondants de l'axe hypothalamo-hypophysaire (*Gonadotropin releasing hormone* - GnRH, *Somatotropin release inhibiting factor* - SRIF, *Thyrotropin-releasing hormone* - TRH, *Corticotropin-releasing hormone* - CRH) et capables de contrôler la synthèse et la sécrétion d'une grande variété d'hormones ont été mis en évidence dans le placenta. Plus récemment, des neuropeptides, des facteurs de croissance dont certains angiogéniques, des cytokines se sont vus attribuer une origine placentaire. Pour la plupart de ces molécules, des récepteurs spécifiques ont été identifiés au niveau du trophoblaste villositaire, suggérant un contrôle local de type autocrine/paracrine, voire intracrine, des fonctions endocrine et immune du placenta. Le trophoblaste apparaît comme un système remarquablement intégré et représente un modèle pour l'étude au niveau moléculaire et cellulaire des interactions neuro-immuno-endocriniennes.

Une autre particularité du trophoblaste est sa faculté de coloniser les tissus maternels (Pijnenborg, 1990 ; Aplin, 1991) (figure 7.2). Dès l'implantation, des cellules trophoblastiques qui bordent le blastocyste migrent dans l'endomètre et la couche circulaire interne du myomètre (trophoblaste interstitiel). Certaines de ces cellules, constituant le trophoblaste endovasculaire, se multiplient dans la lumière des vaisseaux. Les cellules trophoblastiques se substituent aux cellules endothéliales puis aux cellules musculaires lisses et aux fibres élastiques de la média. Ce phénomène est du même type que celui observé lors de l'établissement de métastases par les cellules tumorales transitant dans la circulation sanguine. Ces remaniements, qui conduisent à la dilatation des artères utérines, insensibles aux agents vasoconstricteurs, permettent un débit important du sang maternel vers la chambre intervillieuse.

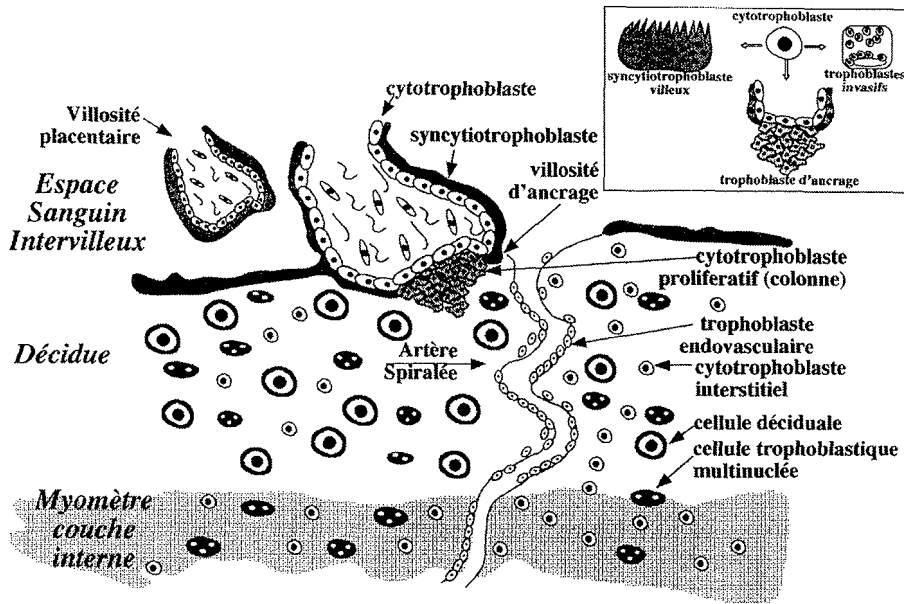


Figure 7.2 : Invasion des structures utérines maternelles par le trophoblaste (d'après Aplin, 1991).

Un défaut dans l'invasion des vaisseaux utérins par le trophoblaste conduit à la persistance de résistances vasculaires élevées et à une hypoperfusion placentaire. Il est associé à la genèse de pathologies comme le retard de croissance intra-utérin et la prééclampsie (Roberts et Redman, 1993). Celle-ci est d'ailleurs actuellement considérée comme une pathologie placentaire, d'autant que le trophoblaste villositaire est également affecté et qu'un facteur encore non identifié, synthétisé par le syncytiotrophoblaste, altère le fonctionnement de l'endothélium vasculaire maternel (Smarason et coll., 1996).

### Propriétés du placenta

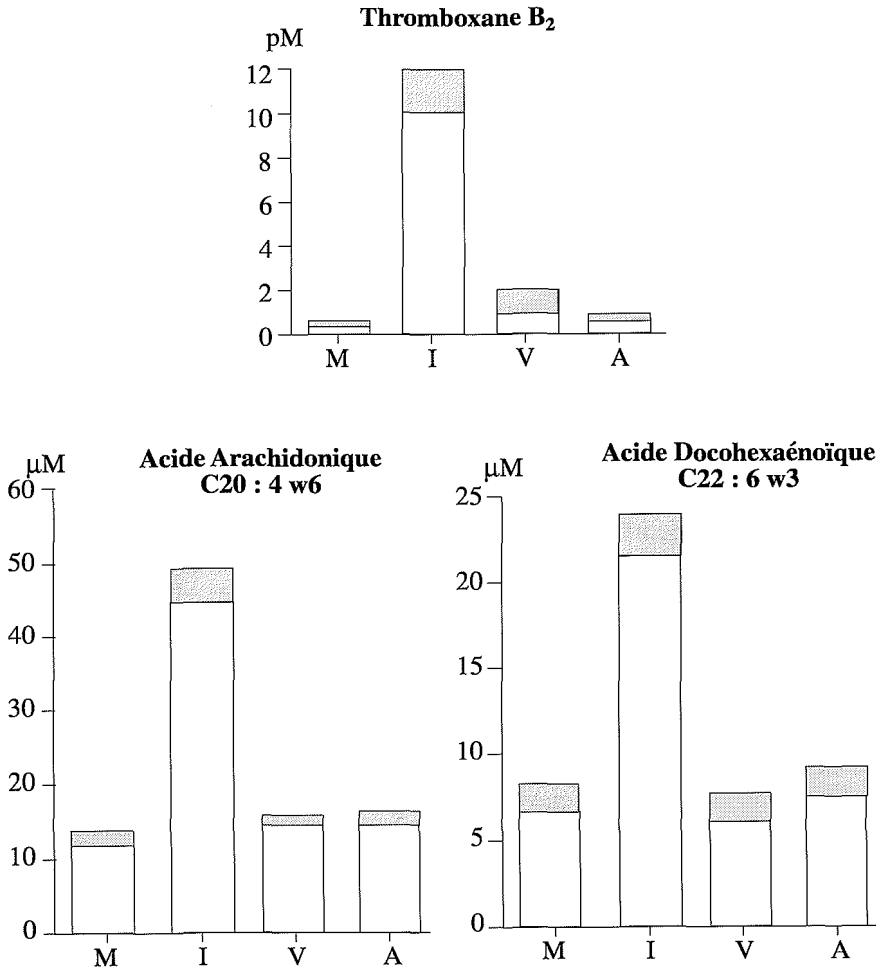
Les signaux qui, à l'interface foeto-maternelle, contrôlent la migration de la cellule cytotrophoblastique initiale sont encore très peu connus (Irving et Lala, 1995). C'est dans l'espèce humaine que l'invasion des tissus maternels par les cellules trophoblastiques est la plus étendue. L'antigène exprimé par le trophoblaste invasif est de type HLA-G, non classique, non ou mal reconnu par les cellules de l'immunité maternelle : il permet au trophoblaste invasif d'échapper à l'activité lytique des cellules *natural killer* (NK) déciduals, des macrophages et des lymphocytes maternels (Cross et coll., 1994 ; Yang et coll., 1995 ; Roberts et coll., 1996). La détermination précise du phénotype du trophoblaste extra-villositaire invasif ainsi que ses interactions avec les


cellules de la décidue font actuellement l'objet de nombreuses études (Takayama et coll., 1989 ; Irving et coll., 1995 ; Bischof et coll., 1995 ; Vicovac et coll., 1995 ; Stiemer et coll., 1995). Les propriétés protéolytiques et d'adhésion à la matrice extra-cellulaire du trophoblaste invasif semblent se modifier sous l'influence de nombreux facteurs (facteurs de croissance, cytokines, prolactine...) libérés par les cellules maternelles environnantes, mais il reste à déterminer ce qui limiterait cette migration trophoblastique (Fay et Grudzinskas, 1991). Il serait également intéressant de savoir quelles substances sont synthétisées par les cellules trophoblastiques présentes dans la couche circulaire interne du myomètre, qui pourraient directement contrôler l'activité des fibres musculaires lisses et la constitution de la matrice extracellulaire (Doualla-Bell Kotto Maka et Ferré, 1992 ; Brosens et coll., 1995).

L'espace sanguin maternel intervillitaire constitue un système vasculaire caractéristique de la placentation hémochoriale. Le sang maternel, issu des artères utérines, envahit les moindres méandres des villosités placentaires puis repart vers l'organisme maternel par les veines utérines. La circulation intervillieuse, par ses caractéristiques hémodynamiques et sa teneur en oxygène, exercerait un impact considérable sur la circulation foeto-placentaire. Au carrefour de la communication entre la mère et le fœtus, elle constitue un système évolutif adaptant l'espace intervillieux au flux sanguin maternel par divers mécanismes : coagulation, dépôts de protéines fibreuses (fibronectine foetale, ténascine...) (Kaufman et Burton, 1994). Une annexine (V) exprimée par le syncytiotrophoblaste, à propriétés anticoagulantes et inhibitrices de l'agrégation plaquettaire, jouerait un rôle important dans le maintien de la fluidité du sang intervillieux (Krikun et col., 1994). Cette circulation, qui comporte deux épithéliums d'origine différente, le trophoblaste foetal et la décidue maternelle, pouvant être assimilés à des endothéliums vasculaires, est considérée comme un paradoxe biologique et immunologique. Avec la progression de la grossesse, le placenta recouvre une partie de plus en plus importante de la cavité utérine. A terme, cet espace sanguin intervillieux représenterait environ 23 à 38 % du volume placentaire. La physiologie de la placentation semble se diviser en deux phases dans l'espèce humaine, même si cette conception reste encore très controversée. Le placenta humain ne deviendrait hémochorial qu'après environ 13 à 14 semaines de grossesse. Jusqu'à cette période, c'est un plasma opalescent qui occuperait la chambre intervillieuse, les éléments sanguins maternels étant retenus par le trophoblaste invasif qui a envahi la lumière des artères utéro-placentaires (Foidart et coll., 1992 ; Hustin, 1995). La composition du sang intervillieux, encore mal connue, peut être considérée comme la résultante des substances libérées par le trophoblaste, la décidue, ainsi que des substances présentes dans la circulation maternelle utérine. En fin de grossesse, les concentrations en peptides vasoactifs (endothélines...), eicosanoïdes (thromboxane A<sub>2</sub>...) et acides gras polyinsaturés (acides arachidonique et docosahexaénoïque) sont très élevées dans le sang intervillieux et différentes de celles déterminées dans le sang du cordon et le sang maternel périphérique (Bourgeois et coll., 1997 ; Benassayag

et coll., 1997) (Figure 7.3). Certaines de ces substances, comme l'endothéline-1, sont des effecteurs directs et puissants de la contraction utérine (Doualla-Bell Kotto Maka et Ferré, 1992 ; Hélyut et coll., 1995).

Les acides gras polyinsaturés précurseurs d'eicosanoïdes et de docosanoïdes contrôlent directement ou indirectement l'activité du muscle utérin. Le fait qu'un régime riche en acides gras de cette série ( $n = 3$ ) augmente le poids de l'enfant à la naissance en prolongeant la gestation, suggère l'existence d'une relation entre le développement du cerveau fœtal et la parturition (Olsen et



**Figure 7.3 :** Concentrations plasmatiques de thromboxane B<sub>2</sub> (métabolite du thromboxane A<sub>2</sub>), et des acides arachidonique et docohexaénoïque en fin de grossesse (d'après Benassayag et coll., 1997). M : circulation périphérique maternelle ; I : espace intervilleux ; V : veine du cordon ombilical ; A : artères du cordon ombilical.  : écart moyen standard



coll., 1986, 1991). Les phospholipides du cerveau et de la rétine sont caractérisés par un fort contenu en acide docosahexaénoïque : 80 % de celui-ci s'accumule dans le cerveau fœtal entre la 26<sup>ème</sup> et la 40<sup>ème</sup> semaine de gestation (Bayon et coll., 1993). Les enfants nés avant 32 semaines qui présentent de faibles concentrations de cet acide gras développent des troubles neurologiques et visuels (Crawford et coll., 1992). Une étude récente montre une « poussée accrétionnelle » des acides gras polyinsaturés dans la rétine neurale du fœtus humain entre 20 et 23 semaines de gestation (Léger et coll., 1995). Dans ce contexte, c'est à l'interface fœto-maternelle et en relation avec le déclenchement du travail que le rôle des acides gras essentiels, en particulier dans le métabolisme et l'action des hormones stéroïdes, doit être maintenant recherché. De même les propriétés immunomodulatrices de ces acides gras dans les mécanismes de la parturition restent à explorer.

## Signaux régulateurs de l'activité utérine

Avec les hormones stéroïdes, les signaux hormonaux les plus connus et les plus étudiés sont les catécholamines, l'ocytocine et les prostaglandines, qui ont suscité l'intérêt des obstétriciens en raison de leurs applications : inhibition du travail par les agonistes  $\beta$ 2-adrénergiques ( $\beta$ -mimétiques) et les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines ou, à l'inverse, induction du travail par l'ocytocine et les prostaglandines. Malgré une augmentation des taux plasmatiques et amniotiques des prostaglandines mise en évidence par certains auteurs dans les semaines précédant le terme, il semble que ces substances soient des effecteurs essentiels des différentes phases et processus (contractions du myomètre et dilatation du col) de l'accouchement physiologique plutôt que du déclenchement du travail (Carbonne et coll., 1997).

De même, le rôle initiateur de l'ocytocine et de l'arginine vasopressine est très controversé. Il est maintenant acquis que leurs taux circulants n'augmentent pas pendant la grossesse et la période précédant l'accouchement, même si des variations dans la sécrétion pulsatile de l'ocytocine sont observées. Son taux ne s'élèverait qu'au moment de la phase d'expulsion du fœtus (Maggi et coll., 1994). Même à des taux élevés, l'ocytocine peut difficilement induire le travail avant terme. L'augmentation des jonctions cellulaires observée lors du travail prématuré (Balducci et coll., 1993), en favorisant la communication intercellulaire, serait un préalable qui permettrait au myomètre d'être stimulé par l'ocytocine. Dans l'espoir de renforcer les stratégies tocolytiques, l'élaboration d'antagonistes sélectifs des récepteurs à l'ocytocine est en cours.

Il est important de mettre en exergue la nature pléiotropique de l'ensemble des signaux qui, à des degrés divers, contrôlent l'activité utérine. Les modalités de transmission d'un signal extracellulaire permettant d'obtenir ces différents effets biologiques mettent en jeu des mécanismes intracellulaires reposant principalement sur des cascades de phosphorylation. Il existe des points

de convergence entre ces différents mécanismes. Ces phénomènes de coopération *cross-talk* font que la réponse à un signal donné dépendra très étroitement des autres signaux en présence : elle sera activatrice ou inhibitrice, plus probablement synergique qu'additive. De plus, le contrôle différentiel de l'expression et de l'activité des différentes isoformes des protéines qui interviennent à chaque étape de la transmission du signal (récepteurs, protéines G hétérotrimériques, effecteurs enzymatiques...) assure la spécificité et contribue à la diversité des réponses biologiques (Raymond, 1995).

### Agents relaxants

Au cours du troisième trimestre de la grossesse, il apparaît une désensibilisation hétérologue aux agents relaxants ( $\beta$ 2-adrénergiques et prostaglandines activateurs de l'adénylate cyclase) (figure 7.4). Cette perte de réponse en terme de relaxation s'accompagne d'une réduction importante du nombre de récepteurs  $\beta$ -adrénergiques dans le myomètre. En revanche, des investigations complémentaires seraient nécessaires afin de déterminer quels types de récepteurs aux prostaglandines sont concernés par ce phénomène de désensibilisation, et quelle serait leur évolution en fin de grossesse. Parmi les cinq grands types de récepteurs aux prostanoides présents dans le myomètre humain gravide, certains seraient activateurs et d'autres inhibiteurs de la contraction, chaque prostaglandine naturelle pouvant interagir avec plusieurs de ces récepteurs. Cette caractéristique serait responsable des effets biphasiques des prostaglandines sur la contraction *in vitro* (Wikland et coll., 1982).

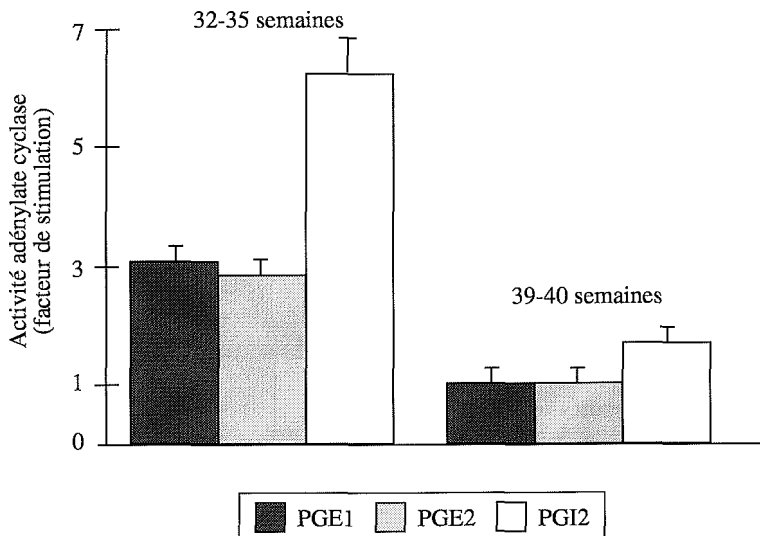


Figure 7.4 : Modification de l'activation de l'adénylate cyclase par les prostaglandines (PGE1, PGE2, PGI2) dans la couche longitudinale du myomètre humain en fin de grossesse (d'après Doualla-Bell Kotto Maka et Ferré, 1992).

Une telle désensibilisation explique pourquoi les  $\beta$ -mimétiques administrés chez la femme enceinte pour prévenir ou inhiber la contraction prématurée ne doivent pas l'être trop tardivement et pour quelle raison ils ne sont efficaces qu'à court terme. Dans le myomètre humain à terme, différents mécanismes contribuent à baisser la concentration d'AMPc. Une étude récente montre que la désensibilisation concerne également une diminution de l'activation de l'adénylate cyclase par la CRH dans le myomètre à terme (Grammatopoulos et coll., 1996), liée à l'altération du couplage des récepteurs du CRH au composant catalytique de l'adénylate cyclase via une protéine Gs. Un couplage des récepteurs  $\beta_2$  et  $\alpha_2$ -adrénergiques à une protéine Gi inhibitrice de l'adénylate cyclase a également été observé (Litime et coll., 1989 ; Breuiller et coll., 1990). Une protéine Gi serait par ailleurs partie prenante des effets contracturants de l'ocytocine dans le myomètre humain (Phaneuf et coll., 1996). La diminution des capacités de synthèse de l'AMPc observée en fin de grossesse pourrait encore être accentuée au niveau de sa dégradation enzymatique. Une famille d'isoformes de nucléotide cyclique phosphodiesterase (PDE), qui dégrade l'AMPc avec une forte affinité, est très représentée dans le myomètre humain en fin de grossesse. Cette activité PDE 4 est hormono-sensible et constitue le point d'impact d'agents pharmacologiques à propriétés myorelaxantes et anti-inflammatoires (Leroy et coll., 1989 ; Leroy et coll., 1994 ; Cohan et coll., 1996 ; Turner et coll., 1996). La (ou les) isoforme(s) préférentiellement exprimées dans le myomètre humain sont en cours de caractérisation.

La voie du monoxyde d'azote (NO) apparaît être un maillon important dans les mécanismes responsables du maintien de l'état quiescent de l'utérus pendant la grossesse. Son utilisation dans le traitement de la menace d'accouchement prématuré a d'ailleurs été proposée (Lees et coll., 1994). Le relâchement du muscle utérin induit par le NO présenterait l'avantage de permettre certaines manœuvres obstétricales délicates (Peng et coll., 1989 ; Bayhi et coll., 1992). Le NO active la guanylate cyclase, il s'ensuit une augmentation du GMPc qui comme l'AMPc provoque la relaxation. Par un processus identique à celui mis en évidence dans le muscle lisse vasculaire, des taux élevés de GMPc pourraient potentialiser l'effet relaxant de l'AMPc en inhibant son hydrolyse par la PDE 3 (Lugnier et Komars, 1993). Le système, NO synthase-GMPc très actif dans l'utérus humain gravide, décroît de façon notable au moment du travail (Izumi et coll., 1993 ; Buhimschi et coll., 1995).

### **Agents contracturants**

La voie d'activation de la phospholipase C (PLC) est le principal mécanisme de transduction emprunté par les prostaglandines, l'ocytocine, les agents  $\alpha_1$ -adrénergiques et les endothélines pour provoquer la contraction dans le myomètre à terme (Breuiller-Fouché et coll., 1991 ; Doualla-Bell Kotto Maka et coll., 1993). L'endothéline-1 qui, *in vitro*, est un agent utérotonique aussi puissant que l'ocytocine (Word et coll., 1992), se trouve être l'agent activateur le plus efficace de la PLC dans la couche longitudinale du myomètre

humain. Dans d'autres muscles lisses, ces agents utérotoniques ont aussi recours à d'autres voies de transduction qui peuvent potentialiser ou inhiber leur action via la PLC. Les mécanismes par lesquels ces substances stimulent la contractilité du myomètre humain en fin de grossesse et pendant le travail sont très mal connus et il est parfois difficile de dégager une cohérence de résultats qui restent souvent fragmentaires. Les travaux les plus récents montrent que deux types de récepteurs aux endothélines,  $ET_A$  et  $ET_B$ , coexistent dans le myomètre humain (Breuiller-Fouché et coll., 1994), mais que seuls les  $ET_A$ , prépondérants et couplés à la PLC, sont impliqués dans la contraction induite par les endothélines-1 et 3 (Héluy et coll., 1995). Les données relatives à l'influence de la grossesse sur les récepteurs et la réponse contractile du myomètre aux endothélines sont peu nombreuses et contradictoires (Word et coll., 1990 ; Maggi et coll., 1994).

L'ocytocine, et vraisemblablement la CRH et les endothélines, stimulent l'activité phospholipase  $A_2$  qui s'accompagne de la synthèse de prostaglandines endogènes dans le myomètre humain gravide. Celles-ci stimulent à leur tour la PLC, amplifiant ainsi les effets directs de ces agents utérotoniques. La potentialisation par l'endothéline-1 de la réponse contractile à l'ocytocine dans le myomètre humain en fin de grossesse relance indirectement le débat du rôle respectif de ces substances dans le déclenchement du travail (Valenzuela et coll., 1995).

La production des prostaglandines s'accroît de la mi-gestation à l'approche du terme, en corrélation avec une variation de l'expression des enzymes responsables de leur production (Carbonne et coll., 1997). Par exemple, l'expression de la cyclo-oxygénase constitutive (COX-1) dans le myomètre diminue à terme, tandis que celle de la forme induite (COX-2) augmente. Par ailleurs, l'expression de COX-1 n'est pas modifiée par le travail alors que celle de COX-2 diminue, soulignant l'existence d'un contrôle différentiel de ces enzymes (Zuo et coll., 1994). A l'inverse, l'expression de COX-2 augmente dans l'amnios avec le travail (Slater et coll., 1995), suggérant que cette isoforme serait impliquée dans l'initiation du travail, et pourrait représenter une cible pour des inhibiteurs spécifiques de la synthèse des prostaglandines (Keirse, 1995).

Il est maintenant évident que, dans l'espèce humaine, la parturition est conditionnée par le passage progressif du myomètre d'un état quiescent où la fonctionnalité du système adénylate cyclase prédomine, vers d'autres voies de transduction qui favorisent à terme la mobilisation du  $(Ca_{2+})_i$  et la contraction. Ces résultats confrontés à ceux obtenus chez l'animal par d'autres équipes soulignent l'extrême spécificité d'espèce en ce qui concerne la réponse de ces systèmes enzymatiques aux signaux hormonaux dans le myomètre gravide. Confrontés à la difficulté d'identifier parmi ces signaux d'origine maternelle ou foetale, circulants ou locaux, ceux qui sont particulièrement pertinents dans cette évolution, il semble judicieux d'orienter les recherches sur les facteurs responsables de l'expression et de la fonctionnalité des protéines G

qui, au carrefour de ces processus de transduction, sont susceptibles de modifier l'équilibre entre la formation d'AMPc et le métabolisme des phosphoinositides. Bien que n'ayant pas encore reçu de démonstration directe dans le myomètre humain, un rôle pour les hormones stéroïdes sur l'expression différentielle d'isoformes de protéines G est proposé.

## Hormones stéroïdes et glucocorticoïdes

Dans l'espèce humaine, la production placentaire et les taux plasmatiques maternels des hormones stéroïdes qui augmentent au cours de la grossesse ne sont pas significativement modifiés pendant la période précédant le déclenchement de l'accouchement. Néanmoins, plusieurs équipes ont montré que, pendant la grossesse, les concentrations de progestérone et d'œstrogènes évoluaient, dans des tissus cibles tels que les membranes fœtales et le myomètre, de manière totalement différente des taux plasmatiques (Csapo et Pulkkinen, 1977 ; Ferré et coll., 1978 ; Batra et coll., 1978). Il est aussi intéressant de constater que le rapport  $17\beta$ -œstradiol/progestérone est localement plus élevé en fin de grossesse, en particulier, dans le myomètre, au niveau de l'insertion placentaire qui représente une aire importante à ce stade. Il semble donc que le myomètre évolue vers un état d'imprégnation œstrogénique plus favorable à la contraction. Des études récentes montrent que chez des femmes ayant des contractions prématurées, les concentrations d'œstradiol- $17\beta$  dans le liquide amniotique et le plasma maternel sont plus élevées chez celles qui accouchent prématurément que chez celles qui accouchent à terme (Romero et coll., 1988 ; Mazor et coll., 1994). En cas de grossesse post-mature, il semble que les concentrations myométriales et plasmatiques de progestérone diminuent sans qu'il y ait eu déclenchement du travail (communication Françoise Ferré).

La progestérone, grâce à ses propriétés immuno-suppressives et anti-inflammatoires (inhibition de l'activité et de la prolifération des lymphocytes, contrôle de la production de cytokines immuno-suppressives dans la décidue et le trophoblaste), contribue à prévenir le rejet du fœtus et du placenta pendant la grossesse (Szekeres-Bartho et coll., 1995). Elle inhibe *in vitro* l'activité spontanée du myomètre humain en fin de grossesse, ainsi que son activité provoquée par d'autres effecteurs tels que l'ocytocine et l'œstradiol- $17\beta$  (Pinto et coll., 1964 ; Pinto et coll., 1967). Certains effets activateurs de la progestérone sur l'activité spontanée doivent cependant être mentionnés : ils sont observés *in vitro* après exposition prolongée du lambeau myométrial en présence du stéroïde, comme c'est le cas dans la situation *in vivo* à terme où la progestérone est constamment présente. C'est ainsi que si la progestérone retarde le début des contractions, elle augmente leur fréquence une fois celles-ci établies (Löfgren et coll., 1992 ; Löfgren et Bäckström, 1994). Il conviendrait toutefois de parvenir à une meilleure analyse des réponses obtenues et de considérer chacun des paramètres de la contraction (tonus de base,

amplitude ou intensité totale, intensité vraie, fréquence, durée...). Le myomètre est un organe hétérogène constitué de plusieurs couches musculaires qui diffèrent par leur origine embryologique, leurs propriétés structurales et fonctionnelles, en particulier dans le maintien de la gestation et le déclenchement du travail (Doualla-Bell Kotto Maka et Ferré, 1992). Les effets des hormones stéroïdes, nettement plus accentués dans la couche myométriale circulaire adjacente à la décidue que dans la couche longitudinale adjacente à la séreuse, signalent le problème du rôle respectif de ces deux couches.

### Mécanismes d'action

Beaucoup d'inconnues subsistent quant aux mécanismes d'action et aux effets des hormones stéroïdes placentaires, d'autant qu'elles possèdent de multiples sites d'action dans le complexe utéro-placento-fœtal. Il existe indéniablement des effets rapides non génomiques, assez peu étudiés à l'heure actuelle dans le myomètre. Ainsi, la progestérone, hyperpolarisante, exerce un effet relaxant immédiat en inhibant les canaux calciques VOC de type L responsables de l'entrée du calcium dans la cellule et, par voie de conséquence, l'activité de MLCK et celles d'autres enzymes  $\text{Ca}^{2+}$ CaM dépendantes comme les cyclases et les phosphodiesterases qui contrôlent les taux d'AMPC et de GMPc. L'AMPC est également un activateur de la prolifération cellulaire en activant la transcription de gènes qui répondent au « *cAMP response element* » (CRE) : il existerait donc une interférence via l'AMPC entre les effets non génomiques et génomiques des hormones stéroïdes. Cet aspect vient seulement d'être abordé dans le muscle lisse vasculaire (Farhat et coll., 1996). Par ailleurs, la progestérone diminue, tandis que l'œstradiol-17 $\beta$  augmente, la fluidité de la membrane plasmique, en agissant sur les phosphoglycoprotéines. Ces modifications influencent l'organisation et la fonction de différents récepteurs et enzymes membranaires, conférant ainsi une spécificité à la réponse biologique (Withing et coll., 1995). Il est plausible que ces phénomènes aient une répercussion sur les changements de forme que subit la cellule au cours du cycle contraction-relaxation (Small, 1995).

Par différents effets génomiques à plus long terme, la progestérone et l'œstradiol-17 $\beta$  sont des éléments déterminants dans les phénomènes de croissance et de différenciation qui affectent, pendant la grossesse, les différents types cellulaires présents dans l'utérus. Dans le myomètre comme dans le col, les récepteurs aux hormones stéroïdes exerceraient leurs effets pléiotropes en modulant dans différents types cellulaires la transcription d'une multitude de gènes cibles qui codent pour des protéines de structure, contractiles, ou pour des protéines enzymatiques responsables de la production d'autres effecteurs de l'activité utérine (prostaglandines...), de la dégradation (collagénases, protéases, peptidases, phospholipases...) et pour diverses autres protéines impliquées dans la transduction intracellulaire (canaux ioniques, récepteurs adrénérgiques...).

Les résultats concernant l'évolution des récepteurs des hormones stéroïdes dans le myomètre humain gravide sont à l'heure actuelle très controversés. Les plus récents indiquent que ces récepteurs sont présents dans la musculature lisse et les vaisseaux du myomètre en fin de grossesse et que seuls les récepteurs à la progestérone diminueraient avec le déclenchement du travail, qu'il soit prématuré ou non (How et coll., 1995). La réponse des gènes modulés par les hormones stéroïdes nécessite souvent l'interaction de leurs récepteurs avec d'autres facteurs de transcription, par exemple le complexe proto-oncogène *Jun/Fos* dont la synthèse serait elle-même sous dépendance stéroïdienne. Il est difficile de dissocier les effets propres des hormones stéroïdes, qu'ils soient directs ou indirects, de ceux des autres signaux hormonaux, les voies de signalisation empruntées notamment par les facteurs de croissance et les hormones stéroïdes étant étroitement associées. Cette difficulté est encore augmentée par la complexité des relations entre les hormones stéroïdes et leurs récepteurs, qui peut en partie expliquer la complémentarité et l'antagonisme de la progestérone et l'œstradiol-17 $\beta$ . Dans le myomètre, les œstrogènes sont nécessaires à la synthèse des récepteurs de la progestérone (ce qui n'est pas le cas dans l'endomètre), tandis que la progestérone inhibe l'expression des récepteurs des œstrogènes et celle de son propre récepteur. Comme d'autres récepteurs nucléaires dits « orphelins », les récepteurs des hormones stéroïdes pourraient être fonctionnels en absence de ligand. Le développement d'anti-hormones pures dont les sites d'action seraient parfaitement élucidés devrait conduire à mieux cerner les effets biologiques de chacun de ces stéroïdes (Chwalisz, 1994). Les récepteurs stéroïdiens inactifs sont liés à un grand complexe protéique incluant des immunophilines. Des travaux récents indiquent que cette famille de protéines qui lie la calmoduline contrôle la fonction biologique des immuno-suppresseurs (rapamycine, cyclosporine A...) en inhibant les voies de signalisation conduisant à l'activation des lymphocytes. Les immunophilines seraient impliquées dans divers mécanismes, dont le transport des récepteurs stéroïdiens du cytoplasme au noyau, et l'activité de liaison des récepteurs pour les stéroïdes et leurs antagonistes. Elles participeraient au rétrocontrôle de la prolifération cellulaire (Renoir et coll., 1994 ; Doucet-Brutin et coll., 1995).

Pendant la grossesse, l'activité contractile du myomètre n'est pas nulle. Les contractions dites de Braxton-Hicks correspondent à des contractions isolées soumises au nyctémère, le plus souvent désynchronisées, rendant compte d'une résistance à la propagation du signal d'un point de l'utérus à un autre. Cependant, une augmentation progressive de la fréquence, de l'intensité et de la durée de ces contractions est observée en fin de grossesse. L'obtention de contractions intenses, régulières et propagées correspondrait au signal déclenchant. Il est évident que les hormones stéroïdes, en déterminant certaines des modifications biochimiques des différents constituants de la matrice extracellulaire qui entoure les faisceaux de cellules musculaires lisses, améliorent au niveau du myomètre la propagation du signal et au niveau du col sa

maturation et sa distensibilité (Cabrol, 1991). Il est probable que des molécules d'adhésion de type intégrines participent, comme dans d'autres muscles lisses, au couplage intercellulaire. Cependant, elles n'ont été étudiées ni dans le myomètre, ni dans le col. L'apparition dans la membrane plasmique des cellules myométriales de structures assimilables à des canaux (jonctions cellulaires ou « *gap junctions* ») maximalise le couplage intercellulaire. Dans le myomètre humain, l'œstradiol-17 $\beta$  augmente, tandis que la progestérone inhibe, l'expression du gène qui code pour la connexine 43, composant majeur de ces jonctions. La synthèse de cette protéine augmente à terme pour atteindre un maximum pendant le travail (Garfield et coll., 1980 ; Garfield et Hayashi, 1981).

### Possibilités thérapeutiques

La progestérone apparaît indispensable au maintien de la gestation puisqu'on ne connaît pas de situation où la grossesse soit maintenue avec une progestéronémie effondrée. Néanmoins, l'efficacité de la progestérone pour arrêter le travail prématuré reste à démontrer. Dans l'espèce humaine, les antiprogestatifs seuls induisent l'expulsion ovulaire dans les premiers stades de la gestation. Au-delà, ils provoquent dans la majorité des cas la contraction prématurée et parfois la maturation du col (Frydman et coll., 1991 ; Cabrol, 1994). L'efficacité du RU 486 (antagoniste des récepteurs de la progestérone et des glucocorticoïdes) diminue avec l'avancement de la grossesse. Son efficacité accrue pour induire le travail au second trimestre après mort fœtale ou rupture spontanée des membranes met en cause un ou d'autres facteurs inhibiteurs d'origine fœtale (Cabrol et coll., 1990, 1996). On constate après l'administration du RU 486 une augmentation de la sensibilité myométriale à l'action contracturante des prostaglandines, quel que soit l'âge gestationnel. En revanche, l'action facilitatrice du RU 486 sur l'action contracturante de l'ocytocine n'est pas observée en début de grossesse (Swahn et Bygdeman, 1988).

L'administration d'œstrogènes en fin de grossesse peut conduire à stimuler l'activité utérine et accélérer la maturation du col sans pour autant déclencher la parturition. Le fait que la parturition intervienne normalement à terme dans plusieurs situations cliniques caractérisées par une baisse importante de la production des œstrogènes (anencéphalie et hypotrophie surrénalienne fœtales, déficits en stérol-stéroïde-sulfatase et aromatasé placentaires) pose le problème de la signification physiologique de ces stéroïdes dans le maintien de la grossesse. Sans exclure leur action déterminante, certains auteurs considèrent que les œstrogènes seraient produits en excès. Cette hypothèse tend à conforter l'idée que leurs concentrations au niveau des sites d'action ne sont pas en relation directe avec leurs taux de production mais restent compatibles avec les effets biologiques précités. C'est d'ailleurs sur la base de cette hypothèse que le concept d'unité fœto-placentaire, jusqu'alors limité à la biosynthèse des œstrogènes, est maintenant étendu à d'autres



interactions entre le fœtus et le placenta établissant une relation entre le développement fœtal et la durée de la gestation chez les primates (Pepe et Albrecht, 1995).

### Glucocorticoïdes

Chez la femme, à l'inverse de la brebis, le début du travail ne semble pas directement lié à la production de glucocorticoïdes par le fœtus (Liggins et coll., 1973). Dans le placenta, la  $11\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase, qui catalyse l'interconversion du cortisol actif en cortisone inactive, jouerait un rôle clef dans le déterminisme de la parturition, d'où la notion « d'horloge placentaire ». Jusqu'à la mi-gestation, cette enzyme localisée dans le trophoblaste favorise la formation de cortisol à partir de cortisone. Ensuite et jusqu'au terme, les œstrogènes produits localement en quantité croissante augmenteraient l'expression de cette enzyme qui assurerait de façon privilégiée la synthèse de cortisone, protégeant ainsi le fœtus des glucocorticoïdes maternels. Il reste néanmoins que, dans le placenta humain, à la différence du placenta d'autres primates, la présence de récepteurs des œstrogènes impliqués dans l'induction de la  $11\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase n'a pas été formellement démontrée. La diminution concomitante du cortisol placentaire entraîne l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) du fœtus et la synthèse du cortisol fœtal. Celui-ci a pour double effet d'accélérer la maturation pulmonaire du fœtus et d'augmenter la synthèse de la *Corticotropin-releasing hormone* (CRH) placentaire qui contribue à activer l'axe HHS fœtal. Une corrélation est observée entre des activités  $11\beta$ -hydroxystéroïde-déshydrogénase placentaires faibles et le retard de croissance intra-utérin. Bien qu'il reste à clarifier certains des mécanismes envisagés, un rôle de la CRH placentaire dans l'initiation de la parturition est fortement suggéré. L'un de ces mécanismes implique la synthèse de prostaglandines via des récepteurs présents dans les membranes fœtales, la décidue et le myomètre (Grammatopoulos et coll., 1994).

Des expériences récentes réalisées sur des cultures de trophoblaste suggèrent que, dans l'espèce humaine, la synthèse du CRH placentaire ne serait pas uniquement sous la dépendance du cortisol fœtal, mais serait contrôlée par un jeu subtil d'interactions de type paracrine/autocrine/intracrine (Figure 7.5). La synthèse de CRH est ainsi activée par des neurotransmetteurs, des neuropeptides, des cytokines et des prostaglandines. À l'inverse, elle est inhibée par le monoxyde d'azote (NO) et la progestérone (Petraglia et coll., 1995). Le fait que la synthèse de la progestérone soit elle-même sous la dépendance des œstrogènes constituerait un mécanisme de rétrocontrôle de la synthèse du CRH. À l'appui de cette hypothèse sur le rôle du CRH dans l'initiation de la parturition, on observe chez la femme une augmentation exponentielle de son taux plasmatique au cours du troisième trimestre de la grossesse. Sa biodisponibilité est encore accentuée par la diminution brutale, environ 3 semaines avant le début du travail, d'une protéine sérique liant le CRH (CRHBP). Ce

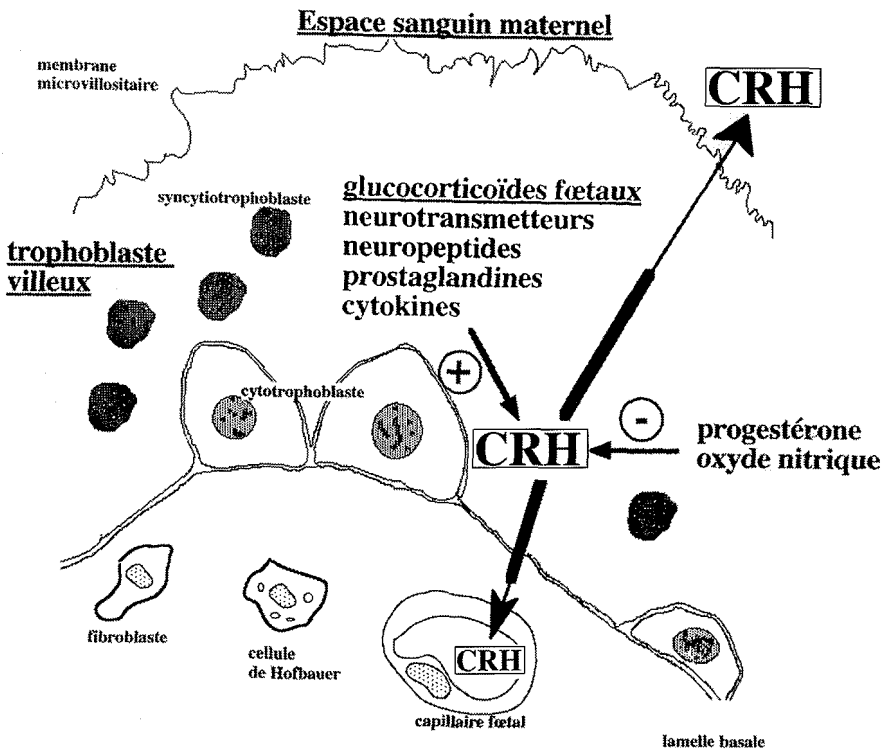


Figure 7.5 : Contrôle de la synthèse de la *Corticotropin-releasing hormone* (CRH) dans le trophoblaste.

dialogue foeto-placentaire, qui débiterait tôt dans la grossesse, témoignerait de l'existence d'une relation étroite entre le degré de maturation du fœtus et la durée de la gestation. C'est ainsi que, dès le 4<sup>ème</sup> mois de la grossesse, des taux plasmatiques de CRH s'écartant de la normale seraient prédictifs de l'accouchement prématuré ou post-mature (Mc Lean et coll., 1995).

Sans être des facteurs initiateurs directs de la parturition humaine, les hormones stéroïdes sont partie prenante, avec d'autres effecteurs de l'activité utérine (prostaglandines, ocytocine...), des mécanismes de la contraction myométriale et de la dilatation cervicale. De par leur fonction intégratrice, un rôle important leur est attribué dans le maintien de l'état gestationnel, un aspect crucial étant d'assurer le développement et la croissance de l'utérus. Cette fonction intégratrice des hormones stéroïdes s'exerce également via le placenta, en associant le contrôle du développement foetal à celui de la synthèse d'effecteurs de l'activité utérine. Si, dans l'espèce humaine, l'existence d'un signal foetal dans le déterminisme de la parturition n'est pas contesté, il reste à identifier quel(s) élément(s) dans cet ensemble complexe de boucles de régulation correspond(ent) au signal déclenchant.

**En conclusion**, l'utérus a pour principale fonction d'assurer le développement harmonieux de l'unité foeto-placentaire et à terme la parturition. Bien que le début du travail semble survenir brutalement, il est maintenant acquis que, dans les dernières semaines de la grossesse, des processus de « maturation » interviennent tant au niveau des fibres musculaires lisses (prépondérantes dans le corps utérin) que de la trame conjonctive (prépondérante dans le col) conduisant progressivement l'utérus vers un état favorable à l'accouchement, phénomène impliquant à la fois l'hyperactivité contractile du myomètre et la dilatation du col.

Il paraît essentiel de caractériser la séquence d'événements qui conduit l'utérus humain d'un état de relative quiescence vers un état activé en fin de grossesse et en particulier de savoir comment s'établit la spécificité de la réponse (relaxante ou contracturante) de la fibre lisse myométriale si l'on considère la diversité des substances (eicosanoïdes, ocytocine, endothélines, catécholamines...) qui la sollicite.

Les données actuelles suggèrent que c'est à l'interface foeto-maternelle, caractérisée dans l'espèce humaine par une disposition particulière entre cellules foetales et maternelles, que se mettent en place les éléments décisifs du déclenchement de l'accouchement. C'est dans l'espace sanguin intervilleux, circulation spécifique de cette interface, que l'on retrouve en effet, à des concentrations élevées en fin de grossesse, certaines des substances qui contrôlent à la fois le développement du fœtus et l'activité utérine.

Le signal initial du déclenchement de l'accouchement pourrait être foetal mais d'origine trophoblastique (d'où la notion d'horloge placentaire). De manière concomitante, ce premier signal non seulement aurait l'utérus pour cible mais aussi le fœtus en activant son axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (H-H-S). Il s'agirait là d'un second signal foetal qui aurait pour conséquence d'amplifier les mécanismes responsables du début du travail et de les préciser dans le temps.

Il reste toutefois à identifier la nature de ces signaux. S'agit-il d'une seule substance ou plus probablement d'une combinatoire de plusieurs d'entre-elles ? On se trouve en présence de systèmes dynamiques de type neuro-immuno-endocriniens dont la constante évolution dans le temps est difficile à décrire. Néanmoins, il est évident que ce sont les hormones stéroïdes qui en coordonnent les équilibres successifs jusqu'à l'irréversibilité ; marque essentielle de la parturition. De ce point de vue, la naissance souligne de façon remarquable le rôle constructif des phénomènes irréversibles dans la nature.

## BIBLIOGRAPHIE

ANVER K, MONGA M, SANBORN BM. Epidermal growth factor increases phosphoinositide turnover and intracellular free calcium in an immortalized human myometrial cell line independent of arachidonic acid metabolic pathway. *Am J Obstet Gynecol* 1996, 174 : 676-681

- APLIN JD. Implantation, trophoblast differentiation and haemochorial placentation : mechanistic evidence in vivo and in vitro. *J Cell Science* 1991, **99** : 681-692
- ASBOTH G, PHANEUF S, EUROPE-FINNER GN, TOTH M, BERNAL AL. Prostaglandin E<sub>2</sub> activates phospholipase C and elevates intracellular calcium in cultured myometrial cells : involvement of EP1 and EP3 receptor subtypes. *Endocrinology* 1996, **137** : 2572-2579
- BAEK KJ, KWON NS, LEE HS, KIM MS, MURALIDHAR P, IM MJ. Oxytocin receptor couples to the 80 kDa G<sub>ha</sub> family protein in human myometrium. *Biochem J* 1996, **315** : 739-744
- BALDUCCI J, RISEK B, GILULA NB, HAND A, EGAN JFX, VINTZLEOS AM. Gap junction formation in human myometrium : a key to preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 1609-1615
- BATRA S, BENGTSSON LP. Estradiol and progesterone concentrations in myometrium of pregnancy and their relationships to concentrations in peripheral plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1978, **46** : 622-626
- BAYHI DA, SHERWOOD CDA, CAMPBELL CE. Intravenous nitroglycerin for uterine inversion. *J Clin Anesth* 1992, **4** : 487-488
- BAYON Y, CROSET M, CHIROUZE V, TAYOT JL, LAGARDE M. Phospholipid molecular species from human placenta lipids. *Lipids* 1993, **28** : 631-636
- BENASSAYAG C, MIGNOT TM, HAOURIGUI M, OLIVE C, HASSID J, CARBONNE B, NUNEZ EA, FERRÉ F. High polyunsaturated fatty acid, thromboxane A<sub>2</sub>, and alpha-fetoprotein concentrations at the human fetomaternal interface. *J Lipid Res* 1997, **38** : 71-81
- BERNAL AL, EUROPE-FINNER GN, PHANEUF S, WATSON SP. Preterm labour : a pharmacological challenge. *Trends Pharmacol Sci* 1995, **16** : 129-133
- BISCHOP P, HAENGGELI L, CAMPANA A. Gelatinase and oncofetal fibronectin secretion is dependent on integrin expression on human cytotrophoblasts. *Mol Hum Reprod* 1995, **10** : 734-742
- BOURGOIS C, MIGNOT TM, CARBONNE B, FERRÉ F. Endothelins and human placental growth. *Trophoblast Research* 1997, **9** : sous presse
- BREUILLER M, DOUALLA-BELL F, LITIME MH, LEROY MJ, FERRÉ F. Disappearance of human myometrial adenylate cyclase activation by prostaglandins at the end of pregnancy. Comparison with  $\beta$ -adrenergic response. *Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research*, 1990, edited by B. Samuelsson et coll. Raven Press, Ltd, New York, **21** : 811-814
- BREUILLER M, ROUOT B, LITIME MH, LEROY MJ, FERRÉ F. Functional coupling of the  $\alpha_2$ -adrenergic receptor adenylate cyclase complex in the pregnant human myometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, **70** : 1299-1304
- BREUILLER-FOUCHÉ F, DOUALLA-BELL, KOTTO-MAKA F, GENY B, FERRÉ F. Alpha-1 adrenergic receptor : binding and phosphoinositide breakdown in human myometrium. *J Pharm Exp Ther* 1991, **258** : 82-87

BREUILLER-FOUCHÉ M, HÉLUY V, FOURNIER T, FERRÉ F. Endothelin receptors : binding and phosphoinositide breakdown in human myometrium *J Pharmacol Exp Ther* 1994, **270** : 973-978

BROSENS J, DE SOUZA NM, BARKER FG. Uterine junctional zone : function and disease. *Lancet* 1995, **346** : 558-560

BUHIMSCHI I, YALLAMPALLI C, DONG YL, GARFIELD R. Involvement of a nitric oxide-cyclic guanosine monophosphate pathway in control of human uterine contractility during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 1577-1584

CABROL D, BRETON M, BERROU E et coll. Variations in the distribution of glycosaminoglycans in the uterine cervix of pregnant women. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1980, **10** : 281

CABROL D, DUBOIS C, CRONJE H, GONNE M, GUITOT M et coll. Induction of labour with mifepristone (RU 486) in intra-uterine fetal death. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 540-542

CABROL D. Col utérin. In : Physiologie de la grossesse : Tournaire M. (ed) Masson, Paris, 1991, 229-240

CABROL D. Why we should not use Mifepristone (RU 486) to induce labor in normal pregnancies ? *Int Gynecol Obstet* 1994, **46** : 31

CABROL D, CARBONNE B, DALLOT E, SOSSERAND S, CAVAILLÉ F, FERRÉ F. Inhibition of prostaglandin E<sub>2</sub> production in myometrial and amniotic cells in culture by human amniotic fluid. Loss of inhibition after intra-uterine fetal death. *Eur J Obstet Gynecol* 1996, **64** : 135-140

CARBONNE B, CABROL D. Déterminisme de la parturition. In : Papiernik E, Cabrol D, Pons JC (eds) *Obstétrique, Médecine-Sciences, Flammarion*, 1995, **chap 19** : 173-180

CARBONNE B, BREUILLER-FOUCHÉ M, FERRÉ F. Les prostanoides et la reproduction chez la femme. Masson, 1997, sous presse

CARRASCO MP, PHANEUF S, ASBOTH G, BERNAL AL. Fluprostenol activates phospholipase C and Ca<sup>2+</sup> mobilization in human myometrial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 2104-2110

CAVAILLÉ F, FOURNIER T, DALLOT E, DHELEMES C, FERRÉ F. Myosin heavy chain isoform expression in human myometrium : presence of an embryonic nonmuscle isoform in leiomyomas and in cultured cells. *Cell Motil Cytoskeleton* 1995, **30** : 183-193

CAVAILLÉ F, CABROL D, FERRÉ F. Human myometrial smooth muscle cells and cervical fibroblasts in culture. *Human Cell Culture Protocols* JONES GE (ed) *Humana Press* 1996, **25** : 335

CHALLIS JRG, LYE SJ. Parturition. *The Physiology of Reproduction, Second Edition*, edited by E Knobil and JD Neill, 1994, 985-1018

- CHWALISZ K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labor and delivery. *Hum Reprod* 1994, **9** : 131-161
- CLIFTON VL, READ MA, LEITCH IM, BOURA ALA, ROBINSON PJ, SMITH R. Corticotropin-releasing hormone-induced vasodilatation in the human fetal placental circulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 666-669
- COHAN VL, SHOWELL HJ, FISCHER DA, PAZOLES CJ, WATSON JW, TURNER CR, CHENG JB. In vitro pharmacology of the novel phosphodiesterase type 4 inhibitor, CP-80633. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **278** : 1356-1361
- CRAWFORD MA, COSTELOE K, DOYLE W, LEAF A, LEIGHFIELD MJ, MEADOWS N, PHYLACTOS A. Essential fatty acids in early development. *Polyunsaturated Fatty Acids in Human Nutrition*, edited by U. Bracco and R.J. Deckelbaum, Nestlé Nutrition Workshop Series. 1992, **28** : 93-110
- CROSS JC, WERB Z, FISHER SJ. Implantation and the placenta : key pieces of the development puzzle. *Science* 1994, **266** : 1508-1518
- CSAPO AI. Progesterone « block ». *Am J Anatomy* 1956, **98** : 273-291
- CSAPO AI, PULKKINEN M. Regulatory and functional asymmetry of the pregnant human uterus. *Perinatology/Neonatology* 1977 : 1-6
- DICZFALUSY E. Steroid metabolism in the foeto-placental unit. In : Pecile, A. and Finzi C. (eds). *The foeto-placental Unit*, 1969, pp. 65-109 (Amsterdam : Excerpta Medica Foundation)
- DOUALLA-BELL KOTTO-MAKA F, FERRÉ F. Regulation of myometrial contractility in human pregnancy. In *Care, Concern and Cure in Perinatal Medicine*. The Proceedings of the XIIIth European Congress of Perinatal Medicine held in Amsterdam, May 1992, J.G. Koppe, T.K.A.B. Eskes, H.P. van Geijn, P.F. Wiesenhaan and J.H. Ruys (eds), pp. 131-146
- DOUALLA-BELL KOTTO-MAKA F, BREUILLER-FOUCHÉ M, GENY B, FERRÉ F. Prostaglandin F<sub>2</sub>α[II] stimulates inositol phosphate production in human pregnant myometrium. *Prostaglandins* 1993, **45** : 269-283
- DOUCET-BRUTIN S, RENOIR M, LE GALLIC L, VINCENT S, MARTY L, FORT P. Growth-regulated expression of FKBP-59 immunophilin in normal and transformed fibroblastic cells. *Exp Cell Res* 1995, **220** : 152-160
- EDWIN SS, ROMERO RJ, MUNOZ H, BRANCH DW, MITCHELL MD. 5-hydroxyeicosatetraenoic acid and human parturition. *Prostaglandins* 1996, **51** : 403-412
- EUROPE-FINNER GN, PHANEUF S, TOLKOVSKY AM, WATSON SP, BERNAL AL. Down-regulation of G<sub>s</sub> in human myometrium in term and preterm labor : a mechanism for parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 1835-1839
- FARHAT MY, ABI-YOUNES S, DINGAAN B, VARGAS R, RAMWELL PW. Estradiol increases cyclic adenosine monophosphate in rat pulmonary vascular smooth muscle cells by non-genomic mechanism. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, **276** : 652-657

FAY TN, GRUDZINSKAS JG. Human endometrial peptides : a review of their potential role in implantation and placentation. *Hum Reprod* 1991, **6** : 1311-1326

FERRÉ F, JANSSENS Y, TANGUY G, BREUILLER M, DE PARIENTE D, CEDARD L. Steroid concentrations in human myometrial and placental tissues at week 39 of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1978, **131** : 500-502

FERRÉ F, MALASSINÉ A. Fonctions endocrines du placenta. In : Papiernik E, Cabrol D, Pons JC (eds) *Obstétrique Médecine-Sciences, Flammarion, chap 1*, 1995, 3-17

FERRÉ F. Le placenta, site privilégié des échanges entre la mère et le fœtus. *Gynécologie* 1995, **3** : 73-77

FOIDART JM, HUSTIN J, DUBOIS M, SCHAAPS JP. The human placenta becomes haemochorial at the 13th week of pregnancy. *Int J Dev Biol* 1992, **36** : 451-453

FRANKLIN GC, ADAM GIR, OHLSSON R. Genomic imprinting and mammalian development. *Placenta* 1996, **17** : 3-14

FRYDMAN R, BATON C, LELAIDER C, VIAL M, BOURGET P, FERNANDEZ H. Mifepristone for induction of labor. *Lancet* 1991, **337** : 488-489

GARFIELD RE, KANAN MS, DANIEL EE. Gap junction formation in myometrium : control by estrogens, progesterone and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980, **238** : C81-C89

GARFIELD RE, HAYASHI RH. Appearance of gap junctions in the myometrium of women during labor. *Am J Obstet Gynecol* 1981, **140** : 254-260

GARFIELD RE, BEIER S. Increased myometrial responsiveness to oxytocin during term and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **161** : 454-461

GERMAIN G, FERRÉ F. Hormones et parturition chez les primates. *Ann Endocrinol* 1987, **48** : 311-321

GILLIS JM. Les facteurs intervenant dans le contrôle de l'homéostasie calcique. *Archiv Int Physiol Biochim Biophys* 1994, **102** : A13

GRAMMATOPOULOS D, MILTON NGN, HILLHOUSE EW. The human myometrial CRH receptor : G proteins and second messengers. *Mol Cell Endocrinol* 1994, **99** : 245-250

GRAMMATOPOULOS F, STIRRAT GM, WILLIAMS SA, HILLHOUSE EW. The biological activity of the corticotropin-releasing hormone receptor-adenylate cyclase complex in human myometrium is reduced at the end of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 745-751

HÉLUIY V, GERMAIN G, FOURNIER T, FERRÉ F, BREUILLER-FOUCHÉ M. Endothelin ET<sub>A</sub> receptors mediate human uterine smooth muscle contraction *Eur J Pharmacol* 1995, **285** : 89-94

- HÉLUY V, BREUILLER-FOUCHÉ M, CAVAILLÉ F, FOURNIER T, FERRÉ F. Characterization of type A endothelin receptors in cultured human myometrial cells. *Am J Physiol* 1995, **268** : E825-E831
- HOW H, HUANG ZH, ZUO J, LEI ZM, SPINNATO JA, RAO CV. Myometrial estradiol and progesterone receptor changes in preterm and term pregnancies. *Obstet Gynecol* 1995, **86** : 936-940
- HUSTIN J. Blood flow in intervillous space in the first trimester. *Placenta* 1995, **16** : 659-660
- IRVING JA, LALA PK. Functional role of cell surface integrins on human trophoblast cell migration : regulation by TGF- $\beta$ , IGF-II, and IGFBP-1. *Exp. Cell Res* 1995, **217** : 419-427
- IRVING JA, LYSIAK JJ, GRAHAM CH, HEARN S, HAN VKM, LALA PK. Characteristic of trophoblast cells migrating from first trimester chorionic villus explants and propagated in culture. *Placenta* 1995, **16** : 413-433
- IZUMI H, YALLAMPALLI C, GARFIELD RE. Gestational changes in L-arginine-induced relaxation of pregnant rat and human myometrial smooth muscle. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1327-1337
- KAUFMAN P, BURTON G. Anatomy and genesis of the placenta. *The Physiology of Reproduction, Second Edition*, E. Knobil and JD Neill (ed), Raven Press, Ltd, New York, **chap 8**, 1994, 441-484
- KEIRSE MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1995, **173** : 618-628
- KIMURA T, TAKEMURA M, NOMURA S, NOBUNAGA T, KUBOTA Y et coll. Expression of oxytocin receptor in human pregnant myometrium. *Endocrinology* 1996, **137** : 780-785
- KRIKUN G, LOCKWOOD CJ, WU XX, ZHOU XD, GULLER S, CALANDRI C et coll. The expression of the placental anticoagulant protein, annexin V, by villous trophoblasts : immunolocalization and in vitro regulation. *Placenta* 1994, **15** : 601-612
- KU CY, QIAN A, WEN Y, ANWER K, SANBORN BM. Oxytocin stimulates myometrial guanosine triphosphatase and phospholipase-C activities via coupling to  $G_{\alpha_q/11}$ . *Endocrinology* 1995, **136** : 1509-1515
- KUBLI-GARFIAS, HOYO-VADILLO C, LOPEZ-NIETO E, PONCE-MONTER H. Inhibition of spontaneous contractions of the rat pregnant uterus by progesterone metabolites. *Proc West Pharmacol Soc* 1983, **26** : 115-118
- LEES C, CAMPBELL S, JAUNIAUX E, BROWN R, RAMSAY B, GIBB D et coll. Arrest of preterm labour and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide donor. *Lancet* 1994, **343** : 1325-1326
- LÉGER CL, FOURET G, BOUVIER S, SARDA P, DESCOMPS B. Acide docosa-hexaénoïque et développement rétinien. *Oléagineux Corps Gras Lipides* 1995, **2** : 45-51



LEROY MJ, CEDRIN I, BLANCHARD H, GIOVAGRANDE Y, FERRÉ F. Correlation between selective inhibition of the cyclic nucleotide phosphodiesterase and the contractile activity in human pregnant myometrium near term. *Biochem Pharmacol* 1989, **38** : 9-15

LEROY MJ, LUGNIER C, MEREZAC J, TANGUY G, OLIVIER S, LE BEC A, CAVAILLÉ F, FERRÉ F. Isolation and characterization of the rolipram-sensitive cyclic-AMP-specific phosphodiesterase (PDE IV) in human term pregnant myometrium. *Cell Signal* 1994, **6** : 405-412

LIGGINS GC, FAIRCLOUGH RJ, GRIEVES SA, KENDALL JZ, KNOX BS. The mechanism of initiation of parturition in the ewe. *Recent Prog Horm Res* 1973, **29** : 111-159

LITIME MH, POINTIS G, FERRÉ F. Adenylate cyclase activation by  $\beta$ -adrenergic agonists in longitudinal and circular layers from human pregnant myometrium : effects of Gpp(NH)p. *Med Sci Res* 1987, **15** : 919-920

LITIME MH, FERRÉ F. Comparison of adenylate cyclase activation by prostaglandins in outer and inner layers of pregnant human myometrium. *Med Sci Res* 1989, **17** : 813-815

LITIME MH, POINTIS G, BREUILLER M, CABROL D, FERRÉ F. Disappearance of beta-adrenergic response of human myometrial adenylate cyclase at the end of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, **69** : 1-6

LITIME MH, FERRÉ F. Evidence for reduced-prostaglandin stimulatory adenylate cyclase responses in human myometrium at the end of pregnancy. *Med Sci Res* 1990, **18** : 203-205

LÖFGREN M, HOLST J, BÄCKSTRÖM T. Effects in vitro of progesterone and two  $5\alpha$ -reduced progestins,  $5\alpha$ -pregnane-3,20-dione and  $5\alpha$ -pregnane-3 $\alpha$ -ol-20-one, on contracting human myometrium at term. *Acta Obstet Gynecol* 1992, **71** : 28-33

LÖFGREN M, BÄCKSTRÖM T. Continuous progesterone exposure associated with high contraction frequency in human term myometrial strips. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994, **73** : 186-191

LUGNIER C, KOMAS N. Modulation of vascular cyclic nucleotide phosphodiesterases by cyclic GMP : role in vasodilatation. *Eur Heart J* 1993, **14** : 141-148

MAGGI M, BALDI E, SUSINI T. Hormonal and local regulation of uterine activity during parturition : part I - the oxytocin system. *J Endocrinol Invest* 1994, **17** : 739-756

MAGGI M, VANNELLI GB, FANTONI G, BALDI E, MAGINI A, PERI A et coll. Endothelin in human uterus during pregnancy. *J Endocrinol* 1994, **142** : 385-396

- MAZOR M, HERSHKOVITZ R, CHAIM W, LEVY J, SHARONY Y, LEIBERMAN JR, GLEZERMAN M. Human preterm birth is associated with systemic and local changes in progesterone/17 $\beta$ -estradiol ratios. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **171** : 231-236
- MC LEAN M, BISITS A, FAVIES J, WOODS R, LOWRY P, SMITH R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nature Med* 1995, **1** : 460-463
- MILLER EK, WORD RA, GOODALL CA, LACOPINO AM. Calbindin-D9k gene expression in human myometrium during pregnancy and labor. *J Clin Endocrinol Metabol* 1994, **79** : 609-615
- OLSEN SF, HANSEN HS, SORENSEN TIA, JENSEN B et coll. In take of marine fat, rich in (n-3)-polyunsaturated fatty acids, may increase birthweight by prolonging gestation. *Lancet* 1986, 367-369
- OLSEN SF, SECUER NJ, DALBY-SORENSEN J, GRANT A. Gestational age and fish oil supplementation in third trimester : a population based randomised controlled trial. *Abstract 0124*. XIIIth World Congress of Gynaecology and Obstetrics 1991, 23-26 October, Singapore.
- OSA T. Role of magnesium ions in myometrial motility. In : Smooth muscle excitation. Academic Press Limited 1996, **37** : 449-455
- OWENS GK. Regulation of differentiation of vascular smooth muscle cells. *Physiol Rev* 1995, **75** : 487-517
- PENG AT, GORMAN RS, SHULMAN SM, DEMARCHIS E, NYUNT K, BLANCATO LS. Intravenous nitroglycerin for uterine relaxation in the postpartum patient with retained placenta [Letter]. *Anesthesiology* 1989, **71** : 172-173
- PEPE GJ, ALBRECHT ED. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocrine Rev* 1995, **16** : 608-648
- PETRAGLIA F, DE MICHEROUX AA, FLORIO P, SALVATORI M, GALLINELLI A et coll. Steroid-protein interaction in human placenta. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995, **53** : 227-231
- PHANEUF S, ASBOTH G, EUROPE-FINNER GN, WATSON P, BERNAL AL. Second messenger pathways for oxytocin and prostaglandins in human myometrium. *Biochem Soc Trans* 1995, **23** : 21S
- PHANEUF S, CARRASCO MP, EUROPE-FINNER GN, HAMILTON CH, LOPEZ-BERNAL A. Multiple G proteins and phospholipase C isoforms in human myometrial cells : implication for oxytocin action. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, **81** : 2098-2103
- PIJNENBORG R. Trophoblast invasion and placentation in the human : morphological aspects. *Trophoblast Research* 1990, **4** : 33-47
- PINTO RM, LERNER U, PONTELLI H. The effect of progesterone on oxytocin induced contraction of the three separate layers of human gestational myometrium in the uterine body and lower segment. *Am J Obstet Gynecol* 1967, **98** : 547-554

PINTO RM, VOTTA RA, MONTUORI E, BALEIRON H. Action of estradiol-17 $\beta$  on the activity of the pregnant human uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1964, **88** : 759-769

RAYMOND JR. Multiple mechanisms of receptor-G protein signaling specificity. *Am J Physiol* 1995, **269** : F141-F158

RENOIR JM, LE BIHAN S, MERCIER-BODARD C, GOLD A, ARJOMANDI M, RADANYI C, BAULIEU EE. Effects of immunosuppressants KF506 and rapamycin on the heterooligomeric form of the progesterone receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994, **48** : 101-110

ROBERTS JM, REDMAN CWG. Pre-eclampsia : more than pregnancy-induced hypertension. *Lancet* 1993, **341** : 1447-1451

ROBERTS RM, XIE S, MATHIALAGAN N. Maternal recognition of pregnancy. *Biol Reprod* 1996, **54** : 294-302

ROMERO R, SCOCCIA B, MAZOR M, WU YK, BENVENISTE R. Evidence of local change in the progesterone/estrogen ratio in human parturition at term. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **159** : 657-661

SAKURAI H, MATSUOKA R, FURUTANI Y, IMAMURA SI, TAKAO A, MOMMA K. Expression of four myosin heavy chain genes in developing blood vessels and other smooth muscle organs in rabbits. *Eur J Cell Biol* 1996, **69** : 166-172

SALAFIA CM, MINIOR VK, PEZZULLO JC, POPEK EJ, ROSENKRANTZ, VINTZILEOS AM. Intra-uterine growth restriction in infants of less than thirty-two weeks' gestation : associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 1049-1057

SENIOR J, MARSHALL K, SANGHA R, CLAYTON JK. In vitro characterization of prostanoid receptors on human myometrium at term pregnancy. *Br J Pharmacol* 1993, **108** : 501-506

SLATER DM, BERGER LC, NEWTON R, MOORE GE, BENNETT PR. Expression of cyclooxygenase types 1 and 2 in human fetal membranes at term. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 77-82

SMALL JV. Structure-function relationships in smooth muscle : the missing links. *Bioessays* 1995, **17** : 785-792

SMARASON AK, SARGENT DIL, REDMAN CWG. Endothelial cell proliferation is suppressed by plasma but not serum from women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174** : 787-793

SMITH PG, TOKUI T, IKEBE M. Mechanical strain increases contractile enzyme activity in cultured airway smooth muscle cells. *Am J Physiol* 1995, **268** : L999-L1005

SORNETTE D, FERRÉ F, PAPIERNIK E. Mathematical model of human gestation and parturition. Implication for early diagnostic of prematurity and post maturity. *International Journal of bifurcation and chaos* 1994, **4** : 693-699

SORNETTE D, CARBONNE B, FERRÉ F, VAUGE C, PAPIERNICK E. Modèle mathématique de la parturition humaine. *M/S Médecine Sciences* 1995, 1 : 188-195

STEWART EA, FLOOR AE, JAIN P, NOWAK RA. Increased expression of messenger RNA for collagen type I, collagen type III, and fibronectin in myometrium of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995, 86 : 417-422

STIEMER B, GRAF E, NEUDECK H, HILDEBRANDT R, HOPP H, WEITZEL HK. Antibodies to cytokeratins bind to epitopes in human uterine smooth muscle cells in normal and pathological pregnancies. *Histopathology* 1995, 27 : 407-414

SWAHN ML, BYGDEMAN M. The effect of the antiprogesterin RU 486 on uterine contractility and sensitivity to prostaglandins and oxytocin. *Br J Obstet Gynaecol* 1988, 95 : 126-134

SZEKERES-BARTHO J, FAUST ZS, VARGA P. The expression of a progesterone-induced immunomodulatory protein in pregnancy lymphocytes. *Am J Reprod Immunol* 1995, 34 : 342-348

TAKAYAMA M, ISAKA K, SUZUKI Y, FUNAYAMA H, AKIYA K, BOHN H. Comparative study of placental protein 19, human chorionic gonadotrophin and pregnancy-specific b1-glycoprotein as immunohistochemical markers for extravillous trophoblast in pregnancy and trophoblastic disease. *Histochemistry* 1989, 93 : 167-173

TURNER CR, COHAN VL, CHENG JB, SHOWELL HJ, PAZOLES CJ, WATSON JW. The in vivo pharmacology of CP-80,633, a selective inhibitor of phosphodiesterase 4. *J Pharmac Exp Ther* 1996, 278 : 1349-1355

VALENZUELA GJ, HEWITT CW, DUCSAY CA. Endothelin-1 potentiates the in vitro contractile response of pregnant human myometrium to oxytocin. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172 : 1573-1576

VICOVAC L, JONES CJP, APLIN JD. Trophoblast differentiation during formation of anchoring villi in a model of the early human placenta in vitro. *Placenta* 1995, 16 : 41-56

WHITING KP, BRAIN PF, RESTALL CJ. Steroid hormone induced effects on membrane fluidity. *Biochem Soc Trans* 1995, 23 : 438S

WIKLAND M, LINDBLOM B, WILHELMSSON L, WIKQUIST N. Oxytocin, prostaglandins and contractility of the human uterus at term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982, 61 : 467-472

WORD RA, KAMM KE, STULL JT, CASEY ML. Endothelin increases cytoplasmic calcium and myosin phosphorylation in human myometrium. *Am J Obstet Gynecol* 1990, 162 : 1103-1108

WORD RA, KAMM KE, CASEY ML. Contractile effects of prostaglandins, oxytocin, and endothelin-1 in human myometrium in vitro : refractoriness of myometrial tissue of pregnant women to prostaglandins E2 and F2 $\alpha$ . *J Clin Endocrinol Metab* 1992, **75** : 1027-103

WORD RA, STULL ST, CASEY ML, KAMM KE. Contractile elements and myosin light chain phosphorylation in myometrial tissue from non pregnant and pregnant women. *J Clin Invest* 1993, **92** : 29-37

WRAY S. Uterine contraction and physiological mechanisms of modulation. *Am J Physiol* 1993, **264** : C1-C18

YANG Y, GERAGHTY DE, HUNT JS. Cytokine regulation of HLA-G expression in human trophoblast cell lines. *J Reprod Immunol* 1995, **29** : 179-195

ZUMBIL R, BREUILLER-FOUCHÉ M, CARRETTE J, DUFOUR MN, FERRÉ F, BOCKAERT J, ROUOT B. Up-regulation in late pregnancy of both G $\alpha$ 1 and G $\alpha$ 2 isoforms in human myometrium. *Eur J Pharmacol* 1994, **288** : 9-15

ZUO J. Differential cyclooxygenase-1 and -2 gene expression in human myometria from preterm and term deliveries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, **79** : 894-899

## 8

## Marqueurs biochimiques de la menace d'accouchement prématuré

Le diagnostic clinique du travail prématuré repose essentiellement sur l'analyse des contractions et des modifications cervicales. Le travail prématuré se caractérise ainsi par une augmentation de la fréquence et de la durée des contractions, un raccourcissement et une ouverture du col, et la formation du segment inférieur. Ces phénomènes semblent a priori similaires à ceux constatés dans la parturition physiologique en fin de grossesse. Même si l'on peut conférer à ces modifications, surtout quand elles sont observées conjointement, une certaine valeur prédictive de l'accouchement prématuré, ces signes cliniques sont en réalité trop tardifs. Une analyse plus fine des contractions utérines pendant la grossesse pourrait permettre de mieux distinguer le moment où les contractions de Braxton Hicks deviennent des contractions pathologiques. En matière de dépistage des modifications du col, les techniques utilisées détiennent à des degrés divers un aspect subjectif du fait de leur dépendance à l'expérimentateur et/ou au matériel. Il n'en reste pas moins nécessaire d'améliorer les performances de ces techniques qui constituent le fondement de la pratique obstétricale, notamment en complétant l'observation par la mesure de paramètres dont le sens gagnerait à être davantage connu (Creasy, 1993 ; Iams et coll., 1995a ; Iams et coll., 1996 ; Craigo, 1996).

Une détection optimale de la menace d'accouchement prématuré (MAP) implique la recherche de marqueurs indiquant que le travail va survenir mais permettant également de savoir s'il va réellement évoluer vers une naissance prématurée, afin d'éviter de traiter inutilement un nombre non négligeable de patientes. Par ailleurs, ces marqueurs doivent être les plus précoces possibles, un gain de temps présentant pour le clinicien un avantage certain. Par exemple, lorsque la décision est de maintenir le fœtus « in utero », il semble plus facile de prévenir le début du travail que de l'arrêter. De même, lors d'une rupture prématurée des membranes, un délai est appréciable afin d'administrer une corticothérapie.

L'intérêt s'est porté sur des marqueurs biochimiques qui permettraient de détecter précocement la MAP, de façon fiable et dans les meilleures conditions (rapidité et simplicité de la mesure, accessibilité et innocuité du prélèvement). Quelles que soient les causes du travail et de l'accouchement prématurés, le marqueur idéal devrait s'inscrire dans une étape commune mais néanmoins précoce de la séquence d'événements conduisant à leur déclenchement, afin d'être applicable au plus grand nombre de patientes. Il est cependant difficile de déterminer, sans support biologique, si les divers signes cliniques du travail prématuré procèdent forcément de processus causaux différents ou à l'inverse d'une même cause (Klebanoff et Shiono, 1995). La méconnaissance des mécanismes physiopathologiques de l'accouchement prématuré limite singulièrement l'identification de marqueurs pertinents.

## Fibronectine foétale

Parmi les substances proposées, c'est la fibronectine foétale qui a suscité et suscite encore les études les plus nombreuses. La fibronectine appartient à une famille de glycoprotéines ubiquitaires, de haut poids moléculaire (> 450 kDa), présentes sous forme soluble dans différents fluides (plasma, liquides céphalo-rachidien, synovial et amniotique) ou tissulaire, en tant que composant de la matrice extra-cellulaire. Son rôle revêt un caractère pléiotrope. En assurant l'adhésion des cellules à la matrice extra-cellulaire, ces glycoprotéines contrôlent des fonctions essentielles comme la prolifération, la différenciation, le changement de forme, la migration cellulaires. Elles agissent en activant un récepteur, l'intégrine ou molécule d'adhésion, situé sur la face externe des cellules, qui interagit avec des protéines du cytosquelette situées sur la face interne de la membrane plasmique. Des facteurs de croissance favoriseraient la liaison de la fibronectine à son récepteur. Les processus intracellulaires mis en jeu dans les multiples fonctions régulées sont peu connus.

Des isoformes de fibronectine oncofoétales sont impliquées dans l'adhérence des tissus foétaux aux structures utérines maternelles (Linnala et coll., 1993). L'interface foeto-maternelle est un lieu de synthèse privilégié de la fibronectine foétale. Au site d'insertion placentaire, elle est spécifiquement produite par les cellules cytotrophoblastiques organisées en colonnes qui s'ancrent sur l'endomètre décidualisé (figure 7.2). La fibronectine foétale participe également à l'arrêt des processus d'invasion des tissus utérins par le trophoblaste extra-villositaire interstitiel. Celui-ci sécrète alors moins d'enzymes protéolytiques (collagénase IV, métalloprotéinases) mais plus de fibronectine, et peut ainsi se fixer aux structures avoisinantes via des intégrines qui passent d'un état de repos à un état de forte activité (Bischof et coll., 1995). Ces phénomènes, prépondérants au premier trimestre de la grossesse, se poursuivraient jusqu'à environ la 20<sup>ème</sup> semaine. Ils font actuellement l'objet de nombreuses études. Si une invasion trophoblastique excessive conduit au placenta accreta, une invasion insuffisante est impliquée dans l'apparition des syndromes

hypertensifs de la grossesse et de l'hypotrophie fœtale, pathologies considérées comme des facteurs de risque de la MAP. En dehors du site d'insertion placentaire, la fibronectine fœtale est produite, à un degré moindre, par le trophoblaste extra-villositaire et les cellules amniotiques. Elle est toutefois l'élément majeur de la matrice extra-cellulaire des membranes fœtales comme de la décidue adjacente à l'amnios ou à l'espace intervilleux.

Pour des causes diverses, connues (mauvaise placentation, infection, tabagisme, rupture des membranes...) ou inconnues, la séparation des tissus fœtaux de l'utérus maternel entraîne, sous l'influence de protéases, une libération de la fibronectine fœtale des structures où elle est fortement représentée (Draper et coll., 1995). Elle est alors retrouvée à des concentrations élevées dans le liquide amniotique, le col et le vagin. Son augmentation dans le mucus vaginal pourrait donc constituer un test prédictif de la MAP entre la 21<sup>ème</sup> et la 37<sup>ème</sup> semaines de gestation. En effet, au cours des grossesses normales, les structures fœtales restent accolées ou fusionnent avec les structures maternelles et la fibronectine n'est pas retrouvée dans les sécrétions vaginales pendant cette période. Pour que le taux de fibronectine fœtale constitue un bon marqueur, il faut qu'elle soit présente dans le col et les sécrétions vaginales avant les contractions et l'ouverture du col. L'intervalle de temps entre la positivité du test et le début de ces manifestations doit pouvoir être apprécié. Enfin, il reste à définir si la fibronectine est un marqueur de la rupture prématurée des membranes ou, plus généralement, d'un futur travail prématuré.

Avec la mise au point d'un dosage immunologique de la fibronectine fœtale dans les sécrétions cervico-vaginales, répondant à des critères satisfaisants de spécificité et de sensibilité, Lockwood et coll. (1991) ont défini le test comme positif pour des valeurs supérieures à 0,05 µg/ml entre la 21<sup>ème</sup> et la 37<sup>ème</sup> semaines de grossesse. Dans un groupe de patientes chez qui la rupture prématurée des membranes est diagnostiquée, accompagnée ou non de contractions, 94 % ont un test positif. Cependant, le test de fibronectine ne permet pas à lui seul de diagnostiquer une rupture prématurée des membranes. Dans un autre groupe de patientes à membranes intactes, sans modifications cervicales observées mais présentant toutes des contractions prématurées, la probabilité d'accoucher prématurément est de 83 % lorsque le test est positif et de 19 % quand il est négatif. Dans ce dernier cas, le délai avant l'accouchement est plus long. A l'inverse, la probabilité d'obtenir un test positif est de 82 % chez les patientes qui accouchent prématurément contre 17 % chez celles qui vont accoucher à terme.

Ces résultats, confirmés par d'autres équipes pour la période allant de 24 à 34-37 semaines (Morrison et coll., 1993 ; Irion et coll., 1994 ; Iams et coll., 1995b), suggèrent que la fibronectine fœtale est un marqueur de risque significatif d'un accouchement prématuré chez les patientes symptomatiques



permettant de mieux détecter, parallèlement aux critères traditionnels (fréquence des contractions, dilatation du col), celles chez qui le travail prématuré risque d'évoluer vers une naissance prématurée.

Chez des femmes asymptomatiques et à bas risque, Lockwood et coll. (1993) ont montré que la fibronectine foetale pouvait également permettre de prédire l'accouchement prématuré jusqu'à environ 3 semaines avant celui-ci, qu'il résulte d'une rupture prématurée des membranes ou d'un travail prématuré avec membranes intactes. Nageotte et coll. (1994) ont abouti à la même conclusion chez des femmes asymptomatiques mais à haut risque de MAP. D'autres auteurs (Hellemans et coll., 1995) ont considéré que chez les patientes asymptomatiques à faible risque, le test cervical de la fibronectine foetale avait une valeur très limitée pour la prédiction du travail ou de l'accouchement prématurés : dans leur étude, des contractions prématurées surviennent chez seulement 1/3 des femmes qui ont un test positif, et 1/4 des femmes qui ont eu des contractions accouchent prématurément. Chez les femmes asymptomatiques, la valeur prédictive positive de la fibronectine foetale, égale à 25-30 %, est donc faible. Le nombre élevé de faux positifs pourrait être lié à une contamination des prélèvements cervico-vaginaux par la fibronectine foetale présente dans le sang maternel, en quantités croissantes en fonction de l'âge gestationnel (Sadovsky et Friedman, 1992 ; Lockwood et coll., 1992 ; Leeson et Maresh, 1993 ; Hellemans et coll., 1995).

Bien que des essais cliniques multicentriques incluant un nombre élevé de patientes ou des groupes particuliers comme les grossesses multiples soient toujours en cours, la fibronectine foetale ne semble pas être un test de dépistage de la MAP suffisamment prédictif pour être utilisé en routine chez l'ensemble des femmes enceintes. En revanche, elle serait à la fois un bon marqueur pour identifier le travail prématuré susceptible d'évoluer vers une naissance prématurée et un bon test de confirmation chez les patientes à haut risque. Ce test pourrait donc aider le clinicien à proposer ou non l'administration d'agents tocolytiques et éviter ainsi des thérapies superflues, non dépourvues d'effets secondaires préjudiciables à la mère et au fœtus. Dans une autre perspective, une étude récente a suggéré que la fibronectine foetale était un bon marqueur prédictif du travail et de l'accouchement à terme, et donc un critère de sélection intéressant pour l'induction du travail en fonction de l'état de dilatation du col (Ahner et coll., 1995a, 1995b).

## **$\alpha$ -foetoprotéine**

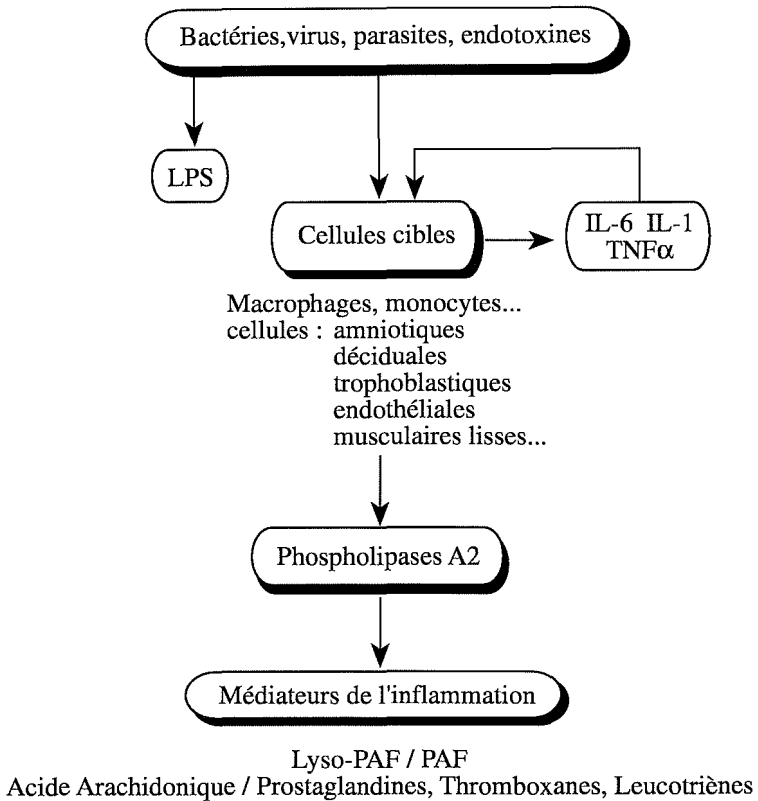
L' $\alpha$ -foetoprotéine (AFP), lorsqu'elle est retrouvée à des concentrations élevées dans la circulation maternelle périphérique, pourrait être un marqueur prédictif de l'accouchement prématuré et du retard de croissance intra-utérin (Williams et coll., 1992). Cette protéine pénétrerait dans le compartiment maternel par voie transplacentaire à la suite d'une séparation entre la décidue

et le placenta au site d'insertion, ou en franchissant des membranes fœtales altérées. Le transport et le contrôle de la distribution des acides gras polyinsaturés serait une des fonctions principales de cet antigène embryonnaire. En effet, l'AFP lie avec une forte affinité l'acide arachidonique et l'acide docosahexaénoïque qui sont des éléments essentiels aux fonctions visuelles et cognitives du fœtus. Les acides gras sont aussi les précurseurs de nombreux facteurs signalétiques, les eicosanoïdes, médiateurs de l'inflammation, de l'immunité, de la coagulation et de la motricité utérine. Puisque la concentration en acides gras non estérifiés augmente progressivement pendant la grossesse, l'évaluation conjointe dans le sang maternel de la concentration en AFP et celle de ses ligands privilégiés que sont certains acides gras polyinsaturés, pourrait présenter un intérêt pronostique de la MAP.

## Cytokines

Les observations en faveur d'une relation entre travail prématuré spontané et infection bactérienne des voies génitales maternelles sont nombreuses et anciennes. Actuellement, les infections concerneraient plus de 40 % des femmes présentant des signes de travail prématuré (Lettieri et coll., 1993).

Au niveau de l'interface chorio-déciduale, l'inflammation et/ou l'infection (chorio-amnionite, placentite...) provoquent la mise en jeu de processus immuno-inflammatoires entraînant des contractions et la rupture prématurée des membranes (Benirschke et Kaufmann, 1990 ; Mc Gregor et coll., 1991). En partie par référence à d'autres systèmes, la cascade d'événements induits par la présence de germes bactériens commence à être mieux connue. Les germes libèrent diverses enzymes de dégradation (collagénases, élastases, mucinases, sialidases, phospholipases...) qui contribuent à altérer différentes structures de l'interface fœto-maternelle. Des phospholipases A2 (PLA2), qui peuvent être aussi d'origine bactérienne (Bejar et coll., 1981), deviennent surexprimées sous l'influence de cytokines telles que les interleukines 1 et 6 (IL-1 et IL-6) et le *Tumor necrosis factor  $\alpha$*  (TNF $\alpha$ ). Les PLA2, notamment sous leur forme sécrétoire (PLA2s), exerceraient un rôle primordial dans la biosynthèse de médiateurs lipidiques dont le facteur activant les plaquettes (PAF-aceter) et les multiples dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes, thromboxane), activateurs de la contraction utérine et de la maturation cervicale (Figure 8.1). Un intérêt tout particulier se porte sur l'identification des phospholipides substrats de la PLA2s, particulièrement ceux des membranes bactériennes. L'un de ces substrats est l'acide phosphatidique, précurseur de l'acide lysophosphatidique qui semble être un médiateur important de diverses activités biologiques (Fourcade et coll., 1995). De plus, la localisation des sites de synthèse et d'action des différentes isoformes de PLA2, que ce soit au niveau cellulaire (amnios, décidue, trophoblaste, myocyte...) ou sub-cellulaire (membranaire/cytosolique, intra/extra-cellulaire),



**Figure 8.1 : Place de la phospholipase A<sub>2</sub> dans la réaction inflammatoire à l'interface foëto-maternelle.** LPS : lipopolysaccharide bactérien ; TNF $\alpha$  : tumor necrosis factor  $\alpha$  ; Il : interleukine ; PAF : platelet activating factor.

doit être précisée en regard du déclenchement du travail prématuré, de même que du travail spontané à terme (Rice et coll., 1994). Les cofacteurs éventuels de la PLA<sub>2</sub> et les annexines, notamment placentaires, qui considérées au départ comme des inhibiteurs spécifiques, doivent également être étudiés. Par ailleurs, l'infection augmente localement les activités protéolytiques, et pourrait donc être impliquée non seulement dans la libération de fibronectine foëtale à l'interface chorio-déciduale, mais aussi dans la stimulation de sa synthèse par les cellules isolées du chorion, en présence de lipopolysaccharide et de cytokines inflammatoires (IL-1, TNF $\alpha$ ) (Jackson et coll., 1993).

Plusieurs équipes ont examiné le rôle de l'IL-6 dans le travail prématuré (Romero et coll., 1988 ; Romero et coll., 1990 ; Yoon et coll., 1994). Des études récentes suggèrent que l'IL-6 amniotique est un bon marqueur de l'inflammation et de l'infection hautes induisant un travail prématuré avec ou sans rupture prématurée des membranes, surtout si des taux élevés d'IL-6 sont observés dans le liquide amniotique même quand l'infection est limitée au

chorio-amnios et n'a pas encore atteint la cavité amniotique. L'IL-6 semble surtout être un bon marqueur lorsque l'on se situe tôt dans la grossesse, les phénomènes infectieux intervenant de façon mineure dans le déclenchement spontané du travail en fin de grossesse (Yoon et coll., 1995 ; Andrews et coll., 1995). Par ailleurs, l'IL-6 normalement présente dans le liquide amniotique aurait en partie pour origine l'unité foeto-placentaire et participerait à son développement : elle voit ainsi sa concentration significativement diminuer avec la pré-éclampsie et le retard de croissance intra-utérin au troisième trimestre de la grossesse, (Silver et coll., 1993). D'autres études ont montré l'existence d'un lien entre certains types de vaginoses bactériennes et la naissance prématurée d'enfants hypotrophiques, indépendamment d'autres facteurs de risque connus (Hillier et coll., 1995). Les concentrations d'IL-6 amniotique devraient donc être mesurées dans ces conditions bien précises.

Des taux élevés d'IL-1 ont également été observés dans le liquide amniotique, en association avec une infection ascendante et un travail prématuré (Romero et coll., 1992). L'IL-1 et le TNF $\alpha$ , sont pratiquement indétectables dans les grossesses normales. Des études récentes indiquent qu'un antagoniste endogène des récepteurs de l'IL-1 est présent à des concentrations très élevées dans le liquide amniotique au troisième trimestre de la grossesse, particulièrement chez les fœtus filles, qui présentent une moindre susceptibilité à l'infection à ce stade de la grossesse (Bry et coll., 1995).

Afin de diagnostiquer une infection ascendante, le dosage de l'IL-1 et de l'IL-6 dans le liquide amniotique est plus rapide que l'analyse bactériologique. Il semble présenter des avantages sur la mesure de l'activité catalase, qui ne traduit pas l'activité de tous les germes (Font et coll., 1995), et sur la mesure de la protéine réactive C, moins spécifique. Toutefois, si les dosages d'IL-6 et d'IL-1 dans le liquide amniotique ont permis de mieux comprendre comment l'infection est impliquée dans les mécanismes de la prématurité spontanée, leur intérêt clinique ne semble pas unanimement admis puisqu'ils nécessitent un geste invasif, la ponction de liquide amniotique risquant elle-même de provoquer une infection. Le dosage de ces cytokines dans les sécrétions cervico-vaginales serait à envisager.

D'autres marqueurs pourraient traduire l'activité protéolytique accrue entraînant la séparation des tissus foetaux et maternels. Il s'agit de métalloprotéinases à zinc matricielles formant une famille de neuf isoformes associées à la perte d'eau et à la dégradation de l'armature conjonctive des tissus, d'origine exogène (germes infectieux) ou endogène (méconium, liquide amniotique, tissus maternels...). La métalloprotéinase-9 (MMP-9), plus spécifiquement responsable de la dégradation du collagène de type IV des membranes basales et des types III et V, est induite par les cytokines. Son expression dans les membranes foetales augmente avec le travail et la rupture prématurée des membranes. Cette enzyme est sécrétée sous forme inactive (zymogène) et sa transformation en forme biologiquement active par protéolyse est inhibée par

diverses substances endogènes telles que les « *tissue inhibitors of matrix metalloproteases* » (TIMPS) dont la nature au niveau des tissus de l'interface foeto-maternelle reste inconnue. Néanmoins, des inhibiteurs de cette protéolyse, dans la mesure où ils s'avèreraient spécifiques de la MMP-9, pourraient être utilisés (Radetsky, 1994 ; Draper et coll., 1995).

## Peptides placentaires

La *Corticotropin releasing hormone* (CRH), qui jouerait un rôle dans le déclenchement physiologique de la parturition en fin de grossesse, est produite en quantité importante et croissante par le trophoblaste placentaire et, à un moindre degré, par les cellules épithéliales de la décidue et des membranes fœtales pendant les deux derniers trimestres de la grossesse. Dans le plasma maternel, des taux anormalement élevés ont été observés par diverses équipes chez les femmes présentant un travail prématuré, avec ou sans rupture des membranes. Certains de ces résultats indiquent que cette augmentation est détectable avant les signes cliniques du travail prématuré (Campbell et coll., 1987 ; Warren et coll., 1992) et même dès la 18<sup>ème</sup> semaine chez les femmes qui vont accoucher prématurément plusieurs semaines plus tard. A l'inverse, des taux inférieurs signaleraient celles qui vont accoucher après la 41<sup>ème</sup> semaine (post-maturité) (Mc Lean et coll., 1995). L'infection ne semble pas majorer les taux de CRH. Par contre, des taux élevés de CRH sont observés lors de grossesses multiples et en présence de pathologies qui ne sont pas obligatoirement associées à un travail prématuré : retard de croissance intra-utérin, hypertension gravidique et pré-éclampsie (Wolfe et coll., 1988). Les données actuelles, encore peu nombreuses, ne permettent pas de considérer la CRH maternelle comme un marqueur prédictif du travail et de l'accouchement prématurés exclusivement, mais suggèrent qu'elle pourrait constituer un marqueur de grossesses à risque. Il conviendrait maintenant de rechercher si la protéine de liaison de la CRH (CRH-BP), dont la concentration chute brusquement en fin de grossesse et contribue ainsi à l'augmentation de la CRH libre dans le plasma maternel avant le début du travail, voit sa concentration se modifier dans le contexte de chacune de ces pathologies.

Le trophoblaste est par ailleurs une source importante d'endothélines (ETs), principalement de l'isoforme ET-1 en fin de grossesse (Malassiné et coll., 1993 ; Robert et coll., 1996). La concentration de ces peptides est ainsi particulièrement élevée dans les fluides de l'unité foeto-placentaire (Bourgeois et coll., 1997). A l'interface foeto-maternelle, les endothélines sont également produites par les cellules épithéliales de l'amnios et de la décidue. Des taux d'endothélines plus élevés ont été retrouvés en association avec un travail prématuré, uniquement dans un contexte infectieux (Romero et coll., 1992). Des résultats souvent divergents ont été obtenus lors du dosage radio-immunologique des endothélines dans les fluides de l'unité foeto-placentaire et dans le plasma maternel en fonction du travail et des pathologies de la

grossesse. Cette divergence peut s'expliquer par l'absence d'anticorps spécifiques disponibles contre chacune des isoformes et de leurs précurseurs (Ferré, 1995). Une étude préliminaire dans le plasma maternel, utilisant deux séries différentes d'anticorps, suggère toutefois des modifications dans la représentativité des différentes isoformes d'endothélines dans la période qui précède en fin de grossesse le déclenchement physiologique du travail (communication Françoise Ferré).

D'autres substances d'origine placentaire sont régulièrement proposées comme marqueurs du travail prématuré, sans pour autant susciter des travaux qui pourraient le confirmer. Cependant, une étude récente montre que le travail et l'accouchement prématurés, mais aussi le diabète, se traduisent par des taux élevés d'activine-A dans le sang du cordon et la circulation maternelle (Petraglia et coll., 1995b).

**En conclusion**, il n'existe pas de véritables marqueurs biochimiques applicables à la totalité des femmes enceintes pour prédire le travail et l'accouchement prématurés avant leur survenue. Les études effectuées autour de plusieurs facteurs ont néanmoins fait progresser les connaissances sur certains des mécanismes du travail prématuré et sur le rôle joué par l'infection. Ces facteurs permettent également, mais dans certaines situations restreintes, de mieux cibler les femmes qui doivent être traitées, par une thérapie tocolytique. Ces substances sont plutôt des auxiliaires de diagnostic précoce que des marqueurs prédictifs de la MAP, même la fibronectine foetale qui semble être le test le plus performant. La tendance actuelle est d'intégrer ces différents marqueurs parmi les autres facteurs de risque et de rechercher quelles associations conduiraient à une valeur prédictive supérieure. Certains facteurs n'ont en effet une réelle incidence que s'ils sont associés à d'autres, et les plus efficaces d'entre eux ne présentent seuls qu'une faible valeur prédictive positive (au maximum 20 à 30 %) (McLean et coll., 1993 ; Meis et coll., 1995a, 1995b). Plusieurs auteurs mettent cependant en garde contre une classification trop rigide, sur des critères souvent superficiels si l'on considère que les mécanismes biologiques en amont sont encore largement méconnus, qui pourrait conduire à des mesures trop restrictives (Klebanoff et Shiono, 1995 ; Adams et coll., 1995). C'est encore plus évident dans le cas du travail prématuré dit idiopathique où ce sont les symptômes qui sont traités et non les causes. Par ailleurs, comment s'étonner que les traitements tocolytiques ne soient pas toujours efficaces et parfois même néfastes quand on agit sur des mécanismes évoluant avec l'âge gestationnel et dont on ne sait pas s'ils sont ou non perturbés par la pathologie ? L'identification de marqueurs biochimiques prédictifs de la MAP et l'opportunité de traitements tocolytiques ciblés vont de pair avec une meilleure connaissance des mécanismes du travail prématuré, notamment dans ce qu'ils peuvent avoir de commun ou de différent avec ceux du travail à terme.

## BIBLIOGRAPHIE

ADAMS MM, SARNO AP, HARLASS FE, RAWLINGS JS, READ JA. Risk factors for preterm delivery in a healthy cohort. *Epidemiology* 1995, **6** : 525-532

AHNER R, KISS H, EGARTER C, ZEILLINGER R, EPEL W, KARAS H, HUSSLEIN P. Fetal fibronectin as a marker to predict the onset of term labor and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995a, **172** : 134-137

AHNER R, EGARTER C, KISS H, HEINZL K, ZEILLINGER R, SCHATTEN C, DORMEIER A, HUSSLEIN P. Fetal fibronectin as a selection criterion for induction of term labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995b, **173** : 1513-1517

ANDREWS WW, HAUTH JC, GOLDENBERG RL, GOMEZ R, ROMERO R, CASSELL GH. Amniotic fluid interleukin-6 : correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 606-612

BEJAR R, CURBELO V, DAVIS C, GLUCK L. Premature labor. II. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol* 1981, **57** : 479-482

BENIRSCHKE K, KAUFMANN P. Infectious diseases. In : Pathology of the Human Placenta, Second Edition, 1990, 542-635

BERKOWITZ GS, LAPINSKI RH, LOCKWOOD CJ, FLORIO P, BLACKMORE-PRINCE H, PETRAGLIA F. Corticotropin-releasing factor and its binding protein-maternal serum levels in term and preterm deliveries. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174** : 1477-1483

BISCHOF P, HAENGELLI L, CAMPANA A. Gelatinase and oncofetal fibronectin secretion is dependent on integrin expression on human cytotrophoblasts. *Mol Hum Reprod* 1995, **10** : 734-742

BITTAR RE, YAMAZAKI AA, SASAKI S, ZUGAIB M. Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 178-181

BLANCH G, OLAH KSJ, WALKINSHAW S. The presence of fibronectin in the cervicovaginal secretions of women at term - its role in the assessment of women before labor induction and in the investigation of the physiological mechanisms of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **174** : 262-266

BOURGEOIS C, MIGNOT TM, CARBONNE B, FERRÉ F. Endothelins and human placental growth. *Trophoblast Res*, 1997, **9** : sous presse

BRY K, TERAMO K, LAPPALAINEN U, WAFFARB F, HALLMAN M. Interleukin-1 receptor antagonist in the fetomaternal compartment. *Acta Paediatr* 1995, **84** : 233-236

CAMPBELL EA, LINTON EA, WOLFE CDA, SCRAGGS PR, JONES MT, LOWRY PJ. Plasma corticotropin-releasing-hormone concentration during pregnancy and parturition. *J Clin Endocrinol Metab* 1987, **64** : 1054-1059

- CRAIGO SD. Cervical incompetence and preterm delivery. *N Engl J Med* 1996, **334** : 595-596
- CREASY RK. Preterm birth prevention : Where are we ? *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 1223-1230
- DRAPER D, MC GREGOR J, HALL J, JONES W, BEUTZ M, HEINE RP, PORRECO R. Elevated protease activities in human amnion and chorion correlate with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 1506-1512
- FERRÉ F. Endothelin - its possible role during pregnancy. *Eur J Obst Gynecol Repr Biol* 1995, **59** : 1-4
- FONT GE, GAUTHIER DW, MEYER WJ, MYLES TD, JANDA W, BIENIARZ A. Catalase activity as a predictor of amniotic fluid culture results in preterm labor or premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1995, **85** : 656-65
- FORTUNATO SJ, MENON R, SWAN KF, LOMBARDI SJ. Interleukin-10 inhibition of interleukin-6 in human amniochorionic membrane : transcriptional regulation. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 1057-1065
- FOURCADE O, SIMON MF, LEBALLE F, GAIGE B, GAITS F, DELAGEBEAUDEUF C, GASSAMA A, SALLES JP, FAUVEL J, CHAP H. Phospholipases A<sub>2</sub> et pathologie inflammatoire : consensus et nouveaux concepts. *Med Sci* 1995, **12** : 323-332
- GARRY D, FIGUEROA R, AGUERO-ROSENFELD M, MARTINEZ E, VINSINTAINER P, TEJANI N. A comparison of rapid amniotic fluid markers in the prediction of microbial invasion of the uterine cavity and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 1336-1341
- GORDON M, SAMUELS P, SHUBERT P, JOHNSON F, GEBAUER C, IASA J. A randomized, prospective study of adjunctive ceftizoxime in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 1546-1552
- GIBBS RS, ROMERO R, HILLIER SL, ESCHENBACH DA, SWEET RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 1515-1528
- GREENHAGEN JB, VAN WAGONER J, DUDLEY D, HUNTER C et coll. Value of fetal fibronectin as a predictor of delivery for a low-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 1054-1056
- HAUTH JC, GOLDENBERG RL, ANDREWS WW, DUBARD MB, COPPER RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1732-1736
- HELLEMANS P, GERRIS J, VERDONK P. Fetal fibronectin detection for prediction of preterm birth in low risk women. *Br J Obstet Gynecol* 1995, **102** : 207-212
- HILLIER SL, NUGENT RP, ESCHENBACH DA, KROHN MA, GIBBS RS, MARTIN DH et coll. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. *N Engl J Med* 1995, **333** : 1737-1742



- HONG S, BERKOWITZ G, WANG W, STONE J, AINBENDER E. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein levels and pregnancy outcome in twins. *Obstet Gynecol* 1996, **88** : 337-342
- IAMS JD, JOHNSON FF, SONEK J, SACHS L, GEBAUER C, SAMUELS P. Cervical competence as a continuum : a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol* 1995a, **172** : 1097-1106
- IAMS JD, CASAL D, MC GREGOR JA, GOODWIN TM, KREADEN US, LOWENSOHN R, LOCKITCH G. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995b, **173** : 141-145
- IAMS JD, ROBERT L, GOLDENBERG MD, MEIS PJ, MERCER BM, MOAWAD A, DAS A et coll. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996, **334** : 567-572
- IRION O, MATUTE J, BISCHOF P, BEGUIN F. Cervical oncofetal fibronectin as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 384
- JACKSON GM, EDWIN SS, VARNER MW, CASAL D, MITCHELL MD. Regulation of fetal fibronectin production in human chorion cells. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1431-1435
- JCESCEF MR, HILLIER SL, WIKNJOSASTRO G, SUMANPOUW H, LINNAM M, NOROJONO W, IDAJADI A, UTOMO B. Intravaginal clindamycin treatment for bacterial vaginosis : effects on preterm delivery and low birth weight. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 1527-1531
- KEIRSE MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 618-628
- KLEBANOFF MA, REGAN JA, RAO V, NUGENT RP, BLACKWELDER WC, ESCHENBACH DA, PASTOREK JG, WILLIAMS S, GIBBS RS, CAREY JC. Outcome of the vaginal infections and prematurity study : results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonized with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 1540-1545
- KLEBANOFF MA, SHIONO PH. Top down, bottom up and inside out : reflections on preterm birth. *Paediat Perinat Epidemiol* 1995, **9** : 125-129
- LEESON S, MARESH M. Fibronectin : a predictor of preterm delivery ? *Br J Obstet Gynecol* 1993, **100** : 304-306
- LETTIERI L, VINTZILEOS AM, RODIS JF, ALBINI SM, SALAFIA CM. Does « idiopathic » preterm labor resulting in preterm birth exist ? *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 1480-1485
- LINNALA A, BALZA E, ZARDI L, VIRTANEN I. Human amnion epithelial cells assemble tenascins and three fibronectin isoforms in the extracellular matrix. *FEBS Lett* 1993, **317** : 74-78
- LOCKWOOD CJ, SENYEI AE, DISCHE MR, CASAL D, SHAH KD, THUNG SN, JONES L, DELIGDISCH L, GARITE TJ. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991, **325** : 569-574

LOCKWOOD CJ, SENYEI AE, DISCHE MR, CASAL D, SHAH KD, JONES L, DELIGDISCH L, GARITE TJ. Fetal fibronectin and preterm labor. *N Engl J Med* 1992, **326** : 709

LOCKWOOD CJ, WEIN R, LAPINSKI R, CASAL D, BERKOWITZ G, ALVAREZ M, BERKOWITZ RL. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 798-804

MALASSINE A, CRONIER L, MONDON F, MIGNOT TM, FERRÉ F. Trophoblastic localization and production of immunoreactive endothelin-1 in human placenta. *Cell Tissue Res* 1993, **271** : 491-497

MC DONALD HM, O'LOUGHLIN JA, JOLLEY P, VIGNESWARAN R, MC DONALD PJ. Vaginal infection and preterm labour. *Br J Obstet Gynecol* 1991, **98** : 427-435

MC GREGOR JA, FRENCH JI, SEO K. Antimicrobial therapy in preterm premature rupture of membranes : results of a prospective, double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **165** : 632-640

MC GREGOR JA, FRENCH JI, PARKER R, DRAPER D, PATTERSON E, JONES W, THORSGARD K. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections : results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 157-167

MC LEAN M, WALTERS WAW, SMITH R. Prediction and early diagnosis of preterm labor : a critical review. *Obstet Gynecol Survey* 1993, **48** : 209-225

MC LEAN M, BISITS A, DAVIES J, WOODS R, LOWRY P, SMITH R. A placental clock controlling the length of human pregnancy. *Nature Med* 1995, **1** : 460-463

MEIS PJ, MICHIELUTTE R, PETERS TJ, WELLS HB, SANDS RE, COLES EC, JOHNS KA. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995a, **173** : 590-596

MEIS PJ, MICHIELUTTE R, PETERS TJ, WELLS HB, SANDS RE, COLES EC, JOHNS KA. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. II. Indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1995b, **173** : 597-602

MORRISON JC, ALLBERT JR, MC LAUGHLIN BN, WHITWORTH NS, ROBERTS WE, MARTIN RW. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 538-542

MURTHA AP, GREIG PC, JIMMERSON CE, ROITMAN-JOHNSON B et coll. Maternal serum interleukin-6 concentrations in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 966-969

NAGEOTTE MP, CASAL D, SENYEI AE. Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature birth. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 20-25

PAPIERNIKK E, CABROL F, PONS JC. Prévention de la prématurité. In : *Obstétrique*. Médecine-Sciences Flammarion. 1995, 611-631

PETRAGLIA F, de MICHEROUX A, FLORIO P, SALVATORI M, GALLINELLI A, CELA V, PALUMBO MA, GENAZZANI AR. Steroid-protein interaction in human placenta. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995a, **53** : 227-231

PETRAGLIA F, DE VITA D, GALLINELLI A, AGUZZOLIL, GENAZZANI AR, ROMERO R, WOODRUFF TK. Abnormal concentration of maternal serum activin-A in gestational diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1995b, **80** : 558-561

RADETSKY P. Stopping premature births before it's too late. *Science* 1994, **266** : 1486-1488

RICE GE, AITKEN M, SCOTT KF, BRENNECKE SP. The role of gestational tissue type II phospholipase A<sub>2</sub> in human labor and delivery. *Trophoblast Res* 1994, **8** : 515-530

RIZZO G, CAPPONI A, ARDUINI D, LORIDO C, ROMANINI C. The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery for patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 1146-1151

RIZZO G, CAPPONI A, RINALDO D, TEDESCHI D et coll. Interleukin-6 concentrations in cervical secretions identify microbial invasion of the amniotic cavity in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 812-817

ROBERT B, MALASSINE A, BOURGEOIS C, MIGNOT TM, CRONIER L, FERRÉ F, DUC-GOIRAN P. Expression of endothelin precursor genes in human trophoblast in culture. *Eur J Endocrinol* 1996, **134** : 490-496

ROMERO R, QUINTERO R, OYARZUN E, WU YK, SABO V, MAZOR M, HOBINS JC. Intraamniotic infection and the onset of labor in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **159** : 661-666

ROMERO R, AVILA C, SANTHANAM U, SEHGAL PB. Amniotic fluid interleukin-6 in preterm labor : association with infection. *J Clin Invest* 1990, **85** : 1392-1400

ROMERO R, AVILA C, EDWIN SS, MITCHELL MD. Endothelin-1,2 levels are increased in the amniotic fluid of women with preterm labor and microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 95-99

ROMERO R, TARTAKOVSKY B. The natural interleukin-1 receptor antagonist prevents interleukin-1-induced preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **167** : 1041-1045

ROMERO R, SIBAI B, CARITIS S, PAUL R, DEPP R, ROSEN M, KLEBANOFF M, SABO V, EVANS J, THOM E, CEFALO R, MCNELLIS D. Antibiotic treatment of preterm labor with intact membranes : a multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 764-774

SADOVSKY Y, FRIEDMAN SA. Fetal fibronectin and preterm labor. *N Engl J Med* 1992, **326** : 709

SILVER RM, SCHWINZER B, MC GREGOR JA. Interleukin-6 levels in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies : preeclampsia, small-for-gestational-age fetus, and premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1101-1105

STEINBORN A, GUNES H, RODDIGER S, HALBERSTADT E. Elevated placental cytokine release, a process associated with preterm labor in the absence of intrauterine infection. *Obstet Gynecol* 1996, **88** : 534-539

WALLER DK, LUSTIG LS, CUNNINGHAM GC, FEUCHTBAUM LB, HOOK EB. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia, and placental complications. *Obstet Gynecol* 1996, **88** : 816-822

WARREN BW, PATRICK SL, GOLAND RS. Elevated maternal plasma corticotropin-releasing hormone levels in pregnancies complicated by preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 1198-1207

WENSTROM KD, ANDREWS WW, TAMURA T, DUBARD MB et coll. Elevated amniotic fluid interleukin-6 levels at genetic amniocentesis predict subsequent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 830-833

WILLIAMS MA, HICKOK DE, ZINGHEIM RW, MITTENDORF R, KIMELMAN J, MATHONY BS. Low birth weight and preterm delivery in relation to early-gestation vaginal bleeding and elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 1992, **80** : 745-749

WOLFE CDA, PATEL SP, LINTON EA, CAMPBELL EA, ANDERSON J, DORNHORST A, LOWRY PJ, JONES MT. Plasma corticotrophin-releasing factor (CRF) in abnormal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1988, **95** : 1003-1006

YOON BH, ROMERO R, CHUN CK et coll. The prognostic value of interleukin-6 determinations in patients with preterm labor (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 278

YOON BH, ROMERO R, KIM CJ, JUN JK, GOMEZ R, CHOI JH, SYN HC. Amniotic fluid interleukin-6 : a sensitive test for antenatal diagnosis of acute inflammatory lesions of preterm placenta and prediction of perinatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 960-970

YOON BH, JUN JK, PARK KH, SYN HC, GOMEZ R, ROMERO R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1996, **88** : 1034-1040



## 9

## Echographie endovaginale et diagnostic de la menace d'accouchement prématuré

L'évaluation du risque d'avortement tardif ou d'accouchement prématuré reste très difficile, particulièrement parmi les primigestes qui n'ont pas d'antécédents. Environ 50 % des femmes qui accouchent prématurément ne présentent pas de facteurs de risque connus (Creasey et Merkatz, 1990). Les touchers vaginaux réguliers constituent, en France, le moyen de détection du risque d'accouchement prématuré le plus utilisé. Toutefois, cette pratique ne possède pas une bonne valeur prédictive : dans un essai européen mené sur environ 5 600 femmes, les taux de prématurité étaient équivalents entre le groupe des femmes ayant eu en moyenne 6 touchers vaginaux pendant leur grossesse et celui des femmes témoins en ayant eu en moyenne 1 (Buekens et coll., 1994). Différentes études ont par ailleurs montré une mauvaise corrélation entre le risque d'accouchement prématuré, d'une part, et l'état clinique du col, l'importance de la contractilité et même la mise en œuvre d'une tocolyse, d'autre part (Caldeyro et Poserio, 1960 ; Friedman, 1978 ; Valenzuela et coll., 1983 ; Schreyer et coll., 1989 ; ACOG, 1989 ; Eganhouse, 1991 ; Nageotte et coll., 1994).

Depuis le début des années 90, la littérature s'est enrichie de publications démontrant l'utilité de l'échographie endovaginale pour l'identification des femmes enceintes à risque d'accouchement prématuré.

### Echographie abdominale et endovaginale

Les signes échographiques de béance du col ont été décrits par Sarti et coll. (1979) puis par Mahran (1980). Dans les années 80, de nombreuses publications ont montré l'intérêt, dans des populations à risque, de l'échographie abdominale dans le diagnostic de béance du col ou de menace d'accouchement prématuré, avant l'apparition des signes cliniques. Ces diagnostics échographiques, complétant les données cliniques en faveur de la béance, ont conduit certains auteurs à réaliser un cerclage prophylactique. Cependant, les

études montrant l'intérêt de l'association échographie abdominale du col/cerclage n'avaient pas inclus de population rémoïn sans cerclage.

Confino et coll. (1986) ont attiré l'attention sur les pièges échographiques dans le cadre du diagnostic de béance du col :

- le remplissage vésical ferme l'angle du segment inférieur, allongeant ainsi artificiellement le canal cervical en même temps qu'il réduit le diamètre de l'orifice interne, qui peut passer de 2 à 0,5 cm ;
- inversement, une élévation de la pression intra-utérine (due aux contractions, à un hydramnios...) ouvre l'angle du segment inférieur et dilate l'orifice interne avec même parfois de fausses images de protrusion des membranes amniotiques ;
- des artefacts peuvent être créés par l'angulation ou la pression manuelle sur la sonde : une faible erreur d'angulation (5°) peut changer l'aspect d'un canal cervical ouvert en donnant une fausse impression de canal fermé, tandis que la pression sur la sonde modifie la configuration de l'angle vésico-utérin et ferme le canal cervical.

L'auteur conclut à l'absence de corrélation clairement définie, dans l'ensemble des publications, entre les signes échographiques et les complications obstétricales telles que la rupture prématurée des membranes ou l'accouchement prématuré. Par ailleurs, il insiste sur la nécessité d'une standardisation des techniques avant de considérer l'échographie abdominale comme un outil utile au diagnostic de béance. De plus, plusieurs études donnent des résultats différents quant aux valeurs seuil pathologiques de longueur et de dilatation du col. Finalement, vers la fin des années 80, les obstétriciens ne portaient plus qu'un intérêt très limité à l'échographie abdominale pour la lutte contre la prématurité.

Au début des années 90, l'intérêt de l'échographie endovaginale dans le diagnostic de béance cervico-isthmique et l'évaluation du risque d'accouchement prématuré a été mieux précisé :

- l'examen se faisant vessie vide, les pièges échographiques liés à la réplétion vésicale peuvent être évités ;
- la standardisation de la méthode d'examen permet une meilleure confrontation des résultats publiés par différentes équipes et permet donc d'établir des valeurs seuil pathologiques de longueur et d'ouverture de l'orifice interne du col ;
- certains aspects échographiques particuliers comme la dilatation en entonnoir de l'orifice interne et/ou la protrusion des membranes amniotiques dans le col sont désormais unanimement reconnus comme pathologiques.

L'échographie endovaginale permet d'évaluer la longueur du col et de détecter une dilatation de l'orifice interne ou une protrusion des membranes amniotiques dans le col, trois caractéristiques permettant d'apprécier le risque d'accouchement prématuré.

## Longueur du col et risque d'accouchement prématuré

L'évaluation du risque d'accouchement prématuré restant difficile, en particulier parmi les femmes sans antécédent, Andersen et coll., 1990 ont supposé que l'évaluation précise de la longueur cervicale par l'échographie endovaginale pourrait prédire le risque d'accouchement prématuré.

### Menaces d'accouchement prématuré

La longueur du col a été mesurée par échographie abdominale et vaginale, ainsi que par un toucher vaginal, chez 178 patientes ayant une grossesse simple, sans béance cervicale, à 30 semaines de gestation. Le risque d'accouchement prématuré a été comparé à la longueur cervicale. Une mesure du col par voie endovaginale inférieure à 39 mm était associée à une augmentation significative de risque d'accouchement prématuré (25 % versus 7 %) et permettait de détecter 76 % des accouchements prématurés. Le diagnostic de l'effacement du col par le toucher vaginal détectait 71 % d'accouchements prématurés. Par contre, la mesure du col par l'échographie abdominale n'était pas prédictive.

Une autre étude a évalué la valeur du raccourcissement du canal cervical constaté en échographie vaginale pour prédire l'accouchement prématuré et a comparé 130 patientes à risque (raccourcissement du canal cervical de  $-1,5$  déviation standard ou plus) et 129 patientes témoins : un tel raccourcissement était associé à une augmentation de risque d'accouchement prématuré (11 % versus 3 % ;  $p < 0,01$ ) (Okitsu et coll., 1992).

Iams et coll. (1994) ont évalué la valeur prédictive de l'échographie endovaginale du col utérin dans le risque d'accouchement prématuré après tocolyse sur 48 grossesses uniques et 12 grossesses gémellaires (30 primipares et 30 multipares). Sur les 60 patientes, 24 ont accouché avant 36 semaines de gestation. En prenant comme seuil une longueur de col de 30 mm, la sensibilité était de 100 %, la spécificité de 44 %, la valeur prédictive positive de 55 % et la valeur prédictive négative de 100 %.

Rozenberg et coll. (1997) ont réalisé une étude prospective comportant une mesure par échographie endovaginale du col utérin sur 76 patientes présentant une grossesse unique entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée et ayant des symptômes de travail prématuré. Le taux d'accouchement prématuré a été de 26 % (20/76). La longueur moyenne du col était de  $28,4 \pm 10,1$  mm ; la médiane était de 28 mm avec un dixième percentile à 12,1 mm et un quatre-vingt dixième percentile à 41 mm. La courbe réalisée en fonction de la mesure de la longueur cervicale a montré qu'un seuil fixé à 26 mm permettait de réduire au maximum les faux-positifs et les faux-négatifs. Parmi les 20 patientes ayant accouché avant 37 semaines, l'âge gestationnel moyen était de  $33,4 \pm 3,1$  semaines et significativement plus bas lorsque la longueur du col était inférieure ou égale à 26 mm ( $35,9 \pm 3,6$  semaines versus  $38,5 \pm 2,3$  semaines ;  $p < 0,001$ ). La mesure échographique de la longueur du col utérin



présentait une excellente valeur prédictive négative (89 %) tandis que la valeur prédictive positive, bien que moins performante, restait intéressante (50 %). La sensibilité était de 75 % et la spécificité de 73 %.

### Population générale

Nimrod et coll. (1995) ont testé 176 femmes qui se présentaient pour une échographie de routine entre 16 et 20 semaines de gestation. Les examens ont été réalisés par voie abdominale et la longueur et la forme du col ont été enregistrées. Quand la longueur était inférieure à 30 mm, une échographie vaginale était réalisée et les mêmes paramètres évalués. Les caractéristiques spécifiques de la forme étaient « normale », « en bec », « en entonnoir », « balonnisée » et « en verre de montre ». Vingt pour cent des femmes présentaient des résultats échographiques anormaux (col court ou une forme du col anormale), qui étaient associés au travail prématuré ( $p < 0,01$ ) et à l'accouchement prématuré ( $p < 0,002$ ) (tableau 9.I). Ces résultats ont suggéré l'intérêt d'incorporer ces mesures lors de l'échographie de routine dans une population normale.

**Tableau 9.I : Influence de la longueur et de la forme du col utérin sur le devenir de la grossesse (d'après Nimrod et coll., 1995).**

	Longueur et forme du col	
	Normales	Anormales
Accouchement à terme	124	22
Travail prématuré et accouchement à terme	7	1
Travail prématuré et accouchement prématuré	4	6
Accouchement prématuré iatrogène	5	7

Dans une étude prospective multicentrique (10 centres), Iams et coll. (1996) ont exploré chez des femmes ayant une grossesse unique la relation entre la longueur du col, mesurée à environ 24 et 28 semaines d'aménorrhée, et le risque d'accouchement prématuré spontané. Au total, 2 915 femmes ont été examinées à 24 semaines et 2 531 d'entre elles à nouveau à 28 semaines. La longueur moyenne du col présentait une distribution normale à 24 et 28 semaines ( $35,0 \pm 8,3$  mm et  $33,7 \pm 8,5$  mm, respectivement). Le taux d'accouchement prématuré a été de 4,3 % : le risque d'accouchement prématuré augmentait lorsque la longueur du col diminuait (tableau 9.II). Un changement de la longueur du col entre 24 et 28 semaines multipliait par 2 le risque

**Tableau 9.II : Corrélation entre la longueur du col utérin et le risque d'accouchement prématuré (d'après Iams et coll., 1996).**

Longueur cervicale	Risque relatif d'accouchement prématuré <sup>1</sup>	
	Evaluation à 24 semaines	Evaluation à 28 semaines
≤ 75 <sup>ème</sup> percentile (40 mm)	1,98 <sup>2</sup>	2,80 <sup>4</sup>
≤ 50 <sup>ème</sup> percentile (30 mm)	2,35 <sup>3</sup>	3,52 <sup>5</sup>
≤ 25 <sup>ème</sup> percentile (35 mm)	3,79	5,39
≤ 10 <sup>ème</sup> percentile (26 mm)	6,19	9,57
≤ 5 <sup>ème</sup> percentile (22 mm)	9,49	13,88
≤ 1 <sup>ème</sup> percentile (13 mm)	13,99	24,94

<sup>1</sup> : par comparaison aux femmes témoins dont la longueur du col est ≥ 75<sup>ème</sup> percentile ; <sup>2</sup> : p = 0,008 ;  
<sup>3</sup> : < 0,001 ; <sup>4</sup> : p = 0,003 ; <sup>5</sup> : p < 0,001

d'accouchement prématuré, d'une manière indépendante de la longueur initiale du col (4,2 % versus 2,1, IC 95 % : 1,28-3,22). L'importance de la décroissance avait également un effet sur le risque d'accouchement prématuré, puisque le risque relatif était de 2,80 (IC 95 % : 1,87-4,20) pour un raccourcissement de 6 mm.

## Dilatation de l'orifice interne du col et risque d'accouchement prématuré

L'étude d'Okitsu et coll. (1992) menée chez 130 patientes à risque et 129 témoins a montré qu'une dilatation de l'orifice interne supérieure à 5 mm avant 30 semaines d'aménorrhée est plus souvent associée à un accouchement prématuré qu'un orifice interne non dilaté (33,3 % versus 3,5 % ; p < 0,01). De plus, des changements dynamiques dans le degré de la dilatation du canal cervical observés chez 9 femmes ont été significativement corrélés à un accouchement prématuré.

Nzeh et Adetoro (1992) ont comparé les échographies effectuées chez 40 femmes ayant un antécédent d'avortements tardifs à répétition avec celles d'un groupe témoin constitué de 53 femmes sans antécédent d'avortement et ayant eu au moins un accouchement à terme par voie vaginale. Chez les patientes ayant une béance cervicale, le diamètre moyen de l'orifice interne du col était de 16 mm à 10 semaines et de 22,5 mm à 27 semaines, contre des valeurs moyennes chez les femmes témoins de 7,7 et 14,5 mm, à 13 et 28 semaines, respectivement (p < 0,001).

## **Dilatation en entonnoir, protrusion des membranes et risque d'accouchement prématuré**

Dans leur étude de cohorte, Iams et coll. (1996) ont également évalué la relation entre l'ouverture en entonnoir de l'orifice interne et le risque d'accouchement prématuré. La présence d'une image en entonnoir est corrélée à une augmentation du risque relatif à 24 semaines (RR = 5,02 ; IC 95 % : 3,53-7,15) et à 28 semaines (RR = 4,78 ; IC 95 % : 3,18-7,19), indépendamment de la longueur du col. La variation de la fréquence de l'image en entonnoir était importante entre les différents centres (1,3 % à 21,4 % à 28 semaines).

Guzman et coll., 1994 ont évalué la possibilité de dépister la béance cervicale chez la femme enceinte à risque par une pression fundique au cours de l'examen échographique : 150 femmes enceintes sans antécédent ont eu une échographie par voie abdominale entre 16 et 24 semaines et 31 femmes enceintes asymptomatiques avec un antécédent de béance cervicale ou à risque de béance ont eu une échographie par voie endovaginale (73 examens entre 8 et 25 semaines d'aménorrhée). Après évaluation du col et de son orifice interne, une pression fundique a été appliquée. Un cerclage a été réalisé en cas de col en entonnoir, de raccourcissement de col après pression fundique ou de béance cervicale évidente lors de l'échographie. La pression fundique n'a pas provoqué de changement au niveau de l'orifice interne des 150 patientes sans antécédents, parmi lesquelles 141 ont accouché à terme, 2 ont présenté une fausse couche à 22 et 23 semaines et 7 ont accouché prématurément. Sur les 31 patientes à risque de béance cervicale, 14 ont présenté une ouverture de l'orifice interne ou une protrusion des membranes après pression fundique, alors que dans 6 cas, le col et son orifice interne semblaient normaux. Toutes ces 14 grossesses sauf une ont été traitées par cerclage, aboutissant à 9 accouchements à terme (64 %), 3 accouchements prématurés (21 %), et 2 avortements (14 %). La seule patiente non cerclée a également avorté.

Il existe aujourd'hui un consensus pour considérer la protrusion des membranes amniotiques dans le col comme très péjorative.

## **Toucher vaginal et échographie endovaginale**

Un problème classique posé par le toucher vaginal est que l'évaluation de la dilatation de l'orifice interne (prédicteur important du risque d'accouchement prématuré) nécessite la remontée du doigt à proximité des membranes, ce qui peut augmenter le risque infectieux. En effet, les touchers vaginaux répétés seraient associés à un plus grand risque de rupture prématurée des membranes. Par ailleurs, différentes études montrent que le toucher vaginal est un examen très subjectif.

Salomon et Carlson (1995) ont suivi 23 patientes entre 20 et 34 semaines d'aménorrhée ayant au moins 10 contractions/heure. L'évaluation de l'effacement du col par toucher vaginal et la mesure de la longueur du col par échographie endovaginale ont été réalisées en double aveugle, avant traitement. Les critères d'exclusion étaient une rupture prématurée des membranes, une dilatation du col supérieure à 1 cm et une contre-indication maternelle ou fœtale à la tocolyse. La longueur échographique du col n'a pas été utilisée pour les décisions thérapeutiques et la nécessité d'une tocolyse a été laissée à la discrétion du clinicien. L'âge gestationnel moyen était de 28,2 semaines d'aménorrhée. La longueur cervicale moyenne était significativement plus courte chez les 9 patientes ayant nécessité une tocolyse par voie intraveineuse (26 vs 41 mm,  $p = 0,0008$ ). Parmi celles-ci, 7 avaient une longueur cervicale inférieure à 32 mm. Les patientes accouchant dans un délai de 4 semaines ont montré une tendance à avoir un col plus court au moment de l'évaluation (21 vs 29 mm,  $p = 0,16$ ). Parmi les 8 patientes ayant une longueur cervicale inférieure à 30 mm, 7 ont accouché prématurément ; parmi les 14 dépassant 30 mm, 13 sont allées à terme. L'effacement du col par toucher vaginal n'était pas notable jusqu'à ce que sa longueur, mesurée par échographie endovaginale, atteigne 30 mm ; à moins de 30 mm, la relation était linéaire. L'évaluation de l'effacement par le toucher vaginal ne paraît donc pas suffisamment sensible pour détecter un raccourcissement même prononcé. Or une longueur inférieure à 30 mm est fortement corrélée à un échec du traitement et à la probabilité d'un accouchement prématuré. La mesure échographique de la longueur du col peut ainsi aider à sélectionner les patientes qui nécessitent probablement une tocolyse et qui ne seraient pas identifiées par le toucher vaginal. L'importance du raccourcissement peut, de plus, aider à prédire l'intervalle jusqu'à l'accouchement.

Okitsu et coll. (1992) ont obtenu des résultats similaires : le toucher vaginal détectait une dilatation de l'orifice interne chez moins de 40 % des patientes pour lesquelles une dilatation avait été préalablement observée par échographie vaginale.

Dans leur étude, Iams et coll. (1994) ont montré que l'échographie endovaginale du col était significativement supérieure au toucher vaginal (dilatation et effacement) comme test prédicteur d'accouchement avant 36 SA. Une longueur de col de 30 mm semblait être le meilleur seuil pour optimiser la sensibilité et la spécificité. Les 24 patientes ayant accouché prématurément avaient une longueur cervicale inférieure à 30 mm et aucune des 15 femmes ayant une longueur supérieure ou égale à 30 mm n'a accouché prématurément. L'échographie endovaginale présentait donc une bonne valeur prédictive négative (tableau 9.III).

L'échographie endovaginale du col utérin semble plus efficace que le toucher vaginal pour l'évaluation du risque d'accouchement prématuré parmi les patientes présentant une menace d'accouchement prématuré (MAP) à membranes intactes (Gomez et coll., 1994). Une échographie endovaginale a été

**Tableau 9.III : Prédicativité de différents paramètres cervicaux obtenus par échographie endovaginale vis-à-vis du risque d'accouchement prématuré (d'après Iams et coll., 1994 ; Gomez et coll., 1994).**

Paramètres évalués	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)	RR
<u>Iams et coll., 1994</u>					
Dilatation > 2 cm	62	39	40	61	
Effacement ≥ 50 %	83	39	48	78	
Longueur < 30 mm	100	44	55	100	
<u>Gomez et coll., 1994</u>					
Index cervical ≥ 0,52	76	94	89	86	6,4
Longueur ≤ 18 mm	73	78	67	83	3,9
Présence d'un entonnoir	77	54	50	80	2,5
Largeur de l'entonnoir ≥ 6 mm	67	76	64	78	2,9
Longueur de l'entonnoir ≥ 9 mm	71	91	83	83	5,0

VPP : valeur prédictive positive ; VPN : valeur prédictive négative ; RR : risque relatif d'accouchement prématuré.

réalisée sur 59 patientes admises pour MAP (à 20 à 35 semaines d'aménorrhée) et ayant une dilatation du col inférieure à 3 cm. Les paramètres cervicaux évalués étaient la longueur du col, la présence d'un aspect en entonnoir, la longueur et la largeur de l'entonnoir, l'index cervical [IC = (longueur de l'entonnoir + 1)/longueur du col], et la dilatation et l'effacement du col déterminé par le toucher vaginal. Les indicateurs étudiés étaient la survenue d'un accouchement prématuré (inférieur à 36 semaines d'aménorrhée) et l'intervalle de temps entre l'admission et l'accouchement. Une proportion de 37 % des femmes (22/59) a accouché prématurément. La prédictivité de chacun des paramètres a été déterminée (tableau 9.III). Une relation significative existait entre la survenue d'un accouchement prématuré et les paramètres cervicaux échographiques, mais pas avec les résultats du toucher vaginal. L'intervalle admission-accouchement était plus court pour les patientes ayant un index cervical ou une longueur du col anormal.

## Echographie endovaginale et cerclage

Quinn (1992) a effectué, à intervalles réguliers, des échographies chez 21 patientes ayant eu un cerclage du col. Quatre patientes (sur 21) ont présenté une dilatation de l'orifice interne ou une hernie de la poche des eaux au niveau du cerclage, 5 à 7 semaines avant l'accouchement (entre 21 et 33 semaines d'aménorrhée). Six autres ont accouché prématurément alors que les

caractéristiques échographiques de béance cervicale n'avaient pas été décelées. Les autres patientes ont eu un orifice interne fermé tout au long de la grossesse, ainsi qu'après ablation du fil de cerclage à 38 semaines. Dans cette étude, les caractéristiques échographiques associées à la béance cervicale ont donc eu une sensibilité de 40 % et une spécificité de 100 % pour la prédiction de l'accouchement prématuré dans le groupe des patientes ayant eu un cerclage. Les caractéristiques échographiques associées à une béance cervicale ont été rares dans ce groupe de patientes (4/21), indiquant, puisque l'effectif total était de 8 000 naissances, une prévalence de la béance cervicale de 0,5 à 1/1 000 naissances. Pour la majorité des patientes cerclées (11/21), le diagnostic clinique de béance cervicale a été incorrect, comme en atteste l'observation d'un canal cervical normal après ablation de fil de cerclage à 38 semaines.

Andersen et coll. (1994) ont réalisé 121 échographies endovaginales sur 32 patientes ayant subi un cerclage. Le canal cervical clos, les segments de canal au-dessus et au-dessous du cerclage et la dilatation de l'orifice interne (entonnoir) avec et sans pression fundique ont été mesurés. L'apparition d'un entonnoir et le raccourcissement du segment cervical supra-cerclage ont été les critères les plus prédictifs du devenir des patientes cerclées. Douze patientes ont eu un raccourcissement du segment cervical supra-cerclage ( $\leq 10$  mm) avant 30 semaines d'aménorrhée (moyenne  $22,6 \pm 2,7$  semaines), tandis que 20 patientes ont continué à avoir un segment cervical supra-cerclage supérieur ou égal à 10 mm. Un raccourcissement du segment cervical supra-cerclage avant 30 semaines était associé à un risque significativement plus grand d'accouchement prématuré avant 36 semaines (58 % versus 10 %) et avant 34 semaines (50 % versus 5 %).

La valeur prédictive négative de l'échographie vaginale étant très performante, elle a été proposée pour réduire les indications de cerclage dans les nombreux cas où le contexte est incertain : dans ces cas, l'absence de formation en entonnoir et/ou de protrusion des membranes amniotiques et une dilatation de l'orifice interne de moins de 5 mm plaident pour le non cerclage.

## Echographie endovaginale et grossesses multiples

Ludmir et coll., 1995 ont effectué des échographies endovaginales du col utérin à répétition chez 14 patientes ayant une grossesse triple. La longueur du col et l'aspect en entonnoir des membranes a été corrélé à l'âge gestationnel au moment de l'accouchement. Les patientes cerclées ont été exclues. L'aspect en entonnoir a été défini par une dilatation de l'orifice interne supérieure à 10 mm, avec protrusion des membranes dans l'endocol. Avant 18 semaines, la longueur moyenne du col de toutes les patientes était de  $42,8 \pm 2,9$  mm et l'aspect en entonnoir n'était pas présent. A 24 semaines, la longueur du col des patientes qui ont accouché avant 32 semaines était de  $22 \pm 2,5$  mm

(n = 6), par comparaison à une longueur moyenne de  $32 \pm 4,3$  mm chez les patientes qui ont accouché après 32 semaines (n = 8) (p = 0,02). Parmi les patientes présentant un aspect en entonnoir (4/14), le diagnostic d'aspect en entonnoir a été noté pour la première fois à un âge gestationnel moyen de  $26,4 \pm 3,4$  semaines et a été corrélé à un accouchement prématuré à  $30,3 \pm 2,7$  semaines, secondairement à une rupture spontanée des membranes.

**En conclusion**, l'échographie endovaginale est un examen beaucoup plus fiable que l'échographie abdominale car il réduit les risques d'erreur liés au remplissage vésical. Ce examen présente l'avantage par rapport au toucher vaginal de dépister des dilatations de l'orifice interne du col alors même que l'orifice externe n'est pas encore modifié, de même qu'il peut déceler précocement un raccourcissement du col et permettre une prise en charge plus précoce des béances cervico-isthmiques. L'échographie endovaginale fournit donc une méthode objective et non invasive pour l'évaluation du status cervical : biométrie cervicale, anatomie cervicale (entonnoir, sacculon de la poche des eaux dans le col, modifications dynamiques de l'orifice interne en réponse aux contractions utérines ou à une pression fundique). Pour améliorer le pronostic de la prématurité, les efforts obstétricaux doivent d'abord être orientés vers une meilleure prédiction des femmes à risque d'accouchement prématuré : c'est dans cette stratégie que s'inscrit l'échographie endovaginale du col utérin dont la valeur prédictive est très performante dans les populations à haut risque, mais également dans celles à bas risque d'accouchement prématuré. En sélectionnant mieux les patientes à risque, l'échographie endovaginale devrait permettre la recherche d'une thérapeutique du risque d'accouchement prématuré tout en épargnant les dépenses importantes occasionnées par les hospitalisations intempestives des menaces d'accouchement prématuré peu sévères.

## BIBLIOGRAPHIE

American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm labor. Washington, D.C. : American College of Obstetricians and Gynecologists, 1989, ACOG technical bulletin N° 133.

ANDERSEN HF, NUGENT CE, WANTY SD, HAYASHI RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 859-867

ANDERSEN HF, KARIMI A, SAKALA EP, KALUGDAN R. Prediction of cervical cerclage outcome by endovaginal ultrasonography. *Am J Obstet Gynaecol* 1994, **171** : 1102-1106

BUEKENS P, ALEXANDER S, BOUTSEN M, BLONDEL B, KAMINSKI M, REID M, EUROPEAN COMMUNITY COLLABORATIVE STUDY GROUP on PRENATAL SCREENING. Randomised controlled trial of routine cervical examinations in pregnancy. *Lancet* 1994, **344** : 841-844

CALDEYRO-BARCIA R, POSERIO JJ. Physiology of the uterine contraction. *Clin Obstet Gynecol* 1960, **3** : 386-388

CARR-HILL R, HALL M. The repetition of spontaneous preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1985, **92** : 921-928

CONFINO E, MAYDEN KL, GIGLIA RV, VERMESH M, GLEICHER N. Pitfalls in sonographic imaging of the incompetent uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986, **65** : 593-595

CREASEY RK, MERKATZ IR. Prevention of preterm birth : clinical opinion. *Obstet Gynecol* 1990, **76** : 25-45

EGANHOUSE DJ. A comparative study of variables differentiating false labor from early labor. *J Perinatol* 1991, **11** : 249-257

FRIEDMAN E. Labor : clinical evaluation and management. 2nd ed. New York : Appleton-Century-Crofts, 1978

GOMEZ R, GALASSO M, ROMERO R, MAZOR M, SOROKIN Y, GONCALVES L, TREADWELL T. Ultrasonographic examination of the uterine cervix is better than cervical digital examination as a predictor of the likelihood of premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **171** : 956-964

GUZMAN ER, ROSENBERG JC, HOULIHAN C, IVAN J, WALDRON R, KNUPPEL R. A new method using vaginal ultrasound and transfundal pressure to evaluate the asymptomatic incompetent cervix. *Obstet Gynecol* 1994, **83** : 248-252

GUZMAN ER, HOULIHAN C, VINTZILEOS A, IVAN J, BENITO C, KAPPY K. The significance of transvaginal ultrasonographic evaluation of the cervix in women treated with emergency cerclage. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 471-476

IAMS JD, PARASKOS J, LANDON MB, TETERIS JN, JOHNSON FF. Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994, **84** : 40-46

IAMS JD, GOLDENBERG RL, MEIS PJ, MERCER BM, MOAWAD A, DAS A et coll. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med* 1996, **334** : 567-572

HILL LM, MARTIN JG, DEUTSCH K, MEROLILLO C, LEARY J. Sonographic visualization of the ovaries throughout pregnancy. *Obstet Gynecol* 1996, **88** : 830-832

LUDMIR J, ABBOTT J, ATKINSON MW, SACHS BP, WONG GP. Vaginal sonography of the cervix in the management of triplet gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : Poster 533



- MAHRAN M. The role of ultrasound in the diagnosis and management of the incompetent cervix. In : Kurjak A. Recent advances in ultrasound diagnosis. *Excerpta medica ICS* 1980, **498** : 505
- NAGEOTTE MP, CASAL D, SENYEI AE. Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature birth. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **170** : 20-25
- NIMROD C, FLEMING N, CHENIER C, MC LEAN D. Prediction of risk for premature labor and delivery by routine sonographic evaluation of cervical length and shape. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : Poster 534
- NZEH DA, ADETORO OO. Sonographic assessment of the incompetent cervix in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 1992, **37** : 179-184
- OKITSU O, MIMURA T, NAKAYAMA AONO T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992, **2** : 402-409
- QUINN MJ. Vaginal ultrasound and cervical cerclage : a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1992, **2** : 410-416
- ROZENBERG P, GOFFINET F, MALAGRIDA L, GIUDICELLI Y, PERDU M, HOUSIN I, NISAND I. Evaluating the risk of preterm delivery : A comparison of fetal fibronectin and transvaginal sonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 1997, **176** : 196-199
- SALOMON J, CARLSON D. Transvaginal ultrasound assessment of cervical length in preterm labor. Correlation with digital effacement and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : Poster 535
- SARTI DA, SAMPLE WF, HOBEL CJ, STAISCH KJ. Ultrasonographic visualization of a dilated cervix during pregnancy. *Radiology* 1979, **130** : 417-425
- SCHREYER P, CASPI E, BAR NATAN N, TAL E, WEINRAUB Z. The predictive value of fetal breathing movement and Bishop score in the diagnosis of « true » preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989, **161** : 886-889
- VALENZUELA G, CLINE S, HAYASHGI RH. Follow-up of hydration and sedation in the pretherapy of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1983, **147** : 396-398

## 10

## Traitement et prévention médicamenteuse de la menace d'accouchement prématuré

L'action médicamenteuse contre la prématurité peut être engagée à deux niveaux distincts : chez les femmes symptomatiques, par une thérapeutique curative de la MAP, préventive de l'accouchement prématuré et, chez les femmes asymptomatiques, à risque de menace d'accouchement prématuré, par une thérapeutique préventive de la MAP.

La menace d'accouchement prématuré (MAP) est diagnostiquée cliniquement sur la survenue régulière et à intervalles rapprochés de contractions utérines douloureuses, ou du moins clairement ressenties par la patiente, accompagnées en général d'une modification du col. L'existence de ces contractions est confirmée et explicitée par l'enregistrement tocographique, qui permet en outre d'apprécier objectivement l'efficacité de la tocolyse. La rupture des membranes ne constitue pas un élément du diagnostic, mais peut fournir une information physiopathologique intéressante.

A partir du moment où le diagnostic de MAP est porté, et la thérapeutique tocolytique instituée, l'efficacité du traitement est appréciée en se fondant sur l'arrêt des contractions, sur leur reprise ultérieure éventuelle, sur le nombre de jours gagnés, en terme de prolongation de la grossesse, et sur le nombre de cas où l'accouchement prématuré (avant 37 semaines) a été évité.

Par ailleurs, la difficulté du diagnostic, même en présence de contractions avérées (diagnostic différentiel avec le « faux travail » qui peut survenir avant terme comme à terme) et l'efficacité potentielle du simple repos au lit et du réconfort psychologique rendent nécessaires les études contrôlées, si possible contre placebo, pour affirmer l'efficacité d'une thérapeutique pharmacologique.

Le risque de menace d'accouchement prématuré est bien plus difficile à appréhender. Il se fonde sur la prise en compte de critères épidémiologiques ayant trait aux antécédents de la patiente, par exemple des antécédents de fausse couche, d'accouchement prématuré ou de rapidité des accouchements antérieurs et à l'existence de complications placentaires. L'environnement familial ou médico-social de la patiente et/ou la constatation clinique de

modifications du col, dont la signification est extrêmement discutée, sont également pris en compte. Dans ce domaine, une évaluation plus précise du risque pourrait à l'avenir résulter de quatre critères apparus au cours de ces dernières années : la modification du col, jugée d'après les résultats de l'échographie intravaginale ; la détection d'un excès de contractions utérines non ressenties, mais enregistrées par un examen tocographique systématique (cette attitude n'a toutefois pas fait la preuve de son efficacité) ; la présence de fibronectine dans les sécrétions cervico-vaginales ; la mise en évidence d'une présence anormale de germes intravaginaux.

Dans les cas où un risque élevé de menace d'accouchement prématuré est mis en évidence, on peut envisager d'instituer une « thérapeutique préventive de la MAP », dont l'efficacité sera précisément jugée sur l'incidence de cette MAP. Compte tenu des incertitudes concernant l'évaluation précise du risque, il est plus important encore, dans ces situations, de recourir à des études contrôlées contre placebo.

## Traitements de la menace d'accouchement prématuré

Les efforts développés dans ce domaine, depuis une trentaine d'années, se traduisent par une multiplicité de thérapeutiques d'efficacité incertaine. Plusieurs revues ont fait le point sur la place des agents tocolytiques dans la prise en charge du travail prématuré (Leonardi et Hankins 1992 ; Higby et coll., 1993 ; Monga et Creasy 1995 ; McCombs, 1995 ; Thoulon, 1996).

Les substances répertoriées dans le cadre de la thérapeutique médicamenteuse de la MAP sont de trois ordres :

- substances ayant fait l'objet d'études valables et potentiellement efficaces :  $\beta$ -mimétiques, inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines, inhibiteurs calciques et sulfate de magnésium ;
- substances abandonnées : éthanol, relaxine et diazoxide, qui s'est avérée responsable de plusieurs cas de mort foetale.
- substances en cours d'évaluation : antagonistes de l'ocytocine, donneurs de monoxyde d'azote (NO), ouvreurs de canaux potassiques, inhibiteur urinaire de la trypsine, inhibiteurs de phosphodiesterases...

### $\beta$ -mimétiques

Apparus en 1970 comme le remède de la MAP, les  $\beta$ -mimétiques sont largement prescrits. Les  $\beta$ -mimétiques sont des dérivés de catécholamines stimulant les récepteurs  $\beta$ -adrénergiques présents dans l'utérus et d'autres organes. L'effet tocolytique des  $\beta$ -mimétiques est direct au niveau du myomètre par stimulation de l'adénylate cyclase, qui catalyse la synthèse de l'AMP cyclique (AMPc) et entraîne un effet myorelaxant immédiat (Ferré et coll., 1982 ; Litime et coll., 1989) ; les  $\beta$ -mimétiques inhibent également la formation des *gap junctions* myométriales.

En France, les deux  $\beta$ -mimétiques les plus utilisés sont le salbutamol (salbutamol) et la ritodrine (prepar). En traitement d'attaque, le salbutamol ou la ritodrine sont donnés en perfusion intraveineuse (IV) aux doses respectives de 0,015 à 0,03 mg/minute et 0,100 à 0,3 mg/minute pendant 48 heures. Le traitement est ensuite généralement poursuivi sous forme de traitement d'entretien dès que la tocolyse est obtenue (moins de deux contractions utérines pour 10 minutes), soit 9 à 12 comprimés de ritodrine ou 6 à 8 comprimés (3 à 4 suppositoires) de salbutamol par 24 heures.

Deux méta-analyses (King et coll., 1988 ; Keirse et coll., 1989) déjà anciennes ont rapporté les conditions d'efficacité de molécules  $\beta$ -mimétiques sur l'arrêt des contractions. Cette efficacité, variable selon les études (tableau 10.I), diminue rapidement dès l'arrêt du traitement d'attaque. Ainsi, l'effet protecteur n'est observé que pendant 24 à 48 heures.

**Tableau 10.I : Efficacité de la ritodrine à retarder l'accouchement : comparaison de différentes études (d'après Keirse et coll., 1989).**

	Accouchements (%)					
	avant 24 heures		avant 48 heures		avant 37 semaines	
	Traitées	Témoins	Traitées	Témoins	Traitées	Témoins
Chritensen (1980)	0	38	50	56	100	100
Spellacy (1979)	43	73	57	73	86	87
Barden (non publié)	0	62	17	69	50	100
Larsen (1986)	10	32	10	34	29	46
Calder (1985)	11	23	27	31	62	49
Wesselius et coll. (1971)	18	50	-	-	40	70
Leveno (1986)	28	48	31	56	74	81

En 1992, les travaux du « *Canadian Preterm Labor Investigators Group* » confirment que la ritodrine a un effet limité dans le temps chez les femmes en menace d'accouchement prématuré entre 20 et 35 semaines de gestation et recevant un traitement jusqu'à l'arrêt des contractions utérines. Pour les femmes traitées par la ritodrine, l'accouchement a eu lieu en moyenne  $27,8 \pm 1,6$  jours après le début du traitement, contre  $24,5 \pm 1,6$  jours pour le groupe placebo. L'âge moyen gestationnel à l'accouchement était de  $34 \pm 1,7$  semaines d'aménorrhée pour le groupe ritodrine, contre  $33,4 \pm 1,8$  semaines pour le groupe placebo. Les auteurs concluent que les  $\beta$ -mimétiques n'ont aucun effet bénéfique sur l'incidence de l'accouchement prématuré, l'âge gestationnel moyen au moment de l'accouchement étant équivalent dans les deux groupes.

Macones et coll., dans une méta-analyse de 1995, se sont intéressés à l'efficacité des traitements d'entretien, qui suivent le traitement d'attaque, et concluent à une inefficacité de ce traitement par  $\beta$ -mimétiques pour diminuer l'incidence de l'accouchement prématuré, augmenter l'intervalle de temps avant l'accouchement ou réduire l'incidence d'un travail récurrent. Cependant, plus récemment, Holleboom et coll. (1996a) rapportent une étude en double aveugle sur l'effet de la ritodrine par voie orale (trois fois par jour pendant sept jours), sous une forme galénique à effet prolongé, après un traitement intraveineux qui stoppe les contractions. Ils démontrent que le groupe de femmes ayant reçu le traitement oral est mieux protégé contre une nouvelle menace de travail prématuré que le groupe de femmes n'ayant reçu que le traitement d'attaque, avec un recul de l'accouchement prématuré. Ces travaux suggèrent que le manque d'efficacité des  $\beta$ -mimétiques oraux accompagnant le traitement parentéral, autrefois constaté, pourrait être lié à la forme galénique usuelle et qu'un changement de cette forme galénique pourrait conduire à une réelle efficacité.

En contrepoint d'une efficacité limitée, les effets secondaires des  $\beta$ -mimétiques, essentiellement pour la mère (cardiovasculaires et métaboliques), ne sont pas négligeables et obligent à une surveillance régulière. Les accidents sont rares mais peuvent être graves. Les œdèmes aigus du poumon, infarctus du myocarde et troubles du rythme cardiaque surviennent essentiellement lors de traitements intraveineux prolongés. L'attitude clinique, très fréquente, consistant à poursuivre ces traitements souvent pénibles physiquement et psychologiquement, alors que leur efficacité s'estompe, est donc à déconseiller. Dans un certain nombre de situations pathologiques, le traitement par les  $\beta$ -mimétiques est totalement contre-indiqué. Ce sont les cas de cardiopathie décompensée, coronaropathie, myocardiopathie obstructive ou hypotension maternelle.

Le passage transplacentaire des  $\beta$ -mimétiques peut entraîner des effets secondaires pour le fœtus : tachycardie fœtale, et exceptionnellement tachyarythmie in utero, dues à la stimulation  $\beta$ -adrénergique (Hermansen et Johnson, 1984) ; diminution des résistances placentaires liée à l'augmentation du débit sanguin utéro-placentaire (Brar et coll., 1988). Une tachycardie néonatale peut être transitoirement observée (Kazzi et coll., 1987). Le traitement par  $\beta$ -mimétiques entraîne fréquemment une hypoglycémie néonatale, liée à une hyperinsulinémie, et pourrait augmenter la survenue d'une hémorragie intraventriculaire (Groome et coll., 1992).

Avec l'objectif de réduire les effets secondaires par une meilleure maîtrise des doses et de la durée du traitement, Holleboom et coll. (1996b) ont comparé deux protocoles de traitement par la ritodrine en intraveineuse. Le premier groupe de femmes en menace d'accouchement prématuré est traité par une dose élevée de ritodrine dès le départ (200 (g/mn). Le deuxième groupe de femmes reçoit une dose initiale de 50 (g/mn qui augmente de 50 (g/mn toutes les 15 minutes. Les deux traitements semblent aussi efficaces à arrêter les

contractions, mais le premier traitement, nécessitant moins d'ajustements de doses, est mieux toléré. Ce phénomène apparaît similaire à celui mis en évidence en fin de grossesse, qui prépare le myomètre à la parturition physiologique (Litime et coll., 1989).

Un phénomène d'échappement à la thérapeutique  $\beta$ -stimulante a été mis en évidence depuis plusieurs années (Ryden et coll. 1982 ; Fredholm et coll. 1982). Une exposition continue des  $b_2$  récepteurs aux  $\beta$ -agonistes s'accompagne d'une désensibilisation du muscle utérin aux  $\beta$ -agonistes, qui se traduit par diminution du nombre de récepteurs  $b_2$ -adrénergiques et de la production d'AMPc (Berg et coll., 1985). Une augmentation de la dégradation de l'AMPc par les phosphodiésterases a également été démontrée (Ryden et coll., 1982). La désensibilisation peut devenir hétérologue, et s'étendre à d'autres agents relaxants et effecteurs endogènes employant la voie de l'AMPc. De nouvelles recherches sont en cours pour mieux élucider ce phénomène et trouver un moyen de l'éviter, par exemple par couplage aux  $\beta$ -mimétiques d'une molécule qui, en empêchant l'internalisation des récepteurs, permettrait de prolonger l'action thérapeutique (Coleman et coll., 1990). Un traitement intermittent par les  $\beta$ -adrénergiques a par ailleurs été proposé (Caritis et coll., 1991). In vitro, l'isoproterenol administré de façon intermittente permet de prolonger l'inhibition de la contractilité utérine (Ke et coll., 1984).

Peu d'études contrôlées ont évalué l'association de différents agents tocolytiques (Coleman, 1990 ; Hatjis et coll., 1987). L'efficacité de ces associations ne semble pas meilleure que celle de chaque produit seul, mais on peut observer une atténuation des effets secondaires grâce à la diminution des posologies de chaque tocolytique administré. Une étude portant sur un traitement associant les  $\beta$ -mimétiques et la progestérone micronisée montre que cette association thérapeutique permet une diminution de la durée moyenne du traitement par voie intraveineuse, avec pour conséquence une baisse de l'incidence des effets secondaires maternels (Noblot et coll., 1991).

Il résulte de l'ensemble des travaux que les  $\beta$ -mimétiques, par voie parentérale, sont capables d'arrêter les contractions utérines du travail prématuré et que cet effet protecteur, bien mis en évidence pendant 24 à 48 heures, donc à court terme, ne peut être démontré ni à moyen terme, ni à long terme, que les membranes soient intactes ou rompues. Les indications d'utilisation des  $\beta$ -mimétiques, qui restent aujourd'hui le traitement de première intention, doivent être bien pesées et les traitements si possible raccourcis. L'intérêt de la tocolyse par les  $\beta$ -mimétiques réside donc dans le maintien de la grossesse pendant une courte période, qui peut être mise à profit pour appliquer un traitement par les corticoïdes et transférer la patiente dans un centre spécialisé. La recherche de nouvelles molécules, de nouvelles formes galéniques, telles que des formes orales à effet prolongé, d'autres associations médicamenteuses et l'étude de leurs mécanismes d'action et d'inactivation (échappement) doivent être envisagées.

### **Inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines (AINS)**

Les prostaglandines jouent un rôle majeur dans l'initiation de la parturition en augmentant la concentration en calcium intracellulaire et en promouvant la formation des *gap junctions* myométriales (Janis et Triggle, 1986). La cyclo-oxygénase, enzyme responsable de la synthèse du premier intermédiaire prostaglandine à partir de l'acide arachidonique, peut être inactivée par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), irréversiblement, par l'aspirine par exemple, ou de façon transitoire, par l'indométacine.

Peu d'études ont comparé l'effet de l'indométacine contre placebo chez des patientes en travail prématuré (Spearing, 1979 ; Niebyl et coll., 1980). L'indométacine a été testée pour la première fois par Zuckerman et coll. (1974) sur 50 patientes : chez 80 % d'entre elles, les contractions ont cessé et l'accouchement a été retardé d'une semaine. Dans une deuxième étude en 1984, incluant 36 patientes en situation de travail prématuré, Zuckerman et coll. ont observé un délai d'accouchement supérieur à 7 jours pour 87 % de ces patientes, contre 17 % dans le groupe de femmes sous placebo.

Dans une étude prospective, Morales et coll. (1989) ont montré que l'indométacine et la ritodrine présentaient une efficacité similaire à retarder d'au moins 48 heures l'accouchement de 94 % et 83 %, respectivement, des femmes enceintes de moins de 32 semaines. En 1993, ces auteurs ont abouti aux mêmes conclusions en comparant l'efficacité de l'indométacine (90 %) et celle du sulfate de magnésium (85 %) à retarder l'accouchement d'au moins 48 heures. Les auteurs ont conclu de ces études que l'indométacine représentait une alternative intéressante à la ritodrine et au sulfate de magnésium dans la prise en charge du travail prématuré avant 32 semaines.

Le problème majeur de cette classe thérapeutique réside dans ses éventuels effets nocifs sur le fœtus, en particulier rénaux et cardiovasculaires (constriction transitoire du canal artériel, hypertension pulmonaire, circulation fœtale persistante, diminution de la diurèse fœtale...) (Moise et coll., 1988 ; Kirshon et coll., 1988 ; Hendricks et coll., 1990 ; Carlan et coll., 1992 ; Van den Veyver et Moise, 1993). Ces observations rendent indispensables une surveillance clinique et échographique stricte. La nécessité d'un délai entre l'arrêt de la thérapeutique et la naissance d'au moins une semaine rend difficile les conditions d'application. Il semble que les complications liées au traitement par l'indométacine interviennent surtout en cas d'utilisation prolongée, les modifications fœtales observées disparaissant en général en 24 heures après l'arrêt du traitement (Besinger et Niebyl, 1990). Par ailleurs, l'effet de l'indométacine sur la constriction du canal artériel fœtal ne concerne que les âges gestationnels supérieurs à 32 semaines, à partir desquels s'effectue la fermeture du canal artériel, et autorise donc l'utilisation de cet agent tocolytique dans les menaces d'accouchement très prématuré avant 32 semaines. Etant donné ses effets sur la diurèse fœtale, l'indométacine est

particulièrement indiquée en cas de menace d'accouchement prématuré secondaire à un hydramnios idiopathique (Cabrol, 1996). Les effets secondaires maternels des inhibiteurs de prostaglandines sont minimes : nausées, maux de tête, vertiges...

Des perspectives nouvelles concernant une meilleure utilisation de ces drogues semblent voir le jour avec la découverte récente de l'existence d'au moins deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX) différemment régulées. COX-1, est produite dans la majorité des tissus et est peu inductible (constitutive). A l'inverse, COX-2 n'est produite que par certains tissus et est inductible (production augmentée de 10 à 80 fois) par de nombreuses substances telles que les cytokines et autres médiateurs de l'inflammation (Spaziani et coll., 1996). L'idéal serait de disposer d'un AINS n'ayant pour cible que COX-2 et inhibant donc la production des prostaglandines au cours de situations pathologiques impliquant une réaction inflammatoire. En effet, l'inhibition de COX-1, provoquant une diminution des prostaglandines nécessaires à l'homéostasie, pourrait être responsable de certains effets secondaires des AINS (pour revue, Terlain et coll., 1995). Pourtant, d'après Meade et coll. (1993), les AINS actuellement utilisés comme agents tocolytiques inhibent préférentiellement COX-1. L'expression différentielle de ces deux enzymes dans le myomètre humain gravide et la membrane amniotique au dernier trimestre de la grossesse et au cours du travail (Fuentes et coll., 1996) offre peut-être des alternatives nouvelles dans la recherche d'agents tocolytiques plus sélectifs de COX-2, et donc plus efficaces tout en présentant moins d'effets indésirables (Hirst et coll., 1995 ; Zuo et coll., 1994). Une des difficultés est la réorientation possible du métabolisme de l'acide arachidonique vers d'autres voies, lipoxycgénases et époxygénases, et la synthèse de composés dont le rôle dans la reproduction, et particulièrement la parturition, gagnerait à être mieux connu (Cabrol et coll., 1991).

### **Inhibiteurs de canaux calciques**

L'afflux de calcium à travers la membrane plasmique de la cellule myométriale est en partie responsable de l'augmentation de la concentration en calcium intracellulaire, et de l'activation subséquente de la kinase de la chaîne légère de myosine (MLCK). Cette entrée de calcium dans la cellule s'effectue via l'action de canaux voltage- ou récepteur-dépendants. Les inhibiteurs développés sont dirigés contre le canal calcique voltage-dépendant lent. Leur action vise non seulement à empêcher la pénétration du calcium extracellulaire, mais également à inhiber la libération du calcium contenu dans le sarcolemme intracytoplasmique et à augmenter l'efflux de calcium hors de la cellule. Cette action a tout d'abord été décrite dans le muscle lisse vasculaire, mais est également importante sur le muscle lisse utérin. In vitro comme in vivo, ces molécules inhibent l'activité du myomètre induite par une prostaglandine ou l'ocytocine.



La molécule la plus utilisée est la nifédipine. En 1990, Janky a présenté une étude portant sur 62 patientes, qui comparait l'effet de la ritodrine intraveineuse à la nifédipine per os : il n'existait pas de différence d'efficacité significative entre les deux molécules. Bracero en 1991 publie des résultats identiques d'une étude portant sur 42 patientes et utilisant des doses d'inhibiteur un peu supérieures. Kupferminc et coll. (1993) ont montré que la nifédipine représentait une alternative intéressante aux  $\beta$ -mimétiques : sur 71 femmes, la grossesse était dans 83 et 67 % des cas prolongée de 48 heures et 7 jours, respectivement. Glock et Morales (1993) ont montré que la nifédipine per os présentait une efficacité comparable à celle du sulfate de magnésium et de la terbutaline. Van Dijk et coll. (1995) ont montré que l'efficacité de la nifédipine à retarder l'accouchement pourrait être supérieure à celle de la ritodrine : 61 patientes ont été traitées soit par la nifédipine (29/61), soit par la ritodrine (32/61). Dans le groupe « nifédipine », 73 % des femmes ont accouché avant 34 semaines (contre 100 % dans le groupe « ritodrine »), 8 d'entre elles ayant accouché plus tard. En moyenne, les femmes sous nifédipine ont accouché 2 semaines plus tard.

Les inhibiteurs de canaux calciques restent peu utilisés en France. Pourtant, ils possèdent l'avantage sur les  $\beta$ -mimétiques, très utilisés, de présenter moins d'effets secondaires maternels et fœtaux : ainsi, il n'est pas observé de modifications significative de la pression artérielle maternelle, ni de cas de tachycardie fœtale ou de modifications du métabolisme des carbohydrates au cours du traitement par nifédipine. Dans l'étude de Van Dijk et coll., la mortalité néonatale était supérieure en cas de traitement par la ritodrine. La nifédipine et la nicardipine ont été utilisées avec succès comme agents anti-hypertenseurs chez la femme enceinte : l'équipe de J. Milliez à l'hôpital Saint-Antoine utilise la nicardipine chez les femmes hypertendues présentant une MAP (D. Jannet, communication personnelle). Enfin, la nifédipine présente l'avantage de pouvoir être administrée par voie orale tout au long du traitement. Les inhibiteurs de canaux calciques représentent donc une alternative intéressante en cas de contre-indication ou d'intolérance aux  $\beta$ -mimétiques, lorsque la menace d'accouchement prématuré est associée à une hypertension artérielle maternelle et dans les grossesses à risque de modifications du débit cardiaque, telles les grossesses multiples. Toutefois, différentes études sur modèles animaux ont suggéré l'existence d'une diminution de la circulation utéro-placentaire, observée cependant à la suite de traitements par des doses massives de nifédipine (pour revue, voir Cabrol et coll., 1995). Un risque fœtal pourrait ainsi exister quand la voie d'administration entraîne une élévation brutale de la concentration plasmatique en agent tocolytique (nifédipine par voie sublinguale).

### **Sulfate de magnésium**

Le magnésium joue un rôle essentiel durant les interactions agoniste/récepteur dans la perméabilité ionique de la membrane plasmique et

la signalisation cellulaire (Osa, 1996). Le sulfate de magnésium inhibe de façon non spécifique l'activité myométriale, vraisemblablement via ses actions visant à réduire la concentration en calcium intracellulaire : compétition avec le calcium sur les canaux calciques, activation de l'adénylate cyclase et augmentation de la concentration en AMPc.

Il s'agit là d'une thérapeutique très ancienne, du moins en France, qui est tombée en désuétude avec l'introduction des  $\beta$ -mimétiques. Les études contre placebo (Cotton et coll., 1984 ; Steer et coll., 1977 ; Cox et coll., 1990) n'ont pas démontré une réelle efficacité. D'autres études (Miller et coll., 1982 ; Hollander et coll., 1987 ; Morales et coll., 1993) ont indiqué que le sulfate de magnésium possédait une activité équivalente à celle d'autres agents tocolytiques tels que la ritodrine, la terbutaline ou l'indométacine, dans l'arrêt du travail prématuré. Cependant, aux doses où ses effets secondaires sont atténués, le sulfate de magnésium ne semble posséder aucune activité (pour revue, Leonardi et Hankins 1992 ; Higby et coll., 1993 ; Monga et Creasy 1995 ; Mc Combs, 1995).

Son rôle de compétiteur du calcium, étendu à l'ensemble de l'organisme, suggère que le sulfate de magnésium pourrait avoir de nombreux effets secondaires. Ainsi, une étude signale que la perturbation de l'homéostasie calcique induite par un traitement prolongé par le sulfate de magnésium pourrait avoir des répercussions sur la minéralisation osseuse maternelle (Smith et coll., 1992). Dans leur étude comparative, Morales et coll. (1993) ont montré que 30 % des patientes traitées par le sulfate de magnésium avaient ressenti des manifestations pathologiques (douleur pulmonaire, essoufflement, malaise, œdème pulmonaire...). Parmi ces patientes, 50 % ont même dû interrompre leur traitement. Lorsque les concentrations de sulfate de magnésium utilisées augmentent pour améliorer son efficacité sur la prévention de l'accouchement prématuré, les risques d'effets secondaires sont accrus, et une surveillance stricte doit être observée afin de prévenir tout arrêt respiratoire ou cardiaque maternel. Le fœtus peut également souffrir en cas d'utilisation prolongée de sulfate de magnésium, et des cas de dépression respiratoire fœtale, entre autres, ont été rapportés.

### Antagonistes de l'ocytocine

Le travail de l'accouchement est associé à une augmentation du nombre de récepteurs myométriaux à l'ocytocine. Théoriquement, les antagonistes de l'ocytocine devraient donc être des agents tocolytiques très efficaces, en inhibant l'entrée de calcium extracellulaire et la libération de prostaglandines. Par ailleurs, leur haute spécificité pour le myomètre suggère qu'ils pourraient être relativement dépourvus d'effets secondaires.

Cependant, l'importance du rôle de l'ocytocine dans la parturition humaine reste à confirmer. Des études préliminaires ont toutefois montré que l'atosiban, un analogue peptidique de l'ocytocine (Manning et coll., 1995 ; Melin et

coll., 1986), possédait une efficacité dans l'inhibition ou la réduction des contractions utérines chez des femmes présentant un travail prématuré (Akerlund et coll., 1987 ; Andersen et coll., 1989 ; Goodwind et coll., 1994, 1995, 1996 ; Cabrol, 1996). Son efficacité semble similaire à celle de la ritodrine (Goodwind et coll., 1995, 1996). L'ensemble des études montre qu'il est presque dépourvu d'effets secondaires.

Des essais thérapeutiques multicentriques sont encore nécessaire pour étudier de manière plus approfondie l'efficacité et l'innocuité de l'atosiban, et démontrer ainsi l'existence du rôle de l'ocytocine dans le déclenchement du travail prématuré (Thornton et Smith, 1995), d'autant que certaines patientes ne répondent pas aux antagonistes de l'ocytocine. Des études récentes effectuées sur un modèle murin chez lequel le gène de l'ocytocine est inactivé montrent que l'ocytocine n'est nécessaire ni à la reproduction, ni à la gestation, ni à la parturition, mais servirait à l'allaitement (Nishimori et coll., 1996 ; Young et coll., 1996). Chez la femme, des travaux se poursuivent afin de mieux cerner le rôle de l'ocytocine dans la parturition.

De nouveaux antagonistes de l'ocytocine, plus spécifiques, sont actuellement en cours d'étude, afin d'améliorer l'efficacité tocolytique des antagonistes actuels et d'en diminuer les éventuels effets secondaires liés à leur fixation non spécifique sur le récepteur de la vasopressine, qui pourrait altérer la capacité des patientes traitées à maintenir leur pression artérielle en cas d'hémorragie (Chan et coll., 1996a, b).

### **Trinitrine et autres donneurs de NO**

Le monoxyde d'azote (NO) présente un effet inhibiteur de la contraction des fibres musculaires lisses vasculaires, mais aussi utérines (Yallampalli et coll., 1993). Trois types d'action sont envisagés pour le NO : activation de la guanylate cyclase, qui est l'effet majeur et s'accompagne d'une augmentation de la synthèse de GMPc et d'une diminution de la concentration en calcium intracellulaire, stimulation des canaux potassium dépendants du calcium et ADP ribosylation (pour revue, voir Norman, 1996). In vivo, une réduction de la synthèse de NO au moment de la parturition pourrait participer à l'initiation du travail.

Lees et coll. (1994) ont utilisé sous forme de *patch* un dérivé nitré donneur de NO, la trinitrine, chez 13 femmes en menace d'accouchement prématuré entre 23 et 33 semaines. Toutes les femmes ont répondu au traitement, et la prolongation moyenne de la grossesse s'est élevée à 34 jours. Aucun cas d'effet nocif sur le système cardiovasculaire maternel ou foetal n'a été enregistré, excepté un épisode d'hypotension. Les résultats de cet essai, non contrôlé, devront être confirmés pour que la valeur de cette thérapeutique soit acquise. Par ailleurs, les risque de céphalées et d'hypotension pourraient limiter l'utilisation de cet agent, en attendant que d'autres voies d'administration soient

## Ouvreurs des canaux potassium

Les ouvreurs de canaux potassium (aprikalim, levromakalim, pinacidil) augmentent l'afflux de potassium dans la cellule et rendent ainsi la cellule myométriale isolée moins sensible à l'action contractile de l'ocytocine ou du potassium (Morrison et coll., 1993 ; Cheuk et coll., 1993).

## Inhibiteur urinaire de la trypsine

El Maradny et coll. (1996) ont montré qu'un inhibiteur urinaire de la trypsine réduisait la production de prostaglandines PGE2 induite par l'interleukine 1 ou le lipopolysaccharide et qu'il supprimait les contractions du myomètre au cours des accouchements à terme ou prématurés. Les auteurs suggèrent donc qu'il pourrait jouer un rôle dans le maintien de la grossesse et dans la prévention de l'accouchement prématuré. Kaga et coll. (1996) ont créé un modèle de souris chez lequel l'accouchement prématuré était déclenché par l'administration de doses répétées de lipopolysaccharides. Un traitement par l'inhibiteur urinaire de la trypsine a permis de diminuer considérablement l'incidence des parturitions prématurées. Le mécanisme par lequel l'inhibiteur urinaire de la trypsine pourrait prévenir l'accouchement avant terme n'est pas encore élucidé. Ces premiers résultats sont intéressants, même si le modèle utilisé est particulier, puisque l'accouchement prématuré est déclenché par un contexte infectieux. L'inhibiteur urinaire de la trypsine doit encore faire l'objet d'études contrôlées.

## Inhibiteurs de phosphodiesterases

Le système phosphodiesterase (PDE) est le seul mécanisme enzymatique responsable de la dégradation des nucléotides cycliques, AMPc et GMPc (Beavo, 1995). Il est ainsi considéré comme un facteur déterminant de l'intensité et de la durée d'action de ces seconds messagers dont l'augmentation dans le muscle lisse utérin entraîne la relaxation.

L'intérêt suscité par les inhibiteurs de phosphodiesterase en tant qu'agents thérapeutiques repose sur l'existence à ce jour d'au moins sept familles de PDE différemment exprimées selon le type cellulaire considéré, et présentant une sensibilité différente pour certains composés inhibiteurs de l'enzyme (Nicholson et coll., 1991 ; Conti et coll., 1995). Ces diverses isoformes constituent ainsi des cibles pharmacologiques de choix pour ces composés inhibiteurs dont l'utilisation permettraient alors d'augmenter sélectivement la teneur d'un nucléotide cyclique dans un type cellulaire donné, afin de modifier une fonction précise.

Dans le myomètre humain, il existe une prédominance de la famille des PDE 4, spécifique de l'hydrolyse de l'AMPc (Leroy et coll., 1994). Un inhibiteur sélectif de cette famille, le rolipram, diminue in vitro l'activité contractile spontanée du myomètre (Leroy et coll., 1989).

Une action anti-inflammatoire de certains inhibiteurs de PDE 4 a par ailleurs été décrite (Souness et coll., 1994). Cette propriété, parallèlement à l'action bronchodilatatrice de ces agents, a suscité la mise en place d'essais thérapeutiques très prometteurs pour le traitement de l'asthme. Une démarche similaire pour le traitement de la MAP doit donc être encouragée. En 1982, l'équipe de Ryden proposait déjà des inhibiteurs non sélectifs de PDE telle la papavérine, la théophylline ou autres méthylxanthines comme agents tocolytiques, seuls ou associés aux  $\beta$ -mimétiques (Berg et coll., 1983 et 1987). L'aminophylline a également fait l'objet d'une étude clinique portant sur 39 patientes (Barale et coll., 1984). Soixante dix neuf pour cent des femmes traitées par cet inhibiteur de PDE ont atteint le terme et seules 21 % ont accouché avant la 37<sup>ème</sup> semaine sans qu'aucun effet secondaire n'ait été décelé. L'aminophylline a par ailleurs été décrite comme pouvant favoriser la maturation pulmonaire fœtale en augmentant la formation de surfactant (Sevanian et coll., 1979).

Les laboratoires pharmaceutiques se dirigent actuellement vers le développement de nouvelles classes d'inhibiteurs de PDE de plus en plus sélectifs d'une isoforme de l'enzyme donnée. Connaissant l'incidence des infections intra-utérines sur les contractions prématurées, l'utilisation d'inhibiteurs de PDE 4 myométriale possédant à la fois des qualités myorelaxantes et anti-inflammatoires pourrait être une alternative particulièrement intéressante.

### **Progestérone et dérivés de la norprogestérone**

La progestérone pourrait posséder de multiples sites d'action chez la femme enceinte. Elle exerce un effet inhibiteur sur la synthèse des prostaglandines et la formation des *gap junctions* myométriales. Selon Erny et coll. (1986), la progestérone pourrait renforcer en thérapeutique l'action bloquante des  $\beta$ -mimétiques lors d'une menace d'accouchement prématuré caractérisée. Toutefois, la signification statistique de ces travaux est discutée (Keirse et coll., 1989).

### **Prévention de la menace d'accouchement prématuré**

Si le traitement de la menace d'accouchement prématuré avérée est encore décevant, la situation est encore plus délicate lorsqu'il s'agit de prévenir le risque de telles menaces en agissant sur les femmes exposées à un risque élevé, du fait de leurs antécédents, de constatations cliniques ou de leur environnement.

### **$\beta$ -mimétiques oraux**

L'administration de  $\beta$ -mimétiques oraux à titre préventif est fréquente, soit en première intention devant l'existence de quelques contractions dont la signification est incertaine, soit surtout comme traitement préventif prescrit en

relais après une phase d'administration parentérale de  $\beta$ -mimétiques. La plupart des travaux ne démontrent pas d'efficacité de ces molécules en traitement préventif (How et coll., 1995 ; Macones et coll., 1995).

## Progestérolone

D'après les travaux anciens rassemblés par Keirse et coll. (1989) et consacrés à la progestérolone naturelle injectable, il ressort clairement une absence de démonstration d'efficacité. En ce qui concerne la progestérolone micronisée orale, très largement utilisée en France, même si sa pénétration (sous forme de pics de concentration brefs) intramyométriale a été démontrée (Ferré et coll., 1984), son efficacité préventive ne l'a pas été (Keirse et coll., 1989). Elle est en revanche dépourvue d'effets secondaires, en particulier fœtaux.

Les progestatifs (dérivés de la Nor-progestérolone) ont été administrés soit par voie parentérale (caproate d'hydroxyprogestérolone), soit par voie orale (acétate de chlormadinone) (Sureau et coll., 1983). Les travaux rassemblés par Keirse et coll. (1989) apportent des arguments en faveur d'une « certaine » action préventive du caproate d'hydroxyprogestérolone (tableau 10.II). On peut déplorer qu'il n'y ait pas eu d'études plus approfondies pour confirmer cette efficacité. En ce qui concerne l'acétate de chlormadinone, il n'y a pas eu d'étude randomisée contre placebo. Une étude (Bréart et coll., 1977) n'a montré aucune différence entre les deux progestatifs.

**Tableau 10.II : Efficacité de l'administration prophylactique de caproate de 17 $\alpha$ -hydroxyprogestérolone sur l'incidence des naissances prématurées (d'après Keirse et coll., 1989).**

	Témoins		Traitées		Odds ratio (IC 95 %)	
	%	n	%	n		
Papiernik (1970)	18	(9/49)	4	(2/50)	0,24	(0,07-0,82)
Hartikainen-Sorri et coll. (1980)	24	(9/38)	38	(15/39)	1,97	(0,76-5,15)
Yemini et coll. (1985)	35	(14/40)	13	(5/39)	0,30	(0,11-0,84)
LeVine (1964)	20	(3/15)	13	(2/15)	0,63	(0,10-4,15)
Johnson et coll. (1975)	48	(12/25)	11	(2/18)	0,19	(0,05-0,70)

**En conclusion**, l'efficacité des thérapeutiques préventives de la menace d'accouchement prématuré n'a jamais été totalement confirmée. Pourtant, ces médicaments ( $\beta$ -mimétiques oraux et progestérolone) continuent d'être très largement prescrits en France. En ce qui concerne les thérapeutiques curatives de la MAP, l'administration prolongée de  $\beta$ -mimétiques par voie parentérale, dont il est patent que l'efficacité est limitée à quelques jours, n'est pas justifiée. Une conférence de consensus sur ce thème crucial permettrait peut-être d'obtenir une modification des comportements.

Des études prospectives randomisées sur des thérapeutiques prometteuses mais non encore confirmées semblent indispensables. L'effet de ces différentes thérapeutiques sur la maturation et la dilatation du col devrait également être exploré. Il s'agit là d'un domaine d'élection pour un partenariat entre les pouvoirs publics, éventuellement l'Union européenne, l'industrie pharmaceutique et les équipes de recherche.

Il convient d'insister sur le fait que même si certains traitements tocolytiques ont un effet limité sur la prolongation de la gestation, ils ont néanmoins un impact non négligeable sur les conséquences néonatales puisque cette prolongation de la grossesse de quelques jours peut être mise à profit pour un transfert ou une thérapeutique corticostéroïdienne. Ces éléments doivent être pris en compte au cours des études à venir.

## BIBLIOGRAPHIE

AKERLUND M, STROMBERG P, HAUSSON A, ANDERSEN LF et coll. Inhibition of uterine contractions or premature labour with an oxytocin analogue : results of a pilot study. *Br J Obstet Gynaecol* 1987, **94** : 1040-1044

American College Obstetrical Gynecology. Perinatal care at the threshold of viability. *Committee Opinion* n°163, Nov 1995

American College Obstetrical Gynecology. Preterm labor. *Technical Bulletin* June 1995, n°206

American College Opinion. Home uterine activity monitoring. *Committee Opinion* n°172, Mai 1996

ANDERSEN LF, LYNDUP J, AKERLUND M, MELIN P. Oxytocin receptor blockade : a new principle in the treatment of preterm labor ? *Am J Perinatol* 1989, **6** : 196-199

BARALE E, CAPRIELLO P, INNOCENTI S, CAPPELLI N et coll. Inhibition of uterine contractility by aminophylline in premature labor. *In : Uterine contractility*. Vokaer Ed published by Masson Publishing USA, Inc., 1984, 441-448

BEAVO JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases : functional implications of multiple isoforms. *Physiol Rev* 1995, **75** : 725

BÉRARDI JC. Menace d'accouchement prématuré. Diagnostic et conduite à tenir. *In : Obstétrique*. Papiernik E, Cabrol D, Pons, JC. *Médecine-Sciences, Flammarion*, 1995, 645-648

BERG G, ANDERSSON RGG, RYDEN G. In vitro study of phosphodiesterase-inhibiting drugs : a complement to beta-sympathomimetic drug therapy in premature labor ? *Am J Obstet Gynecol* 1983, **145** : 802

BERG G, ANDERSSON RG, RYDEN G. Beta-adrenergic receptors in human myometrium during pregnancy : changes in the number of receptors after beta-mimetic treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1985, **151** : 392-396

- BERG G, ANDERSSON RGG, RYDEN G. Effects of different phosphodiesterase-inhibiting drugs on human pregnant myometrium : an in vitro study. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1987, **290** : 288
- BESINGER R, NIEBYL J. The safety and efficacy of tocolytic agents for the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol Surv* 1990, **45** : 415-440
- BESINGER R, NIEBYL J, KEYES WG, JOHNSON TRB. Randomized comparative trial of indomethacin and ritodrine for the long-term treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **164** : 981-986
- BRACERO L, LEIKIN E, KIRSHENBAUM N. Comparaison of nifedipine and ritodrine for the treatment of preterm labor. *Am J Perinatol* 1991, **8** : 365-369
- BRAR HS, MEDEARIS AL, DEVORE GR et coll. Maternal and fetal blood flow velocity wave form in patients with preterm labor : effects of tocolytics. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **72** : 209-214
- BRÉART G et coll. Etude de l'efficacité comparée du caproate d'hydroxyprogesterone et de l'acétate de chlormadinone dans les MAP. *Pharmacologie Périnatale INSERM* 1977, **73** : 313-318
- BRÉART G. A comparison of two policies of ante-natal supervision for the prevention of prematurity. *Int J Epidemiol* 1981, **10** : 241-244
- CABROL D, CARBONNE B, BIENKIEWICZ A, DALLOT E, EL ALJ A, CEDARD L. Induction of labor and cervical maturation using Mifepristone (RU486) in the late pregnant rat. Influence of a cyclooxygenase inhibitor (Diclofenac). *Prostaglandins* 1991, **42** : 71-79
- CABROL D, CARBONNE B, SEBBAN E, DUPRÉ LA TOUR M. Menace d'accouchement prématuré. Tocolyse. In : *Obstétrique*. Papiernik E, Cabrol D, Pons JC. *Médecine-Sciences, Flammarion*, 1995, 649-664
- CABROL D. Les antagonistes de l'ocytocine. *Gynecol Intern* 1996, **5** : 82-86
- Canadian preterm labor investigators group. Treatment of preterm labor with the beta-adrenergic agonist ritodrine. *N Eng J Med* 1992, **327** : 308-312
- CARITIS SN, CHIAO JP, KRIDGEN P. Comparison of pulsatile and continuous ritodrine administration : effects on uterine contractility and  $\beta$ -adrenergic receptor cascade. *Am J Obstet Gynecol* 1991, **164** : 1005-1012
- CARLAN SJ, O'BRIEN WF, O'LEARY TD, MASTROGIANNIS D. Randomized comparative trial of indomethacin and sulindac for the treatment of refractory preterm labor. *Obstet Gynaecol* 1992, **79** : 223-228
- CHALLIS JRG. Travail prématuré : un syndrome multifactoriel. *Gynécologie Internationale* 1993, **2** : 103-113 ; 149-155 ; 178-185
- CHAN WY, WO NGA, CHENG LL, MANNING M. Isosteric substitution of Asn in antagonists of oxytocin and vasopressin leads to highly selective and potent oxytocin and  $V_{1a}$  receptor antagonists : new approaches for the design of potential tocolytics for preterm labor. *J Pharmacol Exp Therap* 1996a, **277** : 999-1003



CHAN WY, WO NGA, CHENG LL, MANNING M. The role of oxytocin receptors and vasopressin V<sub>1a</sub> receptors in uterine contractions in rats : implications for tocolytic therapy with oxytocin antagonists. *Am J Obstet Gynecol* 1996b, **175** : 1331-1335

CHEUK JMS, HOLLINGSWORTH M, HUGUES SJ et coll. Inhibition of contractions of the isolated human myometrium by potassium channel openers. *Am J Obstet Gynaecol* 1993, **168** : 953-960

COLEMAN FH. Safety and efficacy of combined ritodrine and magnesium sulfate for preterm labor : a method for reduction of complications. *Am J Perinatol* 1990, **7** : 366-369

CONTI M, NEMOZ G, SETTE C, VICINI E. Recent progress in understanding the hormonal regulation of phosphodiesterases. *Endocr Rev* 1995, **16** : 370

COTTON DB, STRASSNER HT, HILL LM, SCHIFFRIN BS, PAUL RH. Comparison of magnesium sulfate, terbutaline and a placebo for inhibition of preterm labor. *J Reprod Med* 1984, **29** : 92-97

COX SM, SHERMAN LM, LEVENO KY. Randomized investigation of magnesium sulfate for prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 767-772

EL MARADNY E, KANAYAMA N, HALIM A, MAEHARA K, KOBAYASHI T, TERAO T. Effects of urinary trypsin inhibitor on myometrial contraction. *Gynaecol Obstet Invest* 1996, **41** : 96-102

ERNY R, PIGNÉ A, PROUVOST C. The effect of oral administration of progesterone for premature labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1986, **154** : 525-529

FERRÉ F, BREUILLER M, JANSSENS Y, TANGUY G, CEDARD L, UZAN M, SUREAU C. Study of the metabolism of cyclic AMP in human myometrium at the end of pregnancy. *Dev Pharmacol Therap* 1982, **4** : 157-164

FERRÉ F, FUZAN M, JANSSENS Y, TANGUY G, JOLIVET A, BREUILLER M, SUREAU C, CEDARD L. Oral administration of micronized natural progesterone in late human pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol* 1984, **148** : 26-34

FREDHOLM BB, LUNELL NO, PERSSON B, WAGER J. Development of tolerance to the metabolic actions of  $\beta$ -adrenoceptor stimulating drugs. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982, **108** : 53-59

FUENTES A, SPAZIANI EP, O'BRIEN WF. The expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in amnion and decidua following spontaneous labor. *Prostaglandins* 1996, **52** : 261-267

GERSON A, ABBASI S, JOHNSON A. Safety and efficacy of long term tocolysis with intomethacin. *Am J Perinatol* 1990, **7** : 71-74

GIUSSANI DA, JENKINS SL, MECENAS CA, WINTER JA, BARBERA M et coll. The oxytocin antagonist atosiban prevents androstenedione-induced myometrial contractions in the chronically instrumented, pregnant Rhesus monkey. *Endocrinology* 1996, **137** : 3302-3307

- GLOCK J, MORALES WJ. Efficacy and safety of nifedipine versus magnesium sulfate in the management of preterm labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1993, **169** : 960-964
- GOODWIND TM, PAUL R, SILVER H, SPELLACY W et coll. The effect of oxytocin antagonist atosiban on preterm uterine activity in the human. *Am J Obstet Gynaecol* 1994, **170** : 474-478
- GOODWIND TM, MILLAR LM, ABRAMS LS, WEGLEIN RC, HOOAND ML. Pharmacokinetics of atosiban in pregnant women with preterm labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1995, **173** : 913-917
- GOODWIND TM, VALENZUELA G, SILVER H, CREASY G and the Atosiban Study Group. Dose ranging study of the oxytocin antagonist atosiban in the treatment of preterm labor. *Obstet Gynaecol* 1996, **88** : 331-336
- GROOME LJ, GODENBERG RL, CLIVER SP. Neonatal periventricular-intraventricular hemorrhage after maternal beta sympathomimetic tocolysis. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **167** : 873-879
- HATJIS CG, SWAIN M, NELSON LH et coll. Efficacy of combined administration of magnesium sulfate and ritodrine in the treatment of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1987, **69** : 317-322
- HENDRICKS SK, SMITH JR, MOORE DE et coll. Oligohydramnios associated with prostaglandin synthetase inhibitors in preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1990, **97** : 312-316
- HERMANSEN MC, JOHNSON GL. Neonatal supraventricular tachycardia following prolonged maternal ritodrine administration. *Am J Obstet Gynecol* 1984, **149** : 798-819
- HIGBY K, XENAKIS E, PAUERSTEIN C. Do tocolytic agents stop preterm labor ? *Am J Obstet Gynaecol* 1995, **168** : 1247-1259
- HIRST JJ, TEIXEIRA FJ, ZAKAR T, OLSON D. Prostaglandin endoperoxide-H synthase-1 and -2 messenger ribonucleic acid levels in human amnion with spontaneous labor onset. *J Clin Endocrinol Metab* 1995, **80** : 517-523
- HOLLANDER DI, NAGEY DA, PUPKIN MJ. Magnesium sulfate and ritodrine hydrochloride : a randomized comparison. *Am J Obstet Gynecol* 1987, **156** : 631-637
- HOLLEBOOM CA, MERKUS JM, VAN ELFEREN L, KEIRSE M. Double-blind evaluation of ritodrine sustained release for oral maintenance of tocolysis after active preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1996a, **103** : 702-705
- HOLLEBOOM CA, MERKUS JM, VAN ELFEREN LW, KEIRSE MJ. Randomised comparison between a loading and incremental dose modal for ritodrine administration in preterm labor. *Br J Obstet Gynaecol* 1996b, **103** : 695-701
- HOUREQUIN P, BEDNARCZYK L, GABRIEL R, HARIKA G, QUEREUX C, WAHL P. Complications maternelles des traitements tocolytiques par les bêta-mimétiques. *J Gynaecol Obstet Biol Reprod* 1996, **25** : 528-532

HOW HY, HUGUES SA, VOGEL RL, GALL SA, SPINNALO JA et coll. Oral terbutaline in the out patient management of preterm labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1995, **173** : 1518-1522

JANIS RA, TRIGGLE DJ. Effects of calcium channel antagonists on the myometrium. In : Huszar (ed) : The physiology and biochemistry of the uterus in pregnancy and labor. Boca Raton, Florida, CRC Press, 1986, 201-224

JANKY E, LENG JJ, CORMIER P. Etude randomisée de la menace d'accouchement prématuré : nifédipine versus ritodrine. *J Gynaecol Obstet Biol Reprod* 1990, **19** : 478-482

KAGA N, KATSUKI Y, OBATA M, SHIBATANI Y. Repeated administration of low dose lipopolysaccharide induces preterm delivery in mice : a model for human preterm parturition and for assessment of the therapeutic ability of drugs against preterm delivery. *Am J Obstet Gynaecol* 1996, **174** : 754-759

KAZZI NJ, GROSS TL, KAZZI GM et coll. Neonatal complications following in utero exposure to intravenous ritodrine. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987, **66** : 65-69

KE R, VOHRA M, CASPER R. Prolonged inhibition of human myometrial contractility by intermittent isoproterenol. *Am J Obstet Gynecol* 1984, **149** : 841-844

KEIRSE M, GRANT A, KING J. Preterm labour. « Effective care in pregnancy and childbirth ». *Oxford Univ Press* 1989, **44** : 694-745

KEIRSE MJNC. Progesterone administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990, **97** : 149-154

KEIRSE MJNC. New perspectives for the effective treatment of preterm labor. *Am J Obstet Gynaecol* 1995, **173** : 618-628

KING JF, GRANT A, KEIRSE MJ. Betamimetics in preterm labour : an overview of randomized controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol* 1988, **95** : 211-222

KIRSHON B, MOISE KJ, WASSERSTRUM N et coll. Influence of short-term indomethacin therapy on fetal urinary output. *Obstet Gynaecol* 1988, **72** : 51-53

KUPFERMINEC M, LESSING J, YARON Y, PEYSER M. Nifedipine versus ritodrine for suppression of preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol* 1993, **100** : 1090-1094

LEES C, CAMPBELL S, JAUNIAUX E, BROWN R, RAMSAY B et coll. Arrest of preterm labor and prolongation of gestation with glyceryl trinitrate, a nitric oxide-donor (see comments). *Lancet* 1994, **343** : 1325-1326

LEONARDI M, HANKINS G. What's new in tocolytics. *Clinics in perinatology* 1992, **19** : 367-384

LEROY MJ, CEDRIN I, BREUILLER M, GIOVAGRANDE Y, FERRÉ F. Correlation between selective inhibition of the cyclic nucleotide phosphodiesterases and the contractile activity in human pregnant myometrium near term. *Biochem Pharmacol* 1989, **38** : 9-15

LEROY MJ, LUGNIER C, MEREZAK J, TANGUY G, OLIVIER S, LE BEC A, FERRÉ F. Isolation and characterization of the rolipram-sensitive cyclic AMP-specific phosphodiesterase (type IV PDE) in human term myometrium. *Cell Sign* 1994, **6** : 405-412

LITIME MH, POINTIS G, BREUILLER M, CABROL D, FERRÉ F. Disappearance of beta-adrenergic response of human myometrial adenylate cyclase at the end of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989, **69** : 1-6

MACONES GA, BERLIN M, BERLIN JA. Efficacy of oral beta-agonist maintenance therapy in preterm labor, a meta analysis. *Obstet Gynaecol* 1995, **85** : 313-317

MANNING M, MITEVA K, PANCHEVA S, STOEV S et coll. Design and synthesis of highly selective in vitro and in vivo uterine receptor antagonists of oxytocin ; comparisons with atosiban. *Int J Peptide Protein Res* 1995, **46** : 244-252

MC COMBS J. Update on tocolytic therapy. *Ann Pharmacother* 1995, **29** : 515-522

MEADE EA, SMITH WL, de WITT D. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxyde synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem* 1993, **268** : 6610-6614

MECENAS CA, GIUSSARI DA, OWINY JR, JENSKINS SL, WU WX et coll. Production of premature delivery in pregnant rhesusmonkeys by androstenedione infusion. *Nat Med* 1996, **2** : 443-448

MELIN P, TROJNAR J, JOHANSSON B, VILHARDT H, AKERLUND M. Synthetic antagonists of the myometrial response to vasopressin and oxytocin. *J Endocrinol* 1986, **11** : 125-131

MILLER YM, KEANE MWD, HORGER EOW. A comparison of magnesium sulfate and terbutaline for the arrest of premature labor. *J Reprod Med* 1982, **27** : 348-351

MOISE KJ, HUHTA JC, SHARIF DS et coll. Indomethacin in the treatment of preterm labor. Effects on fetal ductus arteriosus. *N Engl J Med* 1988, **319** : 327-331

MONGA M, CREASY R. Pharmacologic management of preterm labor. *Seminars in Perinatology* 1995, **19** : 84-96

MORALES WJ, SMITH SG, ANGEL JL, O'BRIEN WF, KNUPPEL RA. Efficacy and safety of indomethacin versus ritodrine in the management of preterm labor : a randomized study. *Obstet Gynaecol* 1989, **74** : 567-572

MORALES WJ, MADHAV H. Efficacy and safety of indomethacin compared with magnesium sulfate in the management of preterm labor : a randomised study. *Am J Obstet Gynaecol* 1993, **169** : 97-101

- MORRISON JJ, ASHFORD MLJ, KHAN RN et coll. The effects of potassium channel openers on isolated pregnant human myometrium before and after the onset of labor : potential for tocolysis. *Am J Obstet Gynaecol* 1993, **169** : 1277-1285
- NICHOLSON CD, CHALLISS RAJ, SHAHID M. Differential modulation of tissue fonction and therapeutic potential of selective inhibitors of cyclic nucleotide phosphodiesterase isoenzymes. *TIPS* 1991, **12** : 19-21
- NIEBYL JR, BLAKE DA, WHITE RD et coll. The inhibition of premature labor with indomethacin. *Am J Obstet Gynaecol* 1980, **44** : 787-790
- NISHIMORI K, YOUNG LJ, GUO Q, WANG Z et coll. Oxytocin is required for nursing but is not essential for parturition or reproductive behavior. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 11699-11704
- NOBLOT G, AUDRA P, DARGENT D. The use of micronized progesterone in the treatment of menace of preterm delivery. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 1991, **40** : 203-209
- NORMAN J. Nitric oxide and the myometrium. *Pharmacol Ther* 1996, **70** : 91-100
- OHL J, BETTAHAR-LEBAGLE K. Le monoxyde d'azote (NO) peut-il remplacer l'aspirine dans la prévention de la prééclampsie. *Contracept Fertil Sex* 1995, **23** : 645-650
- OSA T. Role of magnesium ions in myometrial motility. In : Smooth muscle excitation. Academic Press Limited 1996, **37** : 449-455
- PISAMI RJ, ROSENOW EC. Pulmonary edema associated with tocolytic therapy. *Ann Intern Med* 1989, **110** : 714-718
- ROY U et coll. Use of calcium antagonist in premature labour. *J Indian Med Assoc* 1993, **91** : 8-10
- RYDEN G, ANDERSSON RGG, BERG G. Is the relaxing effect of  $\beta$ -adrenergic agonists on the human myometrium only transitory ? *Acta Obstet Gynecol Scand* 1982, **108** : 47-51
- SAVEY L, BENACHI A, COLAU JC. Le traitement médicamenteux de la menace d'accouchement prématuré. *Rev Fr Gynaecol Obstet* 1995, **90** : 297-301
- SEVANIAN A, GILDEN C, KAPLAN SA, BARRETT CT. Enhancement of fetal lung surfactant production by aminophylline. *Pediat Res* 1979, **13** : 1336-1340
- SMITH LG, BURNS PA, SCHANLER RJ. Calcium homeostasis in pregnant women receiving long-term magnesium sulfate therapy for preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **167** : 45-51
- SMITH CS, WOODLAND MB. Clinical comparison of oral nifedipine and subcutaneous terbutalinc for initial tocolysis. *Am J Perinatol* 1993, **10** : 280-284

SOUNESS JE, GIEMBYCZ MA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases in airways smooth muscle. In : Airways smooth muscle : biochemical control of contraction and relaxation. Ed by D. Raeburn and MA Giembycz 1994 Birkhäuser Verlag Basel Switzerland, 13

SPAZIANI EP, LANTZ ME, BENOIT RR, O'BRIEN WF. The induction of cyclooxygenase-2 (COX-2) in intact human amnion tissue by interleukin 4. *Prostaglandins* 1996, 51 : 215-223

SPEARING G. Alcohol, indomethacin and salbutamol. *Obstet Gynaecol* 1979, 53 : 171-174

STEER CM, PETRIE RH. A comparison of magnesium sulfate and alcohol for the prevention of premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1977, 129 : 1-4

SUREAU C, GERMAIN G, FERRÉ F, BRÉART G, GOUJARD J et coll. Therapeutic use of progesterone during the last two trimesters of pregnancy. In : « progesterone and progestins ». Raven Press New York 1983, 247-258

TERLAIN B, JOUZEAU JY, GILLET P, LECOMPTE T, NETTER P. Cyclooxygénase inductible. Du nouveau sur les relations entre anti-inflammatoires non stéroïdiens et inhibition de la synthèse des prostaglandines. *Presse Med* 1995, 24 : 491-496

THORNTON S, SMITH SK. The physiological basis for administration of oxytocin antagonists in preterm labour. *J R Soc Med* 1995, 88 : 166-170

THOULON JM. Les tocolytiques. *Contracept Fertil Sex* 1996, 24 : 111-116

VAN DEN VEYVER IB, MOISE KJ. Prostaglandin synthetase inhibitor in pregnancy. *Obstet Gynaecol Surv* 1993, 48 : 493-502

VAN DIJK KG, DEKKER GA, VAN GEIJN HP. Ritodrine and nifedipine as tocolytic agents. *J Perinat Med* 1995, 23 : 409-415

YALLAMPALLI C, GARFIELD RE, BYAM-SMITH M. Nitric oxide inhibits uterine contractility during pregnancy but not during delivery. *Endocrinology* 1993, 133 : 1899-1902

YOUNG WS, SHEPARD E, AMICO J, HENNIGHAUSEN L, WAGNER KU et coll. Deficiency in mouse oxytocin prevents milk ejection, but not fertility or parturition. *J Neuroendocrinol* 1996, 8 : 847-853

ZUCKERMANN H, REISS U, RUBINSTEIN I. Inhibition of human premature labor by indomethacin. *Obstet Gynaecol* 1974, 44 : 787-792

ZUCKERMANN H, SHALEV E, GILAD G et coll. Further study of the inhibition of premature labor by indomethacin. Part II double-blind study. *J Perinat Med* 1984, 12 : 25-30

ZUO J, LEI M, RAO CHV, PIETRANTONI M, COOK VD. Differential cyclooxygenase-1 and -2 gene expression in human myometria from preterm and term deliveries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 79 : 894-899



---

# III

## **P**révention des conséquences de la grande prématurité





# Introduction

Si la faible efficacité des traitements tocolytiques souligne d'autant l'importance de la prévention des facteurs de risque d'accouchement prématuré, elle renforce également la nécessité, lorsque l'accouchement prématuré est inéluctable, d'une prévention des conséquences de cette prématurité.

En effet, après l'ensemble des mesures prises en France pour la surveillance de la grossesse, il reste encore des efforts à accomplir pour acquérir une meilleure maîtrise des conditions de la naissance, et tout particulièrement lorsqu'il s'agit d'une naissance prématurée.

La mortalité périnatale a considérablement baissé ces vingt dernières années pour les enfants prématurés et grands prématurés, au prix d'efforts importants de prise en charge par des services spécialisés et des équipes médicales de haute compétence. Cependant, les évaluations menées en France ont bien montré que le risque de handicap chez l'enfant prématuré est dépendant du site de sa naissance.

La politique adoptée en France a été de développer la prise en charge pédiatrique sur les lieux de naissance, quel que soit ce lieu, par l'envoi d'équipes médicales mobiles et d'ambulances spécialisées. Dans d'autres pays, en particulier les Etats-Unis, la prise en charge a été organisée par le transfert de la mère avant la naissance vers une maternité dotée d'une centre de néonatalogie, quand il devient évident que la grossesse évolue vers la naissance d'un enfant très prématuré ou de très faible poids. Ce système de transfert maternel organisé, appelé « régionalisation des soins périnataux », permet d'offrir les meilleures conditions de naissance et s'est concrétisé par une diminution notable de la mortalité néonatale.

Encourager les transferts maternels est une priorité de la nouvelle politique souhaitée par les responsables français. Tous s'accordent pour dire que la baisse de la prématurité observée en France depuis 20 ans ne concerne pas les femmes présentant un risque majeur. C'est la mobilisation des pouvoirs publics, les progrès technologiques et le développement de la collaboration obstétrico-pédiatrique qui permettront des améliorations dans ce domaine. La progression des connaissances sur le développement du cerveau et la maîtrise de techniques modernes d'imagerie et d'exploration fonctionnelle non invasives constituent indéniablement un progrès pour une prise en charge précoce du fœtus. D'autre part, la diffusion de l'information sur les bienfaits de la corticothérapie anténatale auprès des équipes médicales apparaît comme une mesure essentielle dans la mise en place d'un dispositif de prévention des conséquences d'une naissance prématurée.



# 11

## Développement cérébral et traitement des lésions cérébrales

Les connaissances sur le développement du cerveau humain dont nous disposons actuellement ont des applications directes pour la prévention et le traitement en neurologie fœtale et néonatale.

### Physiologie du développement cérébral

Les neurones et la glie du système nerveux central dérivent du tube neural, situé dans la zone germinative. Chez l'être humain, la production des neurones destinés au néocortex se termine entre 18 et 23 semaines postconceptionnelles.

### Production et migration neurales

Les six couches néocorticales sont bien en place à 26 semaines, après les migrations neurales intracorticales tardives, mais l'architecture cellulaire néocorticale n'est bien développée que vers 35 semaines. Des neurones persistent d'ailleurs assez tardivement dans la sous-plaque, zone située à la limite sous-corticale de la substance blanche (Shatz et coll., 1988 ; Antonini et coll., 1990 ; Kostovic et coll., 1989). La majorité des neurones sont guidés dans leur migration de la zone germinative au cortex par les cellules gliales radiaires. Selon des évaluations disponibles dans diverses espèces de mammifères, une cellule gliale radiaire guiderait environ 130 neurones : cet ordre de grandeur serait aussi valable chez l'homme.

Avec l'achèvement de la migration commence la transformation des fibres gliales radiaires en précurseurs d'astrocytes. Les astrocytes de la substance blanche et des couches profondes du néocortex dérivent de cette transformation qui commence chez le fœtus humain vers 21 semaines d'âge gestationnel, est en plein essor vers 26 semaines et se termine dans les semaines qui suivent.

Le stock de précurseurs d'astrocytes est insuffisant pour les besoins du cerveau et n'assure ni l'équipement en astrocytes du cortex superficiel ni l'équipement

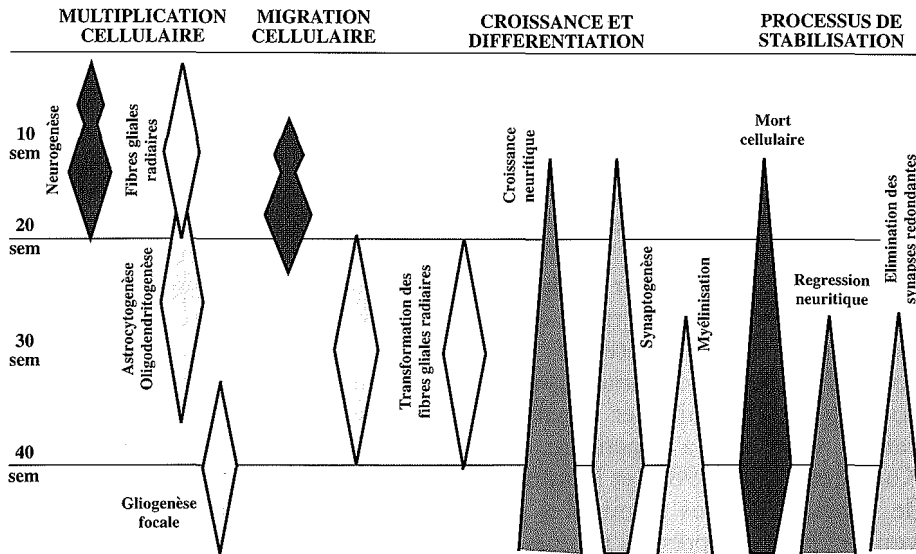
en oligoglie. Les cellules gliales radiaires ne sont pas non plus à l'origine des oligodendrocytes, également produits après la transformation des guides gliaux. Cette double population de précurseurs gliaux « tardifs » est fournie par prolifération et migration au départ de la zone germinative, qui ne produit plus de neurones mais est plus volumineuse que jamais à 26 semaines post-conceptionnelles (Volpe, 1987 ; Kadhim et coll., 1989 ; Gressens et coll., 1992).

La neuritogenèse (formation des axones et des dendrites) débute au cours de la migration neuronale et se poursuit surtout après la fin de cette dernière (Marin-Padilla, 1988). L'axone en développement est équipé à son extrémité d'un cône de croissance terminal qui lui permet de s'orienter et de reconnaître sa cible. La matrice extracellulaire, les facteurs de croissance et probablement les neurotransmetteurs jouent un rôle fondamental dans la croissance de ces neurites au niveau du cône de croissance (Evrard et coll., 1992a). Lorsqu'il a atteint son objectif, l'axone forme une synapse le plus souvent avec une dendrite du neurone cible. La mise en place des synapses, grandes consommatrices d'oxygène et de glucose au niveau cérébral, débute après la fin de la migration neuronale pendant la deuxième moitié de la grossesse (dès la 23<sup>ème</sup> semaine de gestation) et devient maximale pendant la période post-natale (Molliver et Van der Loos, 1970 ; Changeux et Danchin, 1976 ; Jacobson, 1991).

L'excédent de cellules neurales, de neurites et de synapses observé à la fin de la gliogenèse, de la neuritogenèse et de la synaptogenèse est contrebalancé par des processus de stabilisation physiologique : mort cellulaire programmée, apoptose des neurones (comme probablement des autres types cellulaires) et régression neuritique (Evrard, 1993a ; Raff et coll., 1993). La figure 11.1 résume les principales étapes du développement cérébral humain.

### **Evolution des fonctions neuronales au cours du développement**

Au cours de leur « maturation » postmigratoire, les neurones du néocortex acquièrent progressivement un métabolisme aérobie selon une chronologie liée à leur situation dans les couches corticales : les premiers à terminer leur migration sont les premiers à devenir aérobies. Des arguments convergents suggèrent que les neurones néocorticaux deviennent aérobies entre 18 et 28 semaines de gestation. La transmission de l'influx nerveux, qui s'effectue via des actions membranaires, consiste tout d'abord en une dépolarisation présynaptique par transmission de potentiel d'action, entraînant une modification des concentrations en calcium au niveau de la terminaison axonale présynaptique. Cette modification aboutit à la libération par exocytose d'un neurotransmetteur excitateur ou inhibiteur dans la fente synaptique extracellulaire et à la fixation du neurotransmetteur sur le récepteur protéique postsynaptique. Les modifications membranaires postsynaptiques entraînent l'ouverture de canaux ioniques transmembranaires (calciques). La dépolarisation membranaire postsynaptique engendre la transmission d'un potentiel



**Figure 11.1 : Représentation schématique des principales étapes du développement du cerveau humain.**

d'action par une modification des canaux ioniques sodique et potassique. Les principaux neurotransmetteurs sont les catécholamines (noradrénergiques, dopaminergiques, sérotoninergiques), l'acide  $\gamma$ -amino-butérique, les acides aminés excitateurs (glutamate, principal neurotransmetteur néocortical, et aspartate), l'acétylcholine et les opiacés. Les systèmes noradrénergique et sérotoninergique sont déjà bien représentés à 20 semaines de vie intra-utérine.

L'apparition des récepteurs impliqués dans la neurotransmission est précoce et antérieure à l'établissement des synapses. Certains neurotransmetteurs auraient un rôle trophique et organisateur de la stabilisation synaptique (Evrard et coll., 1992a). Les récepteurs du glutamate, en particulier le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) lié au canal calcique, sont présents dès le début du deuxième trimestre de la grossesse et jouent d'ailleurs un rôle dans la migration neuronale (Marret et coll., 1996). La propriété du glutamate et de ses agonistes d'induire une mort neuronale excitotoxique s'acquiert progressivement selon une chronologie et une topographie récemment étudiées (Marret et coll., 1995a). Chez l'homme, les neurones de la V<sup>ème</sup> couche néocorticale deviennent sensibles à la cascade excitotoxique vers 20 semaines postconceptionnelles ; toutes les couches néocorticales y deviennent sensibles au stade qui suit les déplacements neuronaux et gliaux intracorticaux, vers 35 semaines postconceptionnelles, avec un pic de sensibilité à 40 semaines postconceptionnelles.

## Angiogenèse et barrières hémato-encéphaliques

La barrière hémato-encéphalique, de même que l'aptitude des macrophages résidents (microglie) ou importés à développer une réponse inflammatoire semblent exister au stade du développement correspondant à la grande prématurité (Risau et Wolburg, 1990 ; Mollgard et coll., 1994). Les données de l'angiogenèse cérébrale sont par contre assez contradictoires et sont à l'origine des nombreuses controverses existant actuellement. Le cortex du cerveau prématuré est richement vascularisé par des anastomoses méningées qui régresseront ultérieurement à l'approche du terme. Des zones bordantes péri-ventriculaires ont été décrites : elles correspondraient à des territoires d'irrigation vasculaire frontières entre une vascularisation centripète épiparenchymateuse et une vascularisation centrifuge profonde (de Reuck et coll., 1972 ; Takashima et Tanaka, 1978). Cette existence d'un dernier « pré carré » vasculaire a cependant été remise en question par les travaux de Kuban et Gilles (1985) et Norman et O'Kusky (1986) qui n'ont pas identifié de zones artérielles terminales dans la substance blanche péri- ou paraventriculaire. D'après les auteurs, l'angiogenèse est exclusivement ou essentiellement centripète. Le développement des branchements horizontaux des capillaires du néocortex se fait parallèlement à l'installation et la maturation des couches neuronales selon un gradient intérieur-extérieur (Norman et O'Kusky, 1986).

## Débit sanguin et consommation d'oxygène

Le débit sanguin cérébral global semble beaucoup plus faible chez le prématuré que chez l'adulte (Greisen, 1986). Par ailleurs, le seuil inférieur limite pour maintenir une intégrité tissulaire n'est pas connu avec certitude chez le prématuré (Pryds, 1991 ; Greisen, 1992). Les débits sanguins régionaux, notamment au niveau de la substance blanche, et leur modification sous l'effet de la maturation sont inconnus, car impossible à mesurer. L'existence d'une autorégulation cérébrale en réponse à des stimuli physiologiques (hypoxie, hypocapnie ou hypercapnie) est admise (del Toro et coll., 1991 ; Pryds, 1991) et une vasodilatation artérielle cérébrale s'observe après une hypoxie, une élévation de monoxyde de carbone et divers facteurs vasoactifs. Les besoins métaboliques en oxygène et en glucose du cerveau en développement doivent subvenir au métabolisme de base, à l'activité synaptique et à la transmission axonale mais aussi à la prolifération, la migration et la différenciation cellulaire. L'activité synaptique consommant beaucoup d'oxygène, les besoins néocorticaux en oxygène sont réduits aux stades précédant l'explosion de la synaptogenèse, avant 23 semaines (Huttenlocher, 1979). La consommation d'oxygène et de glucose durant le développement du cerveau humain est toutefois difficile à connaître précisément. Les besoins paraissent très faibles au niveau de la substance blanche péri-ventriculaire. Ainsi, dans l'étude d'Altman et coll. (1993), deux prématurés dont la consommation d'oxygène était inférieure au seuil de détection ne présentaient aucune lésion cérébrale.

## Leucomalacie périventriculaire

La leucomalacie périventriculaire (PVL) est la cause la plus fréquente de paralysie cérébrale chez l'enfant prématuré. Cette affection néonatale précoce est due à la formation de lésions uniques ou multiples de l'anneau de substance blanche périventriculaire survenant durant la vie prénatale ou néonatale, entre 20 et 34 semaines postconceptionnelles, exceptionnellement même jusqu'au terme (tableau 11.I). Dans plusieurs séries, ces lésions sont trouvées dans près d'un tiers des cerveaux de fœtus et de prématurés décédés.

**Tableau 11.I : Leucoencéphalopathie télencéphalique périventriculaire.**

<p><b>DEFINITION</b> Lésion(s) de gliose ou de nécrose de la substance blanche du cerveau, d'origine périnatale au niveau de l'anneau périventriculaire.</p> <p><b>FREQUENCE</b> Variable selon les études : jusqu'à 30 % dans les séries autopsiques de prématurés ; comprise entre 4 et 15 % chez les enfants vivants, nés avant 33 semaines ; exceptionnelle chez les enfants nés à terme.</p> <p><b>DIAGNOSTIC</b> Présence de kystes à l'échographie transfontanellaire (maximum entre 15 et 30 jours après la naissance) ou à l'autopsie ; électroencéphalogramme et échographie transfontanellaire permettent de détecter précocement des leucomalacaties débutantes, survenues peu de temps avant la naissance ou dans la période néonatale ; résonnance magnétique nucléaire pour diagnostiquer certaines atteintes modérées n'évoluant pas vers la cavitation.</p> <p><b>CONCEPTS ETIOPATHOGENIQUES</b> Ont beaucoup évolué : insuffisance circulatoire du prématuré (peu fréquente) ; existence d'une zone frontière sensible entre des territoires artériels ventriculopète et ventriculofuge (contestée) ; infections (importantes) ; hypoxie chronique comme facteur déclenchant (fréquente chez les enfants mort-nés). Cascade excitotoxique déclenchée par ces différents facteurs, soit directement, soit par l'intermédiaire des radicaux libres et/ou des cytokines inflammatoires, responsable d'une mort rapide des astrocytes et des précurseurs d'oligodendrocytes de la substance blanche, et de lésions axonales. Déprivation en facteurs de croissance et en substances neurotrophiques : rôle déterminant dans ces morts cellulaires et ces lésions axonales. Action interactive de ces différents facteurs sur un anneau périventriculaire de substance blanche particulièrement sensible à ce stade du développement (pic de sensibilité à 27/28 semaines).</p> <p><b>SEQUELLES</b> Majeures pour le cerveau du grand prématuré : motrices, neuropsychologiques, troubles spécifiques du développement, retards mentaux... ; fonction de l'étendue de l'atteinte neuropathologique. Atteintes neurologiques associées, liées à la grande prématurité : lésions des neurones de la sous-plaque ; atteinte des faisceaux d'association, de la myélinisation et de la migration tardive des précurseurs d'astrocytes destinés aux couches supragranulaires du néocortex ; lésions des noyaux gris centraux, des thalami et des neurones du néocortex.</p> <p><b>OUTILS ET ESPOIRS POUR LA PREVENTION DES LESIONS</b> Lutte contre l'infection pour éviter les cascades excitotoxiques ; prévention de la mort cellulaire retardée en utilisant des antagonistes de la cascade (sulfate de magnésium) ; utilisation de facteurs de croissance...</p>
---



Sur la base d'un diagnostic effectué par la seule échographie transfontanelle, des fréquences de 4 à 15 % ont été rapportées dans diverses études portant sur des grands prématurés vivants nés avant 33 semaines de gestation. Cette affection est exceptionnelles chez les enfants nés à terme.

### **Physiopathologie**

Les études anatomo-pathologiques anciennes (Marie et coll., 1959 ; Banker et Larroche, 1962) ont montré que les lésions de la substance blanche périventriculaire avaient soit l'aspect de foyers de gliose focale, soit l'aspect de foyers de nécrose prédominant le plus souvent dans un des deux hémisphères, et fréquemment interprétés comme des lésions hypoxiques/ischémiques.

Les localisations principales des lésions se situent près du trigone latéral et du trou de Monro. Toutefois, dans un certain nombre de cas, ces lésions anatomiques ne sont pas limitées à la substance blanche périventriculaire. Plusieurs études autopsiques ont rapporté des nécroses neuronales, des anomalies de la substance blanche sous-corticale, des anomalies des connexions calleuses, des lésions thalamiques et des noyaux gris centraux, des lésions des fibres associatives et des lésions du pont (Füller et coll., 1983 ; Takashima et Tanaka, 1986 ; Rorke et Zimmerman, 1992 ; Iida et coll., 1992 ; Wigglesworth et Bridger, 1993 ; Grafe, 1994).

La leucomalacie périventriculaire est une encéphalopathie développementale. Une atteinte des axones a déjà été décrite depuis plusieurs années par Banker et Larroche (1962). Une perturbation de la dendritogenèse, des mécanismes de stabilisation du nombre des neurones et des synapses ainsi que de la mise en place des autres types cérébraux encore en phase de prolifération et de différenciation (astrocytes et oligodendrocytes) est très probable (Evrard et coll., 1992b ; Volpe, 1992). Plusieurs arguments sont en faveur de ces altérations développementales : apparition décalée des signes d'infirmité motrice cérébrale, mise en évidence de troubles de la myélinisation par résonance magnétique nucléaire et études animales. Gressens et coll. (1992) ont montré l'existence d'une mort neuronale secondaire dans les couches supragranulaires par défaut de migration astrocytaire lorsque la prolifération de ces derniers était inhibée au niveau de la zone germinative.

Les fibres du faisceau cortico-spinal moteur (et sensitif) destinées aux membres inférieurs sont situées dans la partie postérieure de la capsule interne, à distance du trigone latéral, alors que les radiations optiques traversent directement cette zone. Ces faits anatomiques permettent difficilement d'expliquer pourquoi les enfants développent plus souvent une diplégie spastique totalement symétrique sans troubles sensitifs, ni cécité (Crawford et Hobbs, 1994), bien que des ruptures d'axones aient été observées dans les foyers de leucomalacie périventriculaire. La diplégie spastique, ou syndrome de Little, de l'ancien prématuré fut attribuée à de telles lésions leucomalaciques existant entre le sous-cortex moteur et le bras postérieur de la capsule interne et interrompant les axones corticospinaux destinés à la motricité des membres inférieurs

(Marie et coll., 1959 ; Banker et Larroche, 1962). Ces corrélations anatomo-cliniques furent largement admises et ont inspiré la clinique obstétricale, néonatale et neuropédiatrique des dernières décennies. On peut ainsi souligner les observations, parfois en coupes sériées, qui ont démontré sans aucun doute possible l'existence de cicatrices étoilées avec atrophie de la substance blanche sectionnant les axones corticospinaux destinés aux membres inférieurs. Toutefois, la corrélation anatomique traditionnelle du syndrome de Little pourrait ne s'appliquer qu'à une minorité de cas de diplégie. Crawford et Hobbs (1994) ont ainsi expliqué le tableau moteur du syndrome de Little par une dégénérescence de la voie corticospinale liée à un défaut de facteur de croissance, sans relation directe avec les lésions de PVL. Le caractère strictement symétrique de la diplégie spastique, contrairement aux lésions de leucomalacie périventriculaire visibles en échographie transfontanellaire, permet d'envisager l'existence d'une toxine diffuse agissant à des niveaux d'impacts précis.

## Etiologie

L'étiopathogénie des leucomalacies demeure mal comprise. L'hypoxie-ischémie aiguë cérébrale a longtemps été considérée comme le facteur étiologique majeur des leucomalacies périventriculaires (Volpe, 1987 ; Volpe, 1992). Les modèles animaux de leucomalacie périventriculaire secondaire à une hypoxie-ischémie restent rares. Quelques équipes ont toutefois réussi à créer des lésions de leucomalacie périventriculaire par ligature de carotide chez le chien nouveau-né (Young et coll., 1982 ; Yoshioka et coll., 1994). Chez l'humain, les arguments en faveur d'une hypoxie-ischémie aiguë ne sont que des arguments indirects : il existe une fréquence plus élevée de bradycardies et d'épisodes d'hypotension artérielle chez les prématurés qui développeront des lésions de leucomalacie (Mial-Allen et coll., 1987 ; Low et coll., 1993) ; le taux moyen d'hypoxanthine, considéré par beaucoup comme un marqueur d'ischémie, est élevé chez certains enfants présentant une leucomalacie périventriculaire (Russell et coll., 1992) ; enfin, l'existence de zones fragiles hypovascularisées bordant les territoires artériels profonds a été proposée (de Reuck et coll., 1972).

Toutefois, diverses observations suggèrent que l'hypoxie/ischémie aiguë ne serait pas la cause essentielle de la leucomalacie périventriculaire. Il n'a en effet jamais été constaté de diminution sélective des débits sanguins régionaux dans la substance blanche périventriculaire (Greisen, 1992). De plus, des travaux récents montrent que les consommations cérébrales en oxygène et en glucose au niveau des tissus de la substance blanche sont probablement très faibles. Les épisodes d'hypotension artérielle observés dans les études prospectives citées ci-dessus pourraient témoigner d'un dysfonctionnement myocardique secondaire à une atteinte hypoxique-ischémique préalable, voire à une autre cause, infectieuse par exemple. L'hypoxanthine n'est pas obligatoirement un marqueur d'hypoxie-ischémie, car d'autres causes peuvent être à

l'origine d'une surproduction de radicaux libres (infections, maladies excitotoxiques). Enfin, l'hypothèse que la PVL survienne dans des champs d'irrigation vasculaire frontières est remise en cause par les travaux de Kuban et Gilles (1985) et Norman et O'Kuski (1986), qui suggèrent que la localisation périventriculaire de troubles circulatoires serait plutôt due à une immaturité de la paroi vasculaire dans cette région, liée au gradient de muscularisation des vaisseaux existant de la périphérie vers la profondeur du cerveau : la couche musculaire artérielle apparaîtrait donc plus tardivement dans l'anneau périventriculaire.

Il est aujourd'hui vraisemblable que la leucomalacie périventriculaire trouve souvent son origine ou ses facteurs favorisants dans des événements intervenant avant la naissance. Outre la grande prématurité, l'infection est un facteur étiologique important. La libération d'endotoxines d'origine infectieuse constituerait un facteur causal ou déclenchant de PVL primordial (Béjar et coll., 1988 ; Wigglesworth et Bridger, 1993 ; Zupan et coll., 1996). Ainsi, par injection d'endotoxine chez le chat nouveau-né, Gilles et coll. (1983) ont reproduit des lésions de leucomalacie. Dans plusieurs études, des facteurs témoignant de l'existence d'un processus infectieux ou inflammatoire sont associés à la leucomalacie périventriculaire et/ou aux handicaps d'origine neurologique : chorioamniotite, rupture prématurée des membranes, infections maternelles (Kuban et Leviton, 1994 ; Murphy et coll., 1995 ; Weindling, 1995 ; Grether et coll., 1996 ; Perlman et coll., 1996 ; Zupan et coll., 1996). D'autres facteurs tels que le stress, par l'intermédiaire d'une sécrétion excessive de catécholamines, ou l'hypocapnie ont été mis en évidence dans certaines études (Ikonen et coll., 1992 ; Lou et coll., 1994 ; Wiswell et coll., 1996). Ce risque de leucomalacie et/ou de handicaps d'origine neurologique semble diminué en cas de retard de croissance intra-utérin ou de pathologie vasculaire (prééclampsie ou éclampsie) (Murphy et coll., 1995 ; Grether et coll., 1996 ; Zupan et coll., 1996). A l'inverse de ce qui est observé chez les prématurés vivants, des marqueurs d'hypoxie chronique (oligoamnios, retard de croissance intra-utérin, pathologie vasculaire placentaire chronique) sont associés aux leucomalacies trouvées à l'autopsie des cerveaux d'enfants morts-nés ou décédés peu après la naissance (Grafe, 1994 ; Gaffney et coll., 1994). Ceci suggère que la diminution du risque de leucomalacie notée chez les prématurés vivants pourrait être secondaire à un effet protecteur de la pathologie vasculaire, par l'intermédiaire d'une sécrétion accrue de facteurs de croissance neuroprotecteurs, mais aussi à une sélection des enfants avant la naissance.

Il est usuel de dire que le cerveau néonatal de l'enfant né avant terme est protégé des effets de l'hypoxie par de nombreuses anastomoses méningées et que les neurones immatures sont moins sensibles à l'anoxie que les neurones plus matures. Mais des cas d'asphyxie périnatale ou d'accidents vasculaires bien limités ont été documentés (Rorke et Zimmerman, 1992 ; Marret et coll., 1997) et les neurones sont très probablement sensibles à un mécanisme

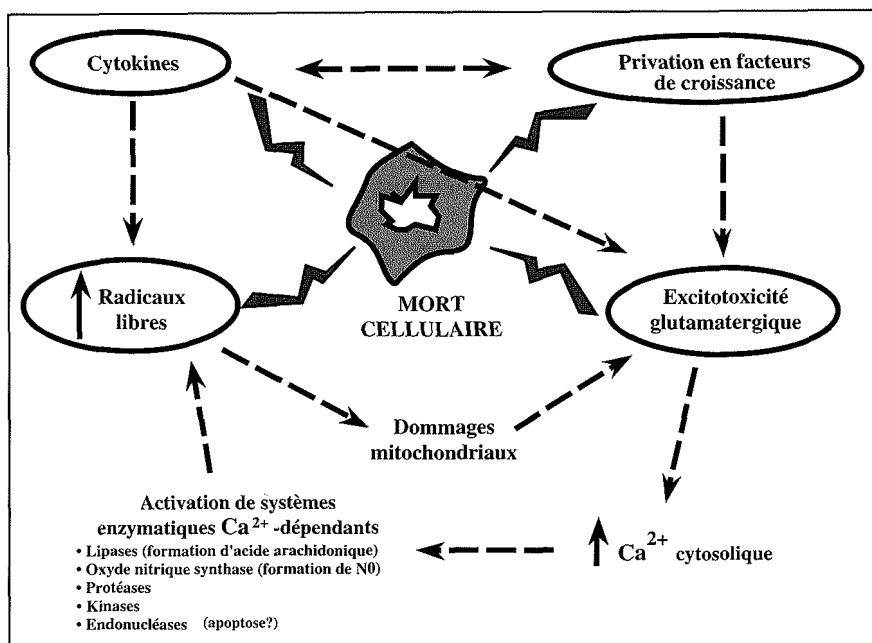
excitotoxique pouvant entraîner une mort neuronale secondaire, comme c'est le cas dans l'asphyxie aiguë du nouveau-né à terme ou dans les hémorragies étendues graves du prématuré. L'hypothèse d'une hypoxie-ischémie aiguë en période néo-natale précoce sur une substance blanche périventriculaire mal vascularisée est donc à considérer avec précaution.

Les seuls facteurs étiologiques aigus périnataux associés significativement à la leucomalacie périventriculaire sont la prématurité et l'infection materno-fœtale.

### Origines neurobiologiques des lésions

Le cerveau du prématuré est un cerveau en développement qui requiert des besoins spécifiques en substrats énergétiques et en facteurs de croissance pour assurer la prolifération cellulaire, surtout astrocytaire. A ce stade, interviennent les processus de croissance puis de maturation des neurites, de transformation des fibres gliales radiaires, d'angiogenèse, de stabilisation et de mort neuronale physiologique. L'unité fœto-placentaire joue un rôle fondamental dans cet équilibre que vient interrompre l'accouchement prématuré à un stade où la maturation des processus métaboliques est insuffisante. Ainsi, la prématurité pourraient aggraver les lésions liées à une hypoxie ou à une infection materno-fœtale, par l'intermédiaire d'un syndrome de privation brutale en diverses molécules essentielles pour le développement cérébral, tels les facteurs de croissance.

Quatre facteurs principaux sont actuellement incriminés dans la mort cellulaire excessive ou pathologique dépendante du calcium : la libération de cytokines (inflammation, infection...), la surproduction de radicaux libres, l'excès de glutamate, principal neurotransmetteur cérébral, et la déprivation en facteurs de croissance ou de survie (figure 11.2). A des degrés variables en fonction des mécanismes déclenchant les lésions, il semble que ces quatre mécanismes interviennent dans les lésions de la substance blanche et la genèse des séquelles chez l'enfant prématuré. Ils sont responsables d'une élévation excessive de calcium cytosolique qui active lui-même plusieurs systèmes enzymatiques dont les kinases, les protéases, les lipases, les oxyde nitrique synthétases et les endonucléases. Il en résulte une formation d'oxyde nitrique et de radicaux libres, des lyses membranaires, une activation des gènes programmant le suicide cellulaire et une fragmentation de l'ADN nucléaire (Dugan et Choi, 1994). Des études *in vitro* ont montré que les oligodendrocytes étaient sensibles à une hypoxie (Marret et coll., 1992a), à une élévation des taux de glutamate, à une baisse des taux de glucose (Oka et coll., 1993), à une élévation des radicaux libres (Noble et coll., 1994) et aux taux de facteurs de croissance et de survie (Raff et coll., 1993). Les astrocytes de la substance blanche réagissent aux modifications des taux de calcium (Stys et coll., 1990 ; Haun et coll., 1992) et leur prolifération est accrue sous l'effet de l'interleukine 1. Le facteur transformant  $\beta$  inhibe la synthèse de



**Figure 11.2 : Interrelations possibles entre les différents mécanismes responsables d'une mort cellulaire excessive.**

glutamine synthétase et augmente la toxicité du glutamate médiée par les récepteurs NMDA (Chao et coll., 1992). En utilisant l'iboténate, un analogue du glutamate, Marret et coll. (1995b) ont montré sur la souris que la cascade excitotoxique interfère à chaque stade du développement neural. C'est notamment l'acquisition initiale de ces propriétés neurochimiques au niveau des couches V et VIa du cortex cérébral qui a été évoquée pour expliquer les polymicrogyries qui surviennent entre 20 et 28 semaines chez le fœtus, en réponse à une agression.

Les maladies inflammatoires et infectieuses, bactériennes ou virales, provoqueraient des lésions de la substance blanche liées à la sécrétion de cytokines lors de l'initiation de la maladie (facteur de nécrose tumorale (TNF), interleukines...) (Kuban et Leviton, 1994 ; Murphy et coll., 1995 ; Zupan et coll., 1996) ou à l'élévation des taux de quinolinate, un agoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA. Des cas de leucoencéphalopathie aiguë ont été rapportés dans les suites de traitements par interleukine-6 et par TNF (Vecht et coll., 1990). L'hypoxie chronique pourrait retentir sur le développement par l'intermédiaire de déprivation en substrats pendant la grossesse.

### Diagnostic

L'atteinte cérébrale périnatale est précoce. Une leucomalacie ayant débuté peu de temps avant la naissance ou dès les premiers jours de vie peut être

diagnostiquée sur la base d'anomalies de l'électro-encéphalogramme néonatal (Cukier et coll., 1972 ; Blume et Dreyfus-Brisac, 1982 ; Lacey et coll., 1986 ; Marret et coll., 1986 ; Tharp et coll., 1989 ; d'Allest et coll., 1992 ; Marret et coll., 1992b) et/ou d'altérations de l'échostructure cérébrale en ultrasonographie transfontanellaire : le diagnostic de certitude repose sur la présence de kystes de la substance blanche à l'échographie transfontanellaire, (au maximum entre 15 et 30 jours après la naissance), le plus souvent au niveau du trigone (Dubowitz et coll., 1985 ; Fawer et coll., 1987 ; Stewart et coll., 1987 ; Hope et coll., 1988). Contrairement aux lésions hémorragiques intra-ventriculaires étendues et aux hématomes intra-parenchymateux, le début des troubles à l'origine des lésions ne peut souvent être daté avec certitude compte tenu de l'absence de symptomatologie clinique initiale. Les images échographiques témoignent de lésions déjà évoluées. De plus, l'évolution des lésions de leucomalacie vers une cavitation est inconstante et peut se faire vers une simple gliose parfois invisible en échographie transfontanellaire, mais détectable par résonance magnétique nucléaire. Ces observations démontrent les limites des données de l'imagerie néonatale classique qui ne peut révéler qu'une partie des lésions cérébrales de ces enfants.

Les anomalies de l'électro-encéphalogramme caractéristiques de cette période sont les pointes positives rolandiques, décrites comme des éléments en opposition de phase présent sur les régions rolandiques et pathologiques jusqu'à 34 semaines d'âge gestationnel. Elles sont très souvent constatées dès le premier enregistrement, avant les anomalies d'échographie transfontanellaire, et sont significativement associées à l'apparition de kystes. Une fréquence élevée de pointes positives rolandiques est le seul indice de risque de séquelles graves, spécifique mais peu sensible. Ces anomalies enregistrées dans les investigations complémentaires ne permettent cependant pas non plus de dater le début de la maladie.

## Séquelles

La leucomalacie périventriculaire est responsable de la majorité des séquelles motrices de la prématurité. Les pointes positives rolandiques à l'électro-encéphalogramme, les kystes en échographie transfontanellaires et plus tard les anomalies de la myélinisation observées en RMN sont significativement liés à l'apparition d'une infirmité motrice cérébrale à type de diplégie spastique (syndrome de Little), voire de tétraparésie spastique. Néanmoins, d'autres séquelles neurologiques ou complications, bien que moins fréquentes, peuvent être observées, qui témoignent de l'étendue des lésions au delà de la substance blanche périventriculaire : anomalies de la croissance du périmètre crânien, témoignant essentiellement d'anomalies de la prolifération et/ou de la régression des dendrites ; déficit intellectuel, secondaire à une atteinte corticale associée ; troubles spécifiques du développement (un enfant sur 2 ou 3 à l'âge de l'entrée en cours préparatoire) ; déficits sensoriels, certes exceptionnels, secondaires à des atteintes des radiations auditives ou visuelles ;

mort subite du nourrisson (7,5 / 1 000, soit environ 3 à 4 fois plus que dans la population normale, Evrard, communication personnelle). Takashima et coll. (1978) ont rapporté plusieurs observations d'enfants anciens prématurés décédés de mort inexplicable avant 1 an et ayant à l'autopsie des lésions de malacie de la substance blanche et des anomalies du tronc cérébral.

## Traitement

L'activité chez le prématuré de différents facteurs vasodilatateurs a été démontrée ou supposée : adénosine, prostaglandines, arginine, oxyde nitrique, facteur vasoactif intestinal (VIP), glucose... Par ailleurs, la suractivation de la cascade excitotoxique peut être contrecarrée en luttant contre l'infection. Quand la cascade excitotoxique est déclenchée, diverses substances pourraient être utilisées pour prévenir la mort cellulaire retardée. Marret et coll. (1995b) ont montré chez la souris un effet neuroprotecteur du sulfate de magnésium, qui est un antagoniste du récepteur NMDA, dans la formation de certains types de lésions. Ces résultats rapportés à l'homme suggèrent que le sulfate de magnésium pourrait présenter une efficacité à partir de 26 semaines post-conceptionnelles. Depuis, différents auteurs ont montré chez des enfants de très petit poids qu'une exposition maternelle au sulfate de magnésium était associée à un taux plus faible de paralysie cérébrale (Nelson et Grether, 1995 ; Hauth et coll., 1995). Très récemment, Schendel et coll. (1996) ont montré que le sulfate de magnésium était associé à une diminution de 90 % de l'incidence de la paralysie cérébrale et de 70 % celle du retard mental. L'utilisation de facteurs de croissance pourrait également constituer une voie de traitement prometteuse.

## Les hémorragies intracrâniennes

Les lésions hémorragiques concernent actuellement 20 à 40 % des prématurés de moins de 35 semaines, et leur taux a diminué ces dernières années (Philip et coll., 1989 ; Hack et Fanaroff, 1989). L'association de la leucomalacie périventriculaire et des hémorragies intraventriculaires est fréquente chez un même enfant (Rushton et coll., 1985 ; Armstrong et coll., 1987 ; Volpe, 1992).

## Physiopathologie

Les hémorragies sous-épendymaires (HSE) constituent une complication fréquente, retrouvée dans 50 à 70 % des naissances prématurées et souvent associées à une hémorragie sous-arachnoïdienne (Volpe, 1987). Leur retentissement clinique est nul en période néo-natale. Leur diagnostic est fait à l'échographie transfontanelle et leur pronostic est bénin puisqu'elles n'entraînent pas de graves séquelles lorsqu'elles sont isolées. Néanmoins, des

hypothèses récentes (Evrard et coll., 1992b) concernant la physiopathologie du retentissement des lésions cérébrales sur le devenir des prématurés suggèrent que les HSE pourraient être responsables ultérieurement des troubles spécifiques du développement constatés chez un enfant sur deux (Volpe, 1992). Chez l'enfant prématuré, la zone germinative est très volumineuse (Gilles et coll., 1983) et est caractérisée par un pic de prolifération astrocytaire tardive puis de migration vers les couches supragranulaires corticales. Les vaisseaux encore mal muscularisés (Norman et O'Kusky, 1986) se rompraient facilement, entraînant une hémorragie sous-épendymaire et une inhibition de la prolifération astrocytaire tardive. Les astrocytes manquants ne migreraient pas vers les couches supragranulaires auxquelles ils étaient destinés et seraient responsables d'une mort neuronale secondaire au niveau des couches sensorielles et associatives. Une telle déficience neuronale a été observée chez la souris après inhibition de la prolifération tardive des astrocytes au niveau de la zone germinative (Gressens et coll., 1992). L'existence de telles complications n'a pas encore été démontrée chez l'homme et il reste à prouver qu'il y a une association significative entre hémorragie de la zone sous-épendymaire et troubles du développement scolaire.

L'hémorragie intraventriculaire (HIV), liée à l'effraction de sang dans les ventricules à partir de la zone germinative, mais aussi sans doute dans certains cas à partir de zones hémorragiques parenchymateuses, ne pose pas de problème ultérieur quand elle est isolée (Roth et coll., 1993). Elle peut rarement être compliquée d'une dilatation ventriculaire liée à l'obturation des trous de Monro, d'une arachnoïdite de la base ou d'hydrocéphalie nécessitant une dérivation. La surveillance régulière de ces enfants prématurés par échographie transfontanellaire permet de dériver ces hydrocéphalies avant le stade d'hypertension intracranienne délétère pour le parenchyme cérébral sous-jacent.

L'hémorragie intra-parenchymateuse (HIP) est par contre particulièrement grave. Une symptomatologie clinique brutale à type d'hypotonie, d'accès de cyanose, de bradycardie et d'anémie aiguë est souvent révélatrice de l'acuité de cette complication. Elle est responsable d'un taux élevé de mortalité néo-natale précoce ou de lourdes séquelles intellectuelles et motrices (Volpe, 1989). Cette atteinte parenchymateuse est le plus souvent unilatérale ou prédominante dans un hémisphère. Elle dépasse largement la zone périventriculaire en dépistage ultrasonographique (Volpe, 1989) et est associée à des altérations du tracé électro-encéphalographique de fond, témoignant de dommages corticaux associés (Connell et coll., 1988 ; Marret et coll., 1997).

La physiopathologie de ces lésions hémorragiques aiguës est discutée et n'est probablement pas univoque. La rupture des vaisseaux de la zone germinative responsable de l'HSE s'expliquerait aisément par une hyperpression sur les murs de parois vasculaires mal muscularisées. L'origine de cette hyperpression est par contre plus controversée. Des études mettent en évidence le rôle



primitif d'une hypotension artérielle et d'une ischémie comme facteur étiopathogénique de l'HSE survenant secondairement lors de la reperfusion chez le chien (Goddard-Finegold et coll., 1982) et chez l'homme (Fujimura et coll., 1979 ; Mial-Allen et coll., 1987 ; Bada et coll., 1990 ). Toutefois, l'expérience danoise montre une diminution de la fréquence des HSE/HIV, comme partout ailleurs dans le monde, malgré une réduction drastique de la ventilation mécanique à la naissance chez les enfants de moins de 1500 g : cette observation tempère l'idée que l'hypercapnie et les pics d'hypertension induisent l'apparition d'une HSE (Greisen, 1992). De plus la fréquence encore élevée de l'HSE chez le prématuré et l'existence d'HSE et d'HIV associées à un devenir neurologique strictement normal à 8 ans (Roth et coll., 1993) plaident en faveur de l'existence de facteurs étiologiques autres que l'ischémie cérébrale.

D'autres facteurs pathogéniques pourraient être avancés, tels qu'une déprivation brutale en facteurs de croissance angiogéniques d'origine placentaire et/ou maternelle, dans une région périventriculaire en pleine période de croissance et de différenciation et nécessitant donc des taux élevés de facteurs de croissance. Au moins deux facteurs de croissance fondamentaux pour le développement sont maintenant connus comme ayant une origine pratiquement exclusivement placentaire/maternelle : le peptide intestinal vaso-actif (VIP) (Gressens et coll., 1993) et le facteur de croissance transformant  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) (Letterio et coll., 1994) qui joue un rôle important dans l'angiogénèse et dans la synthèse de la matrice extra-cellulaire (Puolakkainen et Twardzik, 1993).

L'HIP unilatérale (ou asymétrique) pourrait être secondaire à une extension de l'HIV, à un saignement dans une zone ischémisée ou à un infarctus veineux (Volpe, 1992). L'infarctus veineux s'expliquerait par une dilatation des ventricules cérébraux qui feraient saillie dans le parenchyme cérébral périventriculaire, entraînant un ralentissement circulatoire au niveau de l'angle veineux aigu existant entre la grande veine thalamo-striée et la veine médullaire drainant la zone germinative. Ce dernier mécanisme est le plus communément admis aujourd'hui, bien que non formellement démontré. Des dommages corticaux sont par contre toujours présents en cas d'HIP périventriculaire associé à l'HSE/HIV. L'atteinte corticale cérébrale associée est alors liée à une hypoxie-ischémie initiale ou à l'infarcissement hémorragique. Les acides aminés excitateurs sont très probablement impliqués aussi bien dans la survenue initiale de l'hémorragie que dans les dégâts cérébraux secondaires à l'hémorragie (Hagberg, 1994), expliquant sans doute la gravité des séquelles. Le sang contient 5 à 10 fois plus de glutamate que le cerveau et peut donc déclencher une maladie excitotoxique et une mort neuronale secondaire étendue dans le cortex directement, sans qu'il y ait obligatoirement de véritable hypoxischémie cérébrale corticale étendue. Les acides aminés sécrétés pendant un épisode d'hypotension ont une action vasodilatatrice probablement liée à l'activation des récepteurs NMDA et à la production d'oxyde nitrique (NO).

On ne sait pas avec certitude si celui-ci provoque des hémorragies, mais l'injection systémique de cystéine, agoniste non compétitif du récepteur NMDA, induit sa synthèse (Lehmann et coll., 1993). Ces lésions hémorragiques aiguës sont donc l'expression d'une maladie excitotoxique aiguë, liée directement à une hypoxie-ischémie aiguë ou indirectement à une élévation des taux de glutamate dans le parenchyme, par effraction de sang dans ce dernier.

### Traitement

La corticothérapie administrée avant la naissance aux femmes en menace d'accouchement prématuré a permis de diminuer de manière sensible le risque d'hémorragies intracrâniennes graves.

L'indométacine est un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines qui régule le débit sanguin cérébral et accélère la maturation des vaisseaux de la zone germinative. Cette molécule a été proposée pour prévenir l'apparition d'hémorragies intraparenchymateuses graves. Deux essais thérapeutiques randomisés multicentriques ont été conduits aux États-Unis. Le premier essai montre l'absence d'efficacité d'un traitement précoce par l'indométacine à petites doses dans la prévention de l'extension de lésions hémorragiques minimales diagnostiquées entre 6 et 11 heures après la naissance de prématurés pesant de 600 à 1 250 g (Ment et coll., 1994a). Par contre, le deuxième essai en double aveugle prouve l'intérêt de l'utilisation systématique de petites doses d'indométacine pour prévenir la survenue d'hémorragies graves lorsqu'elles sont absentes 11 heures après la naissance (Ment et coll., 1994b) : l'indométacine empêcherait donc l'apparition des HSE/HIV/HIP mais ne préviendrait pas leur extension lorsqu'elles sont préexistantes à la mise en route du traitement. Cette limite s'explique dans la mesure où l'un des rôles essentiels de ce médicament est de favoriser la maturation des vaisseaux. La possibilité de vasoconstriction cérébrale, de chute secondaire du débit sanguin cérébral et des concentrations en oxygène doit limiter l'utilisation de l'indométacine, même si les essais thérapeutiques ne montrent pas d'augmentation du nombre d'anomalies de la substance blanche en échographie transfontanellaire (Saliba et coll., 1991 ; Pryds et coll., 1988 ; Edwards et coll., 1992 ; Ment et coll., 1996). L'intervention de mécanismes excitotoxiques dans le genèse des hémorragies intracrâniennes suggère que l'utilisation de traitements protecteurs (corticothérapie) pourrait permettre d'éviter le stade gravissime de l'HSE/HIV/HIP avec atteinte corticale (Lipton et Rosenberg, 1994).

### Plasticité cérébrale et récupération des lésions

Une étude a été effectuée sur la plasticité cérébrale et son exploitation possible en faveur de l'enfant négligé ou lésé (Huttenlocher et Bonnier,

1991). Sous l'influence de stimulations, la stabilisation d'axones moteurs surnuméraires normalement destinés à disparaître peuvent être maintenus et devenir compensatoires. Cela confirme de réels espoirs pour la prise en charge de la déprivation et des lésions cérébrales au cours du développement, particulièrement lorsqu'il s'agit de lésions liées à l'action de l'environnement.

La plasticité cérébrale est l'un des concepts essentiels de l'éducation, de la réadaptation et de la prévention maternelle et infantile. Malheureusement, les connaissances à ce sujet sont encore rudimentaires. Toutefois, une étude américaine menée chez des enfants prématurés de petit poids a montré le bénéfice d'une intervention associant un programme d'éducation systématique des enfants en centre spécialisé au suivi pédiatrique, aux visites à domicile et aux groupes de soutien aux parents : la participation des enfants pendant les trois premières années de leur vie à des activités éducatives semble avoir un effet positif sur leur développement cognitif évalué par le quotient intellectuel (Ramey et coll., 1992).

### **Plasticité au cours de la formation des dendrites et du développement des synapses**

La croissance dendritique comporte une large part d'autonomie de nature génétique : la morphologie dendritique reste globalement préservée en l'absence d'*input* axonaux normaux et pour des neurones n'ayant pas atteint leur position normale. Leur dépendance de l'environnement est cependant prouvée car les dendrites ne se développent pas complètement en l'absence de stimulation transsynaptique par les axones.

Les effets de la stimulation et de la déprivation sur le développement synaptique sont démontrés par diverses observations : la morphologie cérébrale est définitivement appauvrie chez les animaux élevés dans des conditions de déprivation, par rapport à celle des animaux élevés dans des conditions de stimulation normales ou enrichies. Le blocage pharmacologique de l'activité nerveuse altère la morphologie dendritique et synaptique. De nombreux travaux démontrent des modifications majeures des épines dendritiques dans le cortex cérébral après déprivation sensorimotrice et après stimulation fonctionnelle intense. La signification de ces modifications doit être interprétée en tenant compte du fait que la majorité des dendrites et des synapses du cortex cérébral se développent après la naissance et du fait que la majorité des épines dendritiques du cortex cérébral forment des synapses excitatrices.

Il existe une réorganisation synaptique postlésionnelle : le tissu lésé libère des facteurs entraînant le branchement collatéral des axones voisins intacts qui viennent occuper des sites synaptiques vacants. Dans de nombreux cas, l'efficacité fonctionnelle de ces collatérales axonales induites est nulle ou défavorable. L'étude de cette réorganisation postlésionnelle est importante pour le traitement : les corticoïdes, les immunosuppresseurs, les agents antitumoraux et les greffes de tissus nerveux ont des effets démontrés ou à l'étude.

## Plasticité et récupération des fonctions cognitives supérieures

Le très classique principe de Kennard (1938) : « la récupération est d'autant meilleure que la lésion est plus précoce » est très souvent en défaut. Si l'atteinte est diffuse, l'inverse est souvent constaté : plus la victime est jeune, et plus les conséquences sont graves. La relation inverse qui existe entre l'étendue de la lésion et la récupération est un principe plus fidèle. Les atteintes étendues de la substance blanche donnent souvent des séquelles cognitives prédominant sur l'attention, la mémoire et les fonctions neuropsychologiques non verbales. L'atteinte des noyaux sous-corticaux et des faisceaux spécifiques de la substance blanche permettent une moindre récupération que les atteintes corticales. Le « diaschisis » postlésionnel explique probablement la plupart des récupérations rapides. En cas de lésion hémisphérique chez le jeune enfant, le transfert rapide sur l'autre hémisphère est probablement dû à une substitution fonctionnelle et à la libération de représentations neurales redondantes homotypiques. L'importance et le danger de manifestations épileptiques associées et parfois méconnues doivent être soulignés : les manifestations épileptiques peuvent entretenir une inhibition diffuse de la récupération.

## BIBLIOGRAPHIE

D'ALLEST AM et coll. EEG and periventricular leukomalacia in the premature infant. *Biol Neonate* 1992, **62** : 301

ALTMAN DI, PERLMAN JM, VOLPE JJ, POWERS WJ. Cerebral oxygen metabolism in newborns. *Pediatrics* 1993, **92** : 99-104

ANTONINI A, SCHATZ CJ. Relation between putative transmitter phenotypes and connectivity of subplate neurons during cerebral cortical development. *Eur J Neurosci* 1990, **2** : 744-761

ARAM DM, EISELE JA. Plasticity and recovery of higher cognitive functions following early brain injury. In : Handbook of neuropsychology, vol 6, Section 10, Child Neuropsychology, Part 1, Rapin I, Segalowitz SJ, Eds. Elsevier, Publ, Amsterdam, 1992, 73-92

ARMSTRONG DL, SAULS CD, GODDARD-FINEGOLD J. Neuropathological findings in short term survivors of intraventricular haemorrhage. *Am J Dis Child* 1987, **141** : 617-621

BADA HS, KORONES SB, PERRY EH, ARHEART KL, POURCYROUS M et coll. Frequent handling in the neonatal intensive care unit and intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1990, **117** : 126-131

BANKER B, LARROCHE JC. Periventricular leukomalacia of infancy. A form of neonatal anoxic encephalopathy. *Arch Neurol* 1962, **7** : 386-410

BARKOVICH AJ, GRESSENS P, EVRARD P. Formation, maturation, and disorders of brain cortex. *Am J Neuroradiol* 1992, **13** : 423-446

BARKOVICH AJ, LYON G, EVRARD P. Formation, maturation, and disorders of white matter. *Am J Neuroradiol* 1992, **13** : 447-461

BARKS JD, SILVERSTEIN FS, SIMS K, GREENAMYRE JT, JOHNSTON MV. Glutamate recognition sites in human fetal brain. *Neurosci Letter* 1989, **84** : 131-136

BEJAR P, WOZNIAK P, ALLARD M et coll. Antenatal origin of neurologic damage in newborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 1988, **159** : 357-363

BLUME A, DREYFUS-BRISAC C. Positive rolandic sharp waves in neonatal EEG ; types and significance. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1982, **53** : 277-282

CHANGEUX JP, DANCHIN A. Selective stabilization of developing synapses as a mechanism for the specification of neural network. *Nature* 1976, **264** : 705-712

CHAO CC, HU S, TSANG M, WEATHERBEE J, MOLITOR TB, ANDERSON WR, PETERSON PK. Effects of transforming growth factor-beta on murine astrocyte glutamine synthetase activity. Implications in neuronal injury. *J Clin Invest* 1992, **90** : 1786-1793

CHOI DW. Cerebral hypoxia : some new approaches and un-answered questions. *J Neurosci* 1990, **10** : 2493-2501

CONNELL J, de VRIES L, OOZEER R, REGEV R, DUBOWITZ LM, DUBOWITZ V. Predictive value of early continuous electroencephalogram monitoring in ventilated preterm infants with intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1988, **82** : 337-343

CRAWFORD CL, HOBBS MJ. Anatomy of diplegia : an hypothesis. *Dev Med Child Neurol* 1994, **36** : 513-517

CUKIER F, ANDRÉ M, MONOD N, DREUFUS-BRISAC C. Apport de l'électroencéphalographie au diagnostic des hémorragies intraventriculaires du prématuré. *Rev Electroencéphalograph Neurophysiol Clin* 1972, **2** : 318-322

DE REUCK J, CHATTA AS, RICHARDSON EP. Pathogenesis and evolution of periventricular leukomalacia in infancy. *Arch Neurol* 1972, **27** : 229-236

DE VRIES LS, WIGGLESWORTH JS, REGEV R, DUBOWITZ LMS. Evolution of periventricular leukomalacia during the neonatal period and infancy : correlation of imaging and postmortem findings. *Early Hum Develop* 1988, **17** : 205-219

DEL TORO J, LOUIS P, GODDARD-FINEGOLD J. Cerebrovascular regulation and neonatal brain injury. *Pediatr Neurol* 1991, **7** : 3-12

DUBOWITZ LMS, BYDDER GM, MUSHIN J. Developmental sequence of periventricular leukomalacia. *Arch Dis Child* 1985, **60** : 349-355

DUGAN LL, CHOI DW. Excitotoxicity, free radicals, and cell membrane changes. *Ann Neurol* 1994, **35** : S17-S21

DWORZAK P. Leucomalacie périventriculaire chez le nouveau-né prématuré. *Arch Fr Pediatr* 1990, **47** : 667-677

EDWARDS AD, MC CORMICK DC, ROTH SC et coll. Cerebral haemodynamic effects of surfactant administration investigated by near infrared spectroscopy. *Pediatr Res* 1992, **32** : 532-536

EVARD P, de SAINT-GEORGES P, KHADIM HJ, GADISSEUX JF. Pathology of prenatal encephalopathies. In : « Child Neurology and Developmental Disabilities » PH Brookes, Baltimore-London-Sidney-Toronto, 1989, 153-176

EVARD P, MILADI N, BONNIER C, GRESSENS P. Normal and abnormal development of the brain. In : « Handbook of neurophysiology, vol 6 : Child neuropsychology ». Rapin I. and Segalowitz S.J. eds, Elsevier Science publishers. 1992a, 11-44

EVARD P, GRESSENS P, VOLPE JJ. New concepts to understand the neurological consequences of subcortical lesions in the premature brain. *Biol Neonate* 1992b, **61** : 1-3

EVARD P. Environmental determinants of prenatal nervous development, with particular emphasis on hypoxic-ischemic pathology. In : Brain lesions in the newborn. Lou HC, Larsen JF, Thaysen JH, eds, Munksgaard Publ. Copenhagen, 1993a

EVARD P. Hypoxia opportunism during brain development. Lecture given in « Acute perinatal asphyxia in term infants ». NICHD and NINDS, NIH meeting. Bethesda, Maryland, August 30-31, 1993b

EVARD P. Progress toward a neuroanatomy of the developmental disabilities. PGARD annual meeting : ADHD in Europe, London, June 20, 1994

FAWER CL, DIEBOLD P, CALAME A. Periventricular leucomalacia and neurodevelopmental outcome in preterm infants. *Arch Dis Child* 1987, **62** : 30-36

FUJIMURA M, SALISBURY DM, ROBINSON RD et coll. Clinical events relating to intraventricular haemorrhage in the newborn. *Arch Dis Child* 1979, **54** : 409-414

FÜLLER PW, GUTHRIE RD, ALVORD EC. A proposed neuropathological basis for learning disabilities in children born prematurely. *Dev Med Child Neurol* 1983, **25** : 214-231

GADISSEUX JF, KADHIM HJ, VAN DEN BOSCH DE AGUILAR P, CAVINESS VS, EVARD P. Neuron migration within the radial glial fiber system of the developing murine cerebrum : an electron microscopic autoradiographic analysis. *Dev Brain Res* 1990, **52** : 39-56

GAFFNEY G, SQUIER MV, JOHNSON A, FLAVELL V, SELLERS S. Clinical associations of prenatal ischaemic white matter injury. *Arch Dis Child* 1994, **70** : F101-F106

GALABURDA AM (Ed.). *From reading to neurons*. M.I.T. (Massachusetts Institute of Technology) Press, Publ. Cambridge, Mass 1989, 545

- GILLES FH, LEVITON A, DOOLING EC. The developing human brain, growth and epidemiologic neuropathology. Boston : John Wright, 1983
- GODDARD-FINEGOLD J, ARMSTRONG D, ZELLER RS. Intraventricular haemorrhage following volume expander after hypovolemic hypotension in the newborn beagle. *J Pediatr* 1982, **100** : 796-799
- GOLDENBERG RL, ROUSE DJ. Preterm birth, cerebral palsy and magnesium. *Nature Medicine*, 1997, **3** : 146-147
- GRAFE MR. The correlation of prenatal brain damage with placental pathology. *J Neuropath Exp Neurol* 1994, **53** : 407-415
- GREISEN G. Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Paediatr Scand* 1986, **75** : 43-51
- GREISEN G. Ischaemia of the preterm brain. *Biol Neonate* 1992, **62** : 243-247
- GRESSENS P, CILIO R, SCHLOGEL X, EVRARD P. Les mécanismes de la souffrance cérébrale du fœtus et du prématuré. Des espoirs de prévention et de traitement. In : « Progrès en Néonatalogie ». Relier JP, ed, Karger, Basel. 1991, 203-226
- GRESSENS P, RICHELME C, KADHIM HJ, GADISSEUX JF, EVRARD P. The germinative zone produces the most cortical astrocytes after neuronal migration in the developing mammalian brain. *Biol Neonate* 1992, **61** : 4-24
- GRESSENS P, HILL JM, GOZES I, FRIDKIN M, BRENNEMAN DE. Growth factor of vasoactive intestinal peptide in whole cultured mouse embryos. *Nature* 1993, **362** : 155-158
- GRETHER JK, NELSON KB, EMERY ES 3rd, CUMMINS SK. Prenatal and perinatal factors and cerebral palsy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1996, **128** : 407-414
- HACK M, FANAROFF AA. How small is too small ? Considerations in evaluating the outcome of the tiny infant. *Clin Perinatol* 1989, **15** : 773-788
- HAGBERG B, HAGBERG G, OLOW I, WENDT L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. V : The birth year period 1979. *Acta Paediatr Scand* 1989, **78** : 278-290
- HAGBERG B, HAGBERG G, ORLOW I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VI. Prevalence and origin during the birth year period 1983-1986. *Acta Paediatr* 1993, **82** : 387-393
- HAGBERG B, GILLAND E, BAGENHOLM R, LEHMANN A, UNANDER M, LOU HC. Excitatory amino acids in experimental models of hypoxic-ischemic encephalopathy and hemorrhage. In : Brain lesions in the newborn. Hypoxic and haemodynamic pathogenesis. H.C. Lou, G. Greisen, ans J.F. Larsen, Eds. Munksgaard and Royal Danish Academy of Sciences, Publ. Copenhagen, 1994, 470-484
- HAGBERG B, HAGBERG G, OLOW I, VONWENDT L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden. VII. Prevalence and origin in the birth year period 1987-90. *Acta Paediatr* 1996, **85** : 954-960

- HAGBERG B, HAGBERG G. The changing panorama of cerebral palsy - bilateral spastic forms in particular. *Acta Paediatr Scand* 1996, **416** : 48-52
- HAUN SE, MURPHY EJ, BATES CM, HORROCKS LA. Extracellular calcium is a mediator of astroglial injury during combined glucose-oxygen deprivation. *Brain Res* 1992, **593** : 45-50
- HAUTH JC, GOLDENBERG RL, NELSON KG, DUBARD MB, PERALTA MA, GAUDIER FL. Reduction of cerebral palsy with maternal MgSO<sub>4</sub> treatment in newborns weighing 500-1 000 g. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **172** : 419
- HOPE PL, GOULD SJ, HOWARD S, HAMILTON PA, DE L. Costello AM, Reynolds EOR. Precision of ultrasound diagnosis of pathologically verified lesions in the brains of very preterm infants. *Dev Med Child Neurol* 1988, **30** : 457-471
- HUTTENLOCHER PR, DE COURTEN CH. The development of synapses in striate cortex of man. *Human Neurobiol* 1987, **6** : 1-9
- HUTTENLOCHER PR, RAICHELSON RM. Effects of neonatal hemispherectomy on location and number of corticospinal neurons in the rat. *Dev Brain Res* 1989, **47** : 59-69
- HUTTENLOCHER PR, BONNIER C. Effects of changes in the periphery on development of the corticospinal motor system in the rat. *Brain Res* 1991, **21** : 253-260
- HUTTENLOCHER PR. Synaptic density in human frontal cortex. Developmental changes and effects of aging. *Brain Res* 1979, **163** : 195-205
- HUTTENLOCHER PR. Dendritic and synaptic pathology in mental retardation. *Pediatric Neurology* 1991, **7** : 79-85
- IIDA K, TAKASHIMA S, TAKEUCHI Y. Etiologies and distribution of neonatal leukomalacia. *Pediatr Neurol* 1992, **8** : 205-209
- IKONEN RS, JANAS MO, KOIVIKKO MJ, LAIPPALA P, KUUSINEN EJ. Hyperbilirubinemia, hypocarbia and periventricular leukomalacia in preterm infants : relationship to cerebral palsy. *Acta Paediatrica* 1992, **81** : 802-807
- JACOBSON M. *Developmental Neurobiology*, 3rd edition. Plenum Press, Publ., New York 1991, 776
- JOHNSTON MV. Cellular alterations associated with perinatal asphyxia. *Clin Invest Med* 1993, **62** : 122-132
- KAHDIM HJ, GADISSEUX JF, EVRARD P. Topographical and cytological evolution of the glial phase during prenatal development of the human brain : histochemical and electron microscopic study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1989, **47** : 166-188
- KOMURO H, RAKIC P. Modulation of neuronal migration by NMDA receptors. *Science* 1993, **260** : 95-97



KOSTOVIC I, LUKINOVIC N, JUDAS M, BOGDANOVIC N, MRZIJK L, ZECEVIC N, KUBAT M. Structural basis of the developmental plasticity in the human cerebral cortex : the role of the transient subplate zone. *Metab Brain Dis* 1989, **4** : 17-23

KUBAN KCK, GILLES FH. Human telencephalic angiogenesis. *Ann Neurol* 1985, **17** : 539-548

KUBAN KCK, LEVITON A. Cerebral palsy. *N Engl J Med* 1994, **330** : 188-195

LACEY L, JOHN E, MC DEVITT M, CASSADY G, PHILIPS J. Effect of application pressure and gestational age on transfontanel pressure in healthy neonates. *Biol Neonate* 1986, **50** : 136-140

LEHMANN A, HAGBERG H, ORWAR O, SANDBERG M. Cysteine sulphinate and cysteate : mediators of cysteine toxicity in the neonatal rat brain ? *Eur J Neurosci* 1993, **5** : 1398-1412

LETTERIO JJ, GEISER AG, KULKARNI AB, ROCHE NS, SPORN MB, ROBERTS AB. Maternal rescue of Transforming factor- $\beta_1$  null mice. *Nature* 1994, **264** : 1936-1938

LEVENE M, DOWLING S, GRAHAM M, FOGELMAN K, GALTON M, PHILLIPS T. Impaired motor function (clumsiness) in 5 year old children : correlation with neonatal ultrasound scans. *Arch Dis Child* 1992, **67** : 687-690

LEVITON A, PANETH N. White matter damage in preterm newborns - an epidemiologic perspective. *Early Hum Dev* 1990, **24** : 1-22

LEVITON A. Preterm birth and cerebral palsy : is tumor necrosis factor the missing link ? *Dev Med Child Neurol* 1993, **35** : 553-558

LIPTON SA, ROSENBERG PA. Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 1994, **330** : 613-622

LOU HC, HANSEN D, NORDENTOFT M, PRYDS O, JENSEN F, NIM J, HEMMINGSEN R. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development [see comments]. *Dev Med Child Neurol* 1994, **36** : 826-832

LOW J, FROESE A, GALBRAITH R, SMITH T, SAUERBREI E, DERRICK J. Association between preterm newborn hypotension and hypoxaemia and outcome. In : Brain Lesions in the Newborn. Lou HC, Greisen G, Falck Larsen J (eds), Hypoxic and haemodynamic pathogenesis Alfred Benzon symposium 37, Munksgaard, Copenhagen, 1993, 411-424

MARIE J, LYON G, BARGETON E. La sclérose cérébrale centro-lobaire (syndrome de Little). *Presse Med* 1959, **67** : 2286

MARIN-PARDILLA M. Early ontogenesis of the human cerebral cortex. In : Cerebral cortex. Peters A and Jones EG, Eds, Plenum, Publ. New York 1988, 1-34

MARRET S, PARAIN D, SAMSON-DOLLFUS D, JEANNOT E, FESSARD C. Positive rolandic sharp waves and periventricular leukomalacia in the newborn.

MARRET S, PARAIN D, JEANNOT E, EURIN D, FESSARD C. Positive rolandic sharp waves in the EEG of the premature newborn : a five year prospective study. *Arch Dis Child* 1992a, **67** : 948-951

MARRET S, JEANNOT E, BROSSARD V, FENARD C. Sudden infant death in infants admitted to hospital in neonatal period. *Biol Neonate* 1992b, **61** : 269-270

MARRET S, GRESSENS P, GADISSEUX JF, EVRARD P. Prevention by magnesium of excitotoxic neuronal death in the developing brain : an animal model for clinical intervention studies. *Develop Med Child Neurol* 1995a, **37** : 473-484

MARRET S, MUKENDI R, GADISSEUX JF, GRESSENS P, EVRARD P. Effect of ibotenate on brain development : an excitotoxic mouse model of microgyria and posthypoxic-like lesions. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995b, **54** : 358-370

MARRET S, GRESSENS P, EVRARD P. Arrest of neuronal migration by excitatory amino acids in hamster developing brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 15463-15468

MARRET S, PARAIN D, BLANC T, DEVAUX AM, ENSEL P, FESSARD C, SAMSON-DOLLFUS D. Prognostic value of electroencephalogram in the premature newborn. In : *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1997, sous presse

MC CARTY MF. Magnesium taurate for the prevention and treatment of pre-eclampsia eclampsia. *Medical Hypotheses* 1996, **47** : 269-272

MC DONALD JW, JOHNSTON MV. Physiological and pathophysiological roles of excitatory aminoacids during central nervous system development. *Brain Res Review* 1990a, **15** : 41-70

MC DONALD JW, SILVERSTEIN FS, JOHNSTON MV. Magnesium reduces N-methyl-D-aspartate (NMDA)-mediated brain injury in perinatal rats. *Neurosci Letter* 1990b, **109** : 234-238

MC DONALD JW, TRESCHER WH. Excitatory amino acids in development and pathophysiology. In : *Brain lesions in the newborn*. Lou HC, Larsen JF, Thaysen JH, eds. Munksgaard Publ. Copenhagen, 1993

MEENCKE HJ, JANZ D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy. A study of eight cases. *Epilepsia* 1984, **25** : 8-21

MENT LR, OH W, EHRENKRANTZ R et coll. Low-dose indomethacin therapy and extension of intraventricular hemorrhage : a multicenter randomized trial. *J Pediatr* 1994a, **124** : 951-955

MENT LR, OH W, EHRENKRANTZ RA et coll. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage : a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994b, **93** : 543-550

MENT LR, VOHR B, OH W, SCOTT DT et coll. Neurodevelopmental outcome at 36 months corrected age of preterm infants in the multicenter indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 1996, **98** : 714-718

- MIAL-ALLEN VM, de VRIES LS, WITHELAW AGL. Mean arterial pressure and neonatal cerebral lesions. *Arch Dis Child* 1987, **62** : 1068-1069
- MOLLGARD K, BALSLEV Y, CHRISTENSEN L, MOOS T, TERKELSEN O, SAUNDERS N. Barrier and growth factors in the developing brain. In : Brain lesions in the newborn. Hypoxic and haemodynamic pathogenesis. Lou HC, Greisen G and Larsen JF, Eds. Munksgaard and Royal Danish Academy of Sciences, Publ. Copenhagen, 1994, 45-59
- MOLLIVER ME, van der LOOS H. The ontogenesis of cortical circuitry : the spatial distribution of synapses in somesthetic cortex of newborn dog. *Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte* 1970, **42** : 5-53
- MURPHY DJ, SELLERS S, MAC KENZIE IZ, YUDKIN PL, JOHNSON AM. Case-control study of antenatal and intrapartum risk factors for cerebral palsy in very preterm singleton babies. *Lancet* 1995, **346** : 1449-1454
- NELSON KB, ELLENBERG JH. Antecedents of cerebral palsy. Multivariate analysis of risk. *N Engl J Med* 1986, **315** : 81-86
- NELSON KB, GRETHER JK. Can magnesium sulfate reduce the risk of cerebral palsy in very low birth weight infants ? *Pediatrics* 1995, **95** : 263-269
- NELSON KB. Magnesium sulfate and risk of cerebral palsy in very low birth weight infants. *JAMA* 1996, **276** : 1843-1844
- NOBLE PG, ANTEL JP, VOON WEE Y. Astrocytes and catalase prevent the toxicity of catecholamines to oligodendrocytes. *Brain Res* 1994, **633** : 83-90
- NORMAN MG, O'KUSKY JR. The growth and development of microvasculature in human cerebral cortex. *J Neuropathol Exp Neurol* 1986, **45** : 222-232
- OKA A, BELLIVEAU MJ, ROSENBERG PA, VOLPE JJ. Vulnerability of oligodendroglia to glutamate : pharmacology, mechanisms, and prevention. *J Neurosci* 1993, **13** : 1441-1453
- PERLMAN JM, RISSER R, BROYLES RS. Bilateral cystic periventricular leukomalacia in the premature infant : associated risk factors. *Pediatrics* 1996, **97** : 822-827
- PHILIP AG, ALLAN WC, TITO AM, WHEELER LR. Intraventricular haemorrhage in preterm infants : declining incidence in the 1980's. *Pediatrics* 1989, **84** : 797-801
- PRYDS O, GREISEN G, JOHANSEN KH. Indomethacin and cerebral blood flow in premature infants treated for patent ductus arteriosus. *Eur J Paediatr* 1988, **147** : 315-316
- PRYDS O. Control of cerebral circulation in the high-risk neonate. *Ann Neurol* 1991, **30** : 321-329
- PULAKKAINEN P, TWARDZIK DR. Transforming growth factors alpha and beta. In : Neurotrophic factors. Loughlin SE, Fallon JH (eds), Academic press, London, 1993, 359-391

- RADEMAKER KJ, GROENENDAAL F, JANSEN GH, EKEN P, DE VRIES. Unilateral haemorrhagic parenchymal lesions in the preterm infant : shape, site and prognosis. *Acta Paediatr* 1994, **83** : 602-608
- RAFF MC, BARRES BA, BURNE JF, COLES HS, IISHIZALI Y, JACOBSON MD. Programmed cell death and the control of cell survival : lessons from the nervous system. *Science* 1993, **262** : 695-700
- RAMEY CT, BRYANT DM, WASIK BH, SPARLING JJ, FENDT KH, LAVANGE LM. Infant health and development program for low birth weight, premature infants : program elements, family participation and child intelligence. *Pediatrics* 1992, **89** : 454-465
- RATAN RR, MURPHY TH, BARABAN JM. Oxidative stress induces apoptosis in embryonic cortical neurons. *J Neurochem* 1994, **62** : 376-379
- REYNOLDS EOR. Prevention of intraventricular hemorrhage. *Pediatrics* 1994, **93** : 677-679
- RISAU W, WOLBURG H. Development of the blood-brain barrier. *Trends Neurosci* 1990, **13** : 174-178
- RORKE LB, ZIMMERMAN RA. Prematurity, postmaturity, and destructive lesions in utero. *Am J Neuro Res* 1992, **13** : 1517-1536
- RORKE LB. A perspective : The role of disordered genetic control of neurogenesis in the pathogenesis of migration disorders. *J Neuropathol Exp Neurol* 1994, **53** : 105-117
- ROTH SC, BAUDIN J, MC CORMICK DC, EDWARDS AD, TOWNSEN J, TEWART AL, REYNOLDS EO. Relation between ultrasound appearance of the brain of very preterm infants and neurodevelopmental impairment at eight years. *Dev Med Child Neurol* 1993, **35** : 755-768
- ROUSE DJ, HAUTH JC, NELSON KG, GOLDENBERG RL. The feasibility of a randomized clinical perinatal trial - maternal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *Am J Obstet Gynecol* 1996, **175** : 701-705
- RUSHTON DI, PRESTON PR, DURBIN GM. Structure and evolution of echo dense lesions in the neonatal brain. A combined ultrasound and necropsy study. *Arch Dis Child* 1985, **60** : 798-808
- RUSSELL GAB, JEFFERS G, COOKE RWI. Plasma hypoxanthine : a marker for hypoxic-ischaemic induced periventricular leucomalacia ? *Arch Dis Child* 1992, **67** : 388-392
- SALIBA E, CHANTEPIE A, AUTRET E, GOLD F, POURCELOT L, LAUGIER J. Effects of indomethacin on cerebral hemodynamics at rest and during endotracheal suctioning in preterm neonates. *Acta Paediatr Scand* 1991, **80** : 611-615
- SCHENDEL DE, BERG CJ, YEARGIN-ALLSOPP M, BOYLE CA, DECOUFLE P. Prenatal magnesium sulfate exposure and the risk of cerebral palsy or mental retardation among very low birth weight children aged 3 to 5 years. *JAMA* 1996, **276** : 1805-1810

SHATZ CJ, CHUN JJ, LUSKIN MB. The role of the subplate in the development of the mammalian telencephalon. In : *Cerebral Cortex*, Vol 7, Peters A and Jones EG eds, 1988, Plenum Press, New York, 35-59

SIMS ME, TURKEL SB, HALTERMAN G, PAUL RH. Brain injury and intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 1985, **151** : 721-723

SLOTKIN TA, COWDERY TS, ORBAND L, PACHMAN S, WHITMORE WL. Effects of neonatal hypoxia on brain development in the rat : immediate and long-term biochemical alterations in discrete regions. *Brain Res* 1986, **374** : 63-74

SPITZER NC. Spontaneous Ca<sup>2+</sup> spikes and waves in embryonic neurons : signaling systems for differentiation. *TINS* 1994, **17** : 115-118

STEWART AL, REYNOLDS EO, HOPE PL, HAMILTON PA, BAUDIN J et coll. Probability of neurodevelopmental disorders estimated from ultrasound appearance of brains of very preterm infants. *Devel Med Child Neurol* 1987, **29** : 3-11

STYS PK, RANSOM BR, WAXMAN SG, DAVIS PK. Role of extracellular calcium in anoxic injury of mammalian central white matter. *Proc Natl Acad Sci* 1990, **87** : 4212-4216

TAKASHIMA S, TANAKA K. Microangiography and vascular permeability of the subependymal matrix in the premature infant. *Can J Neurol Sci* 1978, **5** : 45-50

TAKASHIMA S, ARMSTRONG D, BECKER LE, HUBER J. Cerebral white matter lesions in sudden infant death syndrome. *Pediatrics* 1978, **62** : 155-159

TAKASHIMA S, TANAKA K. Development of cerebrovascular architecture and its relationship to periventricular leukomalacia. *Arch Neurol* 1986, **35** : 11-16

TAKASHIMA S, MITO T, HOUDOU S, ANDO Y. Relationship between periventricular haemorrhage, leukomalacia and brainstem lesions in prematurely born infants. *Brain Dev* 1989, **11** : 121-124

TAKASHIMA S, IIDA K, DEGUCHI K. Periventricular leukomalacia, glial development and myelination. *Early Hum Dev* 1995, **43** : 177-184

THARP BR, SCHER MS, CLANCY PR. Serial EEGs in normal and abnormal infants with birth weights less than 1200 grams-a prospective study with long term follow-up. *Neuropediatrics* 1989, **20** : 64-72

TORFS CP, VAN DEN BERG BJ, OECHSLI FW, CUMMINS S. Prenatal and perinatal factors in the aetiology of cerebral palsy. *J Pediatr* 1990, **116** : 615-619

VECHT CJ, KEOHANE C, MENON RS, PUNT CJ, STOTER G. Acute fatal leukoencephalopathy after interleukine-2 therapy. *N Eng J Med* 1990, **323** : 1146-1147

VOLPE JJ. In : Neurology of the newborn. Ed 2, Saunders ed. Philadelphia. 1987, 159-236 ; 311-361

VOLPE JJ. Intraventricular hemorrhage in the premature infant- Current concepts. Part 1 and 2. *Ann Neurol* 1989, **25** : 3-11 ; 109-116

VOLPE JJ. Brain injury in the premature infant - Current concepts of pathogenesis and prevention. *Biol Neonate* 1992, **62** : 231-242

VOLPE JJ. Brain injury caused by intraventricular hemorrhage : Is indomethacin the silver bullet for prevention ? *Pediatrics* 1994, **93** : 673-677

WEINDLING M. Periventricular haemorrhage and periventricular leukomalacia. *Br J Obstet Gynaecol* 1995, **102** : 278-281

WIGGLESWORTH JS, BRIDGER JE. Neuropathological clues to the timing of early brain lesions. In : Brain lesions in the newborn. Lou HC, Greisen G, Falck Larsen J (eds), Alfred Benzon Symposium 37, Munksgaard, Copenhagen, 1993, 165-177

WILLIAMS K, HENNESSY E, ALBERMAN E. Cerebral palsy - effects of twinning, birth weight, and gestational age. *Arch Dis Childhood* 1996, **75** : F178-F182

WISWELL TE, GRAZIANI LJ, KORNHAUSER MS, STANLEY C et coll. Effects of hypocarbia on the development of cystic periventricular leukomalacia in premature infants treated with high-frequency jet ventilation. *Pediatrics* 1996, **98** : 918-924

YOSHIOKA H, GOMA H, NIOKA S, OCHI M, MIYAKE H, ZAMAN A, MASUMURA T, SAWADA T, CHANCE B. Bilateral carotid artery occlusion causes periventricular leukomalacia in neonatal dogs. *Dev Brain Res* 1994, **78** : 273-278

YOUNG RSK, HERNANDEZ MJ, YAGEL SK. Selective reduction of blood flow to white matter during hypotension in newborn dogs : a possible mechanism of periventricular leukomalacia. *Ann Neurol* 1982, **12** : 445-448

ZUPAN V, GONZALEZ P, LACAZE-MASMONTEIL T, BOITHIAS C, d'ALLEST AM, DEHAN M, GABILAN JC. Periventricular leukomalacia : risk factors revisited. *Dev Med Child Neurol* 1996, **38** : 1061-1067



# 12

## Explorations non invasives

Le développement des techniques modernes d'imagerie et d'exploration fonctionnelle non invasives a permis de faire des progrès considérables dans l'exploration du fœtus (Pourcelot 1992, Maulik 1994) et du nouveau-né (Saliba et Haddad, 1993). Au premier plan de ces techniques se trouvent l'échographie, l'exploration Doppler ultrasonore (Arbeille et coll., 1988) et la résonance magnétique nucléaire (RMN) (Van der Knapp et Valk, 1995). Les techniques électrophysiologiques, les rayons X (Blankenberg et coll., 1996), la médecine nucléaire (Baenziger et coll., 1995) et plus récemment la spectroscopie infra-rouge (NIRS) (Frewen et coll., 1991) sont également utilisés. Leur emploi est réservé à des indications précises en raison de leur complexité de mise en œuvre, de leur caractère ionisant ou de leur faible diffusion (NIRS).

### Echographie et technique Doppler

L'échographie et l'examen Doppler sont utilisés de manière intensive en obstétrique et en néonatalogie. Ces deux techniques sont de plus en plus combinées dans les systèmes Duplex, Doppler couleur ou Doppler puissance, ce qui permet simultanément de visualiser les structures, de cartographier les régions où existe une circulation, et d'enregistrer les courbes de vitesse du sang dans un vaisseau sélectionné. La technique Doppler est également utilisée pour étudier chez le fœtus le rythme cardiaque, les activités pseudo-respiratoires et les mouvements actifs (Kaluzinski et coll., 1994).

Dans le cadre de la prématurité, les ultrasons ont différentes applications :

- Chez la mère, il s'agit de la recherche de menace d'accouchement prématuré par échographie endovaginale, qui peut montrer un raccourcissement du col utérin, une dilatation de l'orifice interne du col ou une protrusion des membranes.

- Chez le fœtus, les ultrasons permettent le dépistage de l'hypotrophie et des anomalies des échanges materno-fœtaux (Doppler utérin, ombilical et cérébral) dans les cas d'hypertension gravidique : la sensibilité et la spécificité de cet examen sont de 85 et 95 %, respectivement.



- Chez le nouveau-né (et parfois chez le fœtus in utero), une ischémie ou une hémorragie cérébrale peuvent être dépistées par les ultrasons. Le diagnostic est basé sur la mise en évidence de signes échographiques, les régions ischémiques et les hémorragies intra- ou péri-ventriculaires se présentant sous forme de zones hyperéchogènes intracérébrales. Au stade de leucomalacie, les structures kystiques hypoéchogènes correspondantes sont facilement identifiées. L'échographie est plus sensible pour visualiser les hémorragies que pour détecter les zones ischémiques au stade précoce. A l'examen Doppler, il existe plusieurs réponses vasculaires cérébrales en fonction de l'importance de l'atteinte initiale et de la présence ou non d'un œdème cérébral (Levene et coll., 1989). Il est ainsi possible d'observer des hyperdébits cérébraux (débit diastolique élevé, index de résistance anormalement bas), des hypodébits (débit diastolique effondré, index de résistance élevé) ou des débits normaux. Le pronostic neurologique des enfants présentant des troubles circulatoires précoces est particulièrement sévère, avec de graves troubles psychomoteurs (Saliba et Laugier, 1992 ; Amiel-Tison et Stewart, 1995).

Il semble que l'imagerie Doppler couleur puisse dans l'avenir donner une information précoce sur l'hypoplasie pulmonaire, surtout en cas de rupture prématurée des membranes (Roth et coll., 1996).

## Résonance magnétique nucléaire

Dans le domaine de la néonatalogie, l'imagerie et la spectroscopie par résonance magnétique nucléaire (RMN) apportent des informations sur l'état de maturation cérébrale et sur l'installation et l'évolution de troubles liés à un accident périnatal. De nombreux travaux ont démontré que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est un outil de choix pour apprécier qualitativement (Martin et coll., 1990) ou quantitativement (Miot et coll., 1995) la progression de la myélinisation de la substance blanche. En effet le contraste sur les images d'IRM est gouverné par les temps de relaxation qui sont très dépendants de l'état d'hydratation du milieu. La formation des fibres de myéline modifie considérablement la teneur et l'organisation de l'eau dans la substance blanche, ce qui influe sur l'intensité de ce tissu dans l'image. L'IRM permet également d'obtenir des images dont le contraste est déterminé par le coefficient de diffusion de l'eau. Cette méthode d'imagerie devrait bientôt permettre d'aller plus loin dans l'étude de la myélinisation, du fait du caractère anisotrope du coefficient de diffusion, en visualisant la direction des fibres de myéline.

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) mesure de façon non-invasive la concentration des métabolites les plus abondants (Barantin et coll., 1995). La spectroscopie du phosphore donne des informations sur la concentration en phosphomonoesters, tels que la phosphoryléthanolamine, qui sont les précurseurs des phospholipides constituant les membranes cellulaires. Elle permet également de mesurer la concentration en phosphodiester

(glycérophosphoryl-éthanolamine et glycérophosphoryl-choline, essentiellement) qui sont des catabolites des phospholipides. Le rapport de ces deux concentrations constitue un index fiable de la maturation cérébrale. La spectroscopie du proton permet quant à elle de suivre le N-acétyl-aspartate, la choline et l'ensemble créatine/phosphocréatine, mais également le lactate, le glutamate, le glucose, la taurine ou le myo-inositol. Cette spectroscopie est plus récente dans son utilisation *in vivo* et constitue une voie prometteuse d'exploration du cerveau du nouveau né.

En ce qui concerne la pathologie périnatale, il est maintenant bien établi que l'IRM a une grande sensibilité dans la détection et l'identification des lésions cérébrales consécutives à un accident hypoxo-ischémique (Helpern et coll., 1993 ; Hoeln-Berlage et coll., 1995). De nombreux travaux ont montré que le type de lésions résultant d'un accident hypoxo-ischémique dépend de l'âge gestationnel et de la durée et de la sévérité de l'accident (Baenziger et coll., 1993 ; Schouman-Claeys et coll., 1993 ; Van der Knapp et Valk, 1995 ; Martin et coll., 1995). Les processus neuropathologiques les plus couramment observés sont la nécrose neuronale sélective du cortex et des noyaux gris, les leucomalacies périventriculaires et sous-corticales et les zones infarciées focales ou plus généralisées. Dans le cas d'une asphyxie partielle, les lésions cérébrales sont uniquement localisées dans la substance blanche périventriculaire pour les enfants prématurés, alors que les nouveau-nés à terme présentent également des lésions de la substance sous-corticale et du cortex. Les leucomalacies sont fréquemment associées à des hémorragies diffuses. Ces résultats suggèrent que les lésions sont essentiellement causées par une hypoperfusion, peut-être due à une régulation imparfaite (Martin et Barkovitch, 1995). Dans le cas d'une asphyxie sévère, les zones touchées sont différentes et varient en position et en étendue avec la durée de l'accident. Dans les cas les plus graves, tout le cerveau peut être atteint. La localisation des lésions est alors bien corrélée dans le temps et dans l'espace avec la progression de la myélinisation (Martin et coll., 1990 ; Martin et Barkovitch, 1995). Par ailleurs, durant ces dernières années, plusieurs études ont démontré que la spectroscopie du phosphore constitue un outil performant pour évaluer l'impact d'un accident hypoxo-ischémique sur le métabolisme cérébral et le devenir à moyen terme des nouveau-nés (Moorcraft et coll., 1991 ; Cady et coll., 1992). En particulier le rapport des concentrations en phosphocréatine et en phosphate inorganique constitue un élément pronostique fiable (Azzopardi et coll., 1989). Là encore la spectroscopie du proton en est à ses débuts mais semble prometteuse. Des études récentes (Lorek et coll., 1994) tendent à montrer que le rapport des concentrations en lactate et en N-acétyl-aspartate pourrait être un bon marqueur du devenir à moyen terme des enfants.

L'un des domaines les plus féconds dans l'avenir sera sans nul doute la combinaison des approches de l'imagerie et de la spectroscopie. L'étude des

variations des temps de relaxation permet de suivre la dynamique moléculaire. Chez les enfants souffrant d'asphyxie périnatale, la défaillance énergétique, traduite par la diminution de la concentration en adénosinetriphosphate (ATP) entraîne un dysfonctionnement des pompes ATP-dépendantes. La proportion de sodium intracellulaire s'accroît alors, provoquant un œdème intracellulaire et une mobilité plus grande des molécules d'eau et des métabolites. La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire permet de détecter l'œdème cellulaire résultant par l'augmentation de la valeur du temps de relaxation transversale des métabolites (Cady et coll., 1995).

## BIBLIOGRAPHIE

AMIEL-TISON C, STEWART A Eds. L'enfant nouveau-né. Un cerveau pour la vie. Editions INSERM, 1995

ARBEILLE Ph, BODY G, SALIBA E, GREFENSTETTE J, TRANQUART F, HUET L, BERGER C, POURCELOT L. Fetal cerebral circulation assessment by Doppler ultrasound in normal and pathological pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1988, **29** : 261-268

AZZOPARDI D, WYATT JS, CADY EB. Prognosis of newborn infants with hypoxoischemic brain injury assessed by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1989, **25** : 445-451

BAENZIGER O, MARTIN E, STEINLIN M, GOOD M et coll. Early pattern recognition in severe perinatal asphyxia : a prospective MRI study. *Neuroradiol* 1993, **35** : 437-442

BAENZIGER O, JAGGI J, MUELLER A, MORALES C, LIPP A, DUC G, BUCHER HU. Regional differences of cerebral blood flow in the preterm infant. *J Pediatr* 1995, **154** : 919-824

BARANTIN L, AKOKA S, TRANQUART F, SALIBA E, POURCELOT L. La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire : méthodologie et applications à l'étude de l'asphyxie périnatale. *Neurophysiol Clin* 1995, **25** : 115-129

BLANKENBERG FG, NORBASCH AM, LANE B, STEVENSON DK, BRACCI PM, ENZMANN DE. Neonatal intracranial ischemia and hemorrhage : diagnosis with US, CT, and MR imaging. *Radiology* 1996, **199** : 253-259

CADY EB, BOESCH C, MARTIN E. Magnetic Resonance Spectroscopy. In : Perinatal asphyxia (Haddad J et Saliba E Eds) Springer-Verlag : 1992, 166-194

CADY EB. Quantitative combined phosphorus and proton PRESS of the brain of newborn human infants. *Magn Reson Med* 1995, **33** : 557-563

FREWEN MI, KISSOON N, KRONICK J et coll. Cerebral blood flow, cross-brain oxygen extraction, and fontanelle pressure after hypoxic-ischemic injury in newborn infants. *J Pediatr* 1991, **118** : 265-271

HELPERN JA, DERESKI MO, KNIGHT RA, ORDIDGE RJ, CHOOP M, QING ZX. Histopathological correlations of Nuclear Magnetic Resonance imaging parameters in experimental cerebral ischemia. *Magn Reson Imaging* 1993, **11** : 241-246

HOELN-BERLAGE M, EIS M, BACK T, YAMASHITA K. Changes of relaxation times (T1,T2) and apparent diffusion coefficient after permanent middle cerebral artery occlusion in the rat : temporal evolution, regional extent and comparison with histology. *Magn Reson Med* 1995, **34** : 824-834

KALUZINSKI K, BERSON M, POURCELOT L, PALKO T. Real-time processing of ultrasonic Doppler signals of fetal activity. *Med Biol Eng Comput* 1994, **32** : 686-688

LEVENE MI, EVANS DH, FORDE A et coll. Value of intracranial pressure monitoring of asphyxiated newborn infants. *Dev Med Child Neurol* 1989, **29** : 311-319

LOREK A, TAKEI Y, CADY EB. Delayed (secondary) cerebral energy failure after acute hypoxia-ischemia in the newborn piglet : continuous 48-hour studies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Pediatr Res* 1994, **36** : 699-706

MARTIN E, BOESCH C, ZUERRER M, KIKINIS R, MOLINARI L, KAELIN P, BOLTSHAUSER E, DUC G. MR Imaging of brain maturation in normal and developmentally handicaped children. *J Comput Tomogr* 1990, **14** : 685-692

MARTIN E, BARKOVICH J. Magnetic Resonance Imaging in perinatal asphyxia. *Arch Dis Child* 1995, **72** : 62-70

MAULIK E Ed. Doppler sonography in Obstetrics and Gynecology. *Springer Verlag Publ* 1994

MIOT E, HOFFSCHIR D, PONCY JL, MASSE R, LE PAPE A, AKOKA S. Magnetic resonance imaging in vivo monitoring of T2 relaxation time : Quantitative assessment of primate brain maturation. *J Med Primatol* 1995, **24** : 87-93

MOORCRAFT J, BOLAS NM, IVES NK. Spatially localized magnetic resonance spectroscopy of the brains of normal and asphyxiated new-borns. *Pediatrics* 1991, **87** : 273-282

POURCELOT L Ed. Dynamique cardiovasculaire foetale et néonatale. *Masson Publ* 1991, 1-202

ROTH Ph, ARBEZ-GINDRE F, PAUCHARD JY, AGNANI G, SCHALL JP, MAILLET R. Doppler énergie. Un outil pour prédire l'absence d'hypoplasie pulmonaire. *Médecine Foetale et Echographie en Gynécologie* 1996, **25** : 34-37

SALIBA E, LAUGIER J. Doppler assessment of the cerebral circulation in pediatric intensive care. *Critical Care Clinics* 1992, **8** : 79-92

SALIBA E, HADDAD J Eds. Perinatal asphyxia. *Springer Verlag Publ*, 1993, 1-267

SCHOUMAN-CLAEYS E, HENRY-FEUGEAS MC, ROSET F, LARROCHE JC, HAS-SINE D, SADIK JC, FRIJA G, GABILAN JC. Periventricular leukomalacia : correlation between MR imaging and autopsy findings during the first 2 months of life. *Radiology* 1993, **189** : 59-64

VAN DER KNAPP MS, VALK J. Magnetic Resonance of Myelin, Myelination and Myelin Disorders (2nd Edition). *Springer Verlag Publ* 1995

# 13

## Corticothérapie anténatale et accélération de la maturation foétale

L'expansion du poumon avec de l'air nécessite à volume égal une pression plus importante que lorsqu'elle est réalisée avec un milieu liquide. C'est avec ce simple résultat expérimental qu'est reconnue pour la première fois l'importance des forces de rétraction liées à la tension de surface dans la mécanique du cycle respiratoire (von Neergaard, 1929). Publiés en allemand pendant les années 30, les travaux du physiologiste von Neergaard sont restés longtemps méconnus. Vingt-cinq ans plus tard, Pattle et Clements identifient un matériel tensioactif dans le poumon appelé surfactant pulmonaire, dont les principales fonctions sont de diminuer la force de rétraction élastique liée à l'interface air-eau, de stabiliser les unités alvéolaires de tailles inégales, et de contribuer à l'équilibre des fluides intrapulmonaires (Pattle, 1955 ; Clements, 1956). De par ces propriétés fondamentales, le surfactant pulmonaire réduit le travail respiratoire, permet la constitution d'une capacité résiduelle fonctionnelle, et participe à l'adéquation de la ventilation et de la perfusion dans le poumon. En 1959, Avery et Mead confirment son importance en montrant que les nouveau-nés prématurés qui manifestent à la naissance un syndrome de détresse respiratoire ont un déficit fonctionnel en surfactant lié à l'imaturité pulmonaire (Avery et Mead, 1959). La caractérisation du principal mécanisme physiopathologique responsable de la survenue d'une maladie des membranes hyalines (MMH) chez le nouveau-né prématuré va ouvrir la voie à une intense activité de recherche fondamentale et clinique, non interrompue à ce jour.

Au milieu des années 80, la composition biochimique et les caractéristiques physicochimiques du surfactant pulmonaire sont très bien établies (tableau 13.1, Van Golde et coll., 1988) : si les phospholipides, notamment la dipalmitoyl-phosphatidylcholine (DPPC), représentent le constituant principal et responsable de ses propriétés tensioactives, le surfactant est aussi composé de protéines spécifiques présentes en faible abondance, mais dont les interactions avec les phospholipides sont fonctionnellement déterminantes (Johansson et coll., 1994). Les protéines spécifiques sont classées en 2 groupes : les protéines SP-B et SP-C sont 2 petites protéines hydrophobes qui

**Tableau 13.1 : Composition du surfactant pulmonaire (van Golde et coll., 1988)**

	Composition (% en masse)
<b>Phospholipides</b>	85
Phosphatidylcholines saturées, dont DPPC	52
Phosphatidylcholines insaturées	18
Phosphatidyléthanolamines	4
Phosphatidylglycérol	8
Phosphatidylinositol	2
Sphingomyéline	1
<b>Lipides neutres et cholestérol</b>	5
<b>Protéines</b>	10
Protéines non spécifiques	7
Glycoprotéines spécifiques (SP-A et SP-D)	2
Protéines hydrophobes (SP-B et SP-C)	1

accélérent l'adsorption des phospholipides à l'interface, stabilisent le film phospholipidique et protègent le matériel tensioactif de l'effet inhibiteur des protéines sériques (Johansson et coll., 1994). La glycoprotéine SP-A est une lectine essentielle à la formation de la myéline tubulaire, forme structurale intermédiaire mais fonctionnellement très active du surfactant. Elle joue aussi un rôle important dans la régulation du métabolisme du surfactant et lui confère une résistance vis à vis des inhibiteurs sériques. Avec une autre glycoprotéine SP-D plus récemment identifiée, elle constitue probablement un élément important de l'immunité non spécifique dans le poumon (Van Golde, 1995).

L'ontogenèse des différents constituants du surfactant (phospholipides et apoprotéines spécifiques) est étroitement dépendante des modifications hormonales qui caractérisent la fin de la gestation. L'accélération physiologique de la maturation pulmonaire dans les dernières semaines de la grossesse, qui s'illustre en particulier par l'accumulation intracellulaire d'inclusions lamellaires (forme de stockage du surfactant dans le pneumocyte II), est un des nombreux exemples des effets de l'accroissement de la production de cortisol par le cortex surrénalien. Ceci s'effectue à une période où le poids de la glande (rapporté au poids de l'organisme) et la fraction du débit sanguin qui l'irrigue sont 10 à 20 fois plus importants que chez l'adulte (Lagercrantz et Slotkin, 1986). Cette action maturative des glucocorticoïdes ne se limite pas à l'épithélium respiratoire : il est connu depuis très longtemps qu'elle s'exerce aussi sur de nombreux autres organes dérivés de l'endoderme, comme le pancréas et l'intestin grêle (Rall et coll., 1977 ; Moog, 1953).

En étudiant l'effet de l'administration de glucocorticoïdes sur le déclenchement du travail de brebis gestantes, et en observant incidemment un taux de survie élevé chez les agneaux prématurés nés de mères traitées, le néo-zélandais Liggins a ouvert la voie aux méthodes pharmacologiques d'accélération de la maturation foetale (Liggins, 1969). Favorisés par la chance pour avoir choisi d'emblée le glucocorticoïde administré à la mère le plus efficace, Liggins et Howie montreront seulement 4 années plus tard, par un premier essai randomisé, que cet effet accélérateur entraîne une diminution importante de la mortalité néonatale et de l'incidence de la MMH (Liggins et Howie, 1972). Les bases expérimentales et les nombreux essais randomisés réalisés par différentes équipes de par le monde s'accordent pour favoriser dès le début des années 1980 un large usage des glucocorticoïdes en cas de menace d'accouchement prématuré (Avery, 1984). Il faut reconnaître là encore la pertinence et la qualité de l'étude princeps de Liggins, puisque l'odds ratio mesurant le bénéfice du traitement, établi en 1976, ne sera que très peu modifié par les méta-analyses cumulatives prenant en compte les études postérieures, seul l'intervalle de confiance s'affinant progressivement.

Cette option thérapeutique simple et économique restera dans la grande majorité des cas peu utilisée, voire totalement ignorée, dans la pratique. La crainte (infondée) d'un possible retentissement sur le développement pulmonaire et cérébral et la crainte (parfois fondée) d'effets secondaires maternels sont à l'origine de ce phénomène. Celui-ci peut par ailleurs être expliqué par l'enthousiasme légitime soulevé par la démonstration du bénéfice spectaculaire sur la mortalité de la thérapeutique substitutive par les surfactants exogènes, bénéfice pouvant faire considérer par certains la corticothérapie comme une thérapeutique préventive caduque. Pourtant, il est d'abord observé une absence d'effet significatif des traitements substitutif ou préventif de la MMH par les surfactants exogènes sur l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire. Une analyse rétrospective des essais « surfactant » stigmatise la très faible prévalence de la corticothérapie dans presque toutes les études mais suggère aussi une action synergique entre ces deux thérapeutiques. Une prise en compte plus systématique des rapports coût/efficacité, et la démonstration d'un bénéfice maturatif dépassant largement le seul appareil respiratoire, sont autant de raisons pour encourager un large recours aux méthodes pharmacologiques d'accélération de la maturation pulmonaire (Ryan et Finner, 1995 ; Jobe et coll., 1993 ; Crowley, 1995).

## Bases expérimentales

Plusieurs observations déjà anciennes suggèrent que les glucocorticoïdes endogènes ont la propriété d'accélérer la maturation pulmonaire en fin de gestation. Chez l'agneau, certains des paramètres biomécaniques témoignant de la maturation pulmonaire et le contenu en DPPC sont mieux corrélés avec



la cortisolémie libre qu'avec l'âge gestationnel (Kitterman et coll., 1981). Chez l'homme, et pour des âges gestationnels inférieurs à 31 semaines d'amé-norrhée, il existe une corrélation inverse entre la nécessité de recourir à l'administration d'un surfactant exogène et la cortisolémie dosée dans les premiers jours de vie (Scott et Watterberg, 1995).

### **Rôle physiologique des glucocorticoïdes dans la maturation pulmonaire**

Cet effet des glucocorticoïdes sur la maturation pulmonaire est bien modulateur et non inducteur : ainsi, un explant pulmonaire de fœtus humain placé dans un milieu de culture défini sans hormones poursuit son programme de différenciation et synthétise les différentes composantes du surfactant dans des temps équivalents voire plus précocement que le même parenchyme *in vivo* (Snyder et coll., 1981). Il a longtemps été soutenu que la maturation pulmonaire est accélérée dans des situations où la production surrénalienne endogène de cortisol est stimulée, comme dans le cas du retard de croissance intra-utérin secondaire à une insuffisance placentaire (White et coll., 1986). Deux études rétrospectives récemment publiées suggèrent cependant qu'à âge gestationnel égal, l'existence d'un retard de croissance intra-utérin est non seulement un facteur de risque de mortalité périnatale, mais augmente également la probabilité de survenue d'une MMH (Tyson et coll., 1995 ; Piper et coll., 1996). D'autres arguments en faveur du rôle maturatif des glucocorticoïdes endogènes est issu des expériences d'inactivation de l'axe hypophyse - surrénale. La décapitation des fœtus de rat est ainsi responsable d'un retard de maturation pulmonaire et s'accompagne d'un accroissement de la masse des poumons, illustration de l'alternative croissance-différenciation (Blackburn et coll., 1972). L'inactivation spécifique de l'axe hypophyse - surrénale par surrénalectomie biochimique (métopirone) s'accompagne d'un retard de maturation pulmonaire chez le rat (Sosenko et coll., 1986). Deux modèles d'inactivation génique par recombinaison homologue dans des cellules ES sont récemment venus confirmer le rôle essentiel des glucocorticoïdes dans la maturation pulmonaire anténatale chez la souris. L'inactivation du gène codant pour la CRH (*corticotropin-releasing hormone*) est en effet responsable d'un retard de maturation pulmonaire létal chez les nouveau-nés homozygotes issus d'une femelle homozygote (Mugila et coll., 1995). Si le régime maternel est supplémenté en glucocorticoïdes pendant la gestation, ce retard est supprimé, l'animal survit et se développe normalement. Très récemment, un modèle murin d'inactivation du récepteur des glucocorticoïdes a été établi (Cole et coll., 1995). Les nouveau-nés homozygotes meurent à la naissance d'insuffisance respiratoire avec des poumons atélectasiques. L'examen histologique du poumon foetal de ces animaux démontre que le retard de maturation s'installe à partir de 15,5 jours de gestation (durée totale de la gestation chez la souris = 21 jours). Cela confirme indirectement le rôle modulateur et non inducteur des corticoïdes pour la différenciation de l'épithélium respiratoire (Cole et coll., 1995).

## Effets des glucocorticoïdes exogènes

De très nombreuses études ont démontré l'effet accélérateur des glucocorticoïdes exogènes sur la maturation pulmonaire globale dans des espèces variées, notamment l'agneau, le lapin, et les primates (Post et coll., 1992 ; Bourbon et Fraston, 1991). Cet effet se mesure en termes de mortalité et de morbidité chez l'animal prématuré et se traduit par une avance de la maturation architecturale et morphologique du parenchyme pulmonaire. Le traitement hormonal améliore les caractéristiques biomécaniques du poumon de l'animal (relation pression/volume) et les propriétés tensioactives du surfactant extrait après lavage (déterminées à l'aide d'un surfactomètre à bulle ou d'une balance de Langmuir). Il favorise l'incorporation de précurseur marqué dans les composants essentiels du surfactant que sont la DPPC et le phosphatidylglycérol (PG). Il entraîne l'augmentation du taux de lécithine dans le liquide amniotique (Farrell et coll., 1983) et surtout de l'activité de nombreuses enzymes, notamment celle de la cytidylphosphocholine transférase (CPCT), enzyme clef du métabolisme phospholipidique (Post, 1987). L'effet positif sur l'activité de cette enzyme est la conséquence d'une augmentation de la quantité de transcrits du gène de la CPCT et d'une élévation de la concentration intracellulaire des acides gras précurseurs, élévation induite par l'activation transcriptionnelle du gène de l'acide gras synthétase (Batenburg et Elfring, 1994 ; Xu et coll., 1990). L'action stimulante des glucocorticoïdes sur la biosynthèse des phospholipides et sur l'activité des principales enzymes n'est observée que dans des explants pulmonaires en culture mais peu ou pas dans des pneumocytes II en culture primaire, sauf si ceux-ci sont cultivés dans un milieu conditionné par des fibroblastes stimulés par les glucocorticoïdes (Post et coll., 1984). L'un des médiateurs de cette interaction fibroblastes-cellules épithéliales est identifié de longue date : il s'agit d'un peptide diffusible, le *fibroblast pneumocyte factor* (FPF), dont la synthèse est stimulée par les glucocorticoïdes (Scott et Das, 1993). Plus récemment, un ADNc inducible par le cortisol et spécifiquement exprimé par le fibroblaste pulmonaire a été cloné : il code pour un membre de la famille TGF( TGF(3), suggérant que plusieurs médiateurs peptidiques fibroblastiques modulent la différenciation épithéliale (Wang et coll., 1995).

L'effet des glucocorticoïdes sur la biosynthèse et l'activation transcriptionnelle des gènes des protéines spécifiques du surfactant n'est pas moins majeur. C'est notamment le cas des protéines hydrophobes SP-B et SP-C. L'administration de dexaméthasone à des rates gestantes augmente la concentration de ces deux protéines et celle de leur ARN messager dans les poumons des fœtus et des nouveau-nés, et ce indépendamment du stade de développement (Schnellhase et Shannon, 1991). L'augmentation de la concentration des transcrits après traitement par dexaméthasone est également observée *ex vivo*, dans des explants de poumon humain (Liley et coll., 1989). En revanche, les glucocorticoïdes ont, selon l'espèce et le stade du développement, un effet variable et complexe sur l'expression du gène de la protéine SP-A. Dans des

explants humains *ex vivo*, les glucocorticoïdes déploient, selon la concentration et la durée du traitement, une action activatrice ou inhibitrice (Liley et coll., 1988). Cette variabilité des effets des glucocorticoïdes sur l'expression du gène de la protéine est en partie la traduction d'une action opposée sur la transcription du gène (activée) et sur la stabilité du transcrit (inhibée) (Iannuzzi et coll., 1993). Un élément de complexité supplémentaire est la présence chez l'homme de deux gènes contigus codant pour 2 isoformes du produit primaire de traduction, gènes pour lesquels la régulation hormonale est différente (Mc Cormick et Mendelson, 1994). La présence d'éléments de réponse au récepteur des glucocorticoïdes dans les promoteurs des protéines spécifiques suggère que, à l'inverse des phospholipides, l'action de l'hormone s'exerce directement sur le pneumocyte II sans intermédiaire d'origine fibroblastique. Il n'y a cependant aucune preuve expérimentale directe à ce jour (transfection, transgénèse) d'une implication de ces éléments de réponse dans l'effet modulateur des glucocorticoïdes sur l'expression des gènes des protéines spécifiques.

D'autres gènes exprimés dans le poumon durant la dernière partie de la gestation et codant pour des protéines potentiellement importantes pour l'adaptation à la vie extra-utérine sont activés par les glucocorticoïdes endogènes ou exogènes : ce sont notamment les gènes codant pour les enzymes antioxydantes (catalase, superoxyde dismutase à cuivre ou à zinc, glutathion peroxydase), pour le récepteur  $\beta$ -adrénergique, et pour la sous-unité  $\alpha$  du canal sodique sensible à l'amiloride (ces deux derniers sont impliqués dans la résorption du liquide pulmonaire à la naissance) (Frank et coll., 1985 ; Champigny et coll., 1994).

### **Pharmacologie des glucocorticoïdes exogènes et passage trans-placentaire**

L'efficacité des différents glucocorticoïdes utilisés pour accélérer la maturation pulmonaire en cas de menace d'accouchement prématuré est dépendante de multiples facteurs : activité relative intrinsèque de chaque molécule, qualité du transfert transplacentaire, résistance à l'inactivation placentaire ou fœtale, concentration intracellulaire et activité de liaison du récepteur. Le mode d'action des glucocorticoïdes dans le poumon fœtal obéit aux règles générales des interactions hormones stéroïdiennes - récepteur cytosolique : le complexe hormone stéroïde - récepteur est transloqué dans le noyau où il reconnaît les éléments de réponse *en cis*, à condition que la conformation chromatinienne soit favorable à leur accessibilité (Beato, 1989). Les courbes dose-réponse pour la dexaméthasone et le cortisol, avec pour réponse l'activation de différentes enzymes de la voie de biosynthèse des phospholipides ont été déterminées sur des explants de poumon fœtal humain. La concentration qui permet d'obtenir la moitié de l'activité maximale de l'acide gras synthétase est de 300 nM pour le cortisol et de 1,5 nM pour la dexaméthasone (Ballard et coll., 1975). La concentration sérique fœtale du pic de dexaméthasone libre après

administration maternelle est de 30 nM, par conséquent largement au plateau de la courbe dose-réponse. Lors de la première étude, Liggins avait astucieusement associé 6 mg d'acétate de  $\beta$ -méthasone (hydrolyse lente permettant une action « retard ») et 6 mg de phosphate de  $\beta$ -méthasone (hydrolyse rapide permettant une action immédiate). Ces 2 formes étaient administrées 2 fois à 24 heures d'intervalle (Liggins et Howie, 1972). Le pic sérique fœtal de bétaméthasone est atteint entre 1 et 2 heures après l'administration, la demi-vie fœtale est de 12 heures, et l'hormone exogène n'est plus dosable chez le fœtus 40 heures après la deuxième injection (Ballard et coll., 1975). Avec ces posologies, les concentrations sériques de l'hormone rapportées en équivalent-cortisol sont voisines de celles du cortisol dosé chez les nouveau-nés soumis au stress post-natal que constitue la détresse respiratoire d'une MMH. Comme la durée d'exposition à l'hormone exogène est semblable à celle du stress que constitue la détresse respiratoire, l'imprégnation globale du fœtus par le stéroïde médicament n'est pas très différente de celle due au stéroïde endogène chez le nouveau-né malade (Ballard et coll., 1975). Ce sont d'ailleurs en partie les conséquences sur la biosynthèse du surfactant de l'importante sécrétion de stéroïdes endogènes observée chez le nouveau-né en détresse qui contribuent à l'amélioration observée après 48 heures de vie, délai d'action voisin de celui de la corticothérapie anténatale.

Les différents stéroïdes comparés dans les essais cliniques ont été la cortisone, l'hydrocortisone, la méthylprednisolone, et les deux dérivés fluorés en position 9, la  $\beta$ -méthasone et la dexaméthasone (Ward, 1993 ; Ward, 1994). Malgré des posologies rapportées en mg équivalent cortisol (250 mg = 1 000 mg équivalent-cortisol) supérieures aux posologies des dérivés fluorés (24 mg = 600 mg équivalent-cortisol), la méthylprednisolone s'est avérée inefficace en terme de diminution de l'incidence de la MMH (Ward, 1994). L'hydrocortisone s'est montrée comparable en efficacité au protocole de Liggins à la dose de 2 000 mg (par définition, 2 000 mg d'hydrocortisone = 2 000 mg d'équivalent-cortisol), mais pas à la dose de 500 mg, doses à peu près équivalentes à celles des dérivés fluorés (Ward, 1994). En revanche, tous les essais utilisant les dérivés fluorés (20 à 28 mg de dexaméthasone ou  $\beta$ -méthasone administrés en 2 à 8 injections sur 48 heures) confirment leur efficacité (Crowley, 1995 ; Ward, 1994). La multiplication par un facteur 2 des posologies de  $\beta$ -méthasone ne se traduit pas par une amélioration du pronostic respiratoire postnatal (Liggins et Howie, 1972). Ces différences d'activité à dose-équivalent égal en faveur des dérivés fluorés traduisent une aptitude plus importante de ces derniers à résister à l'inactivation placentaire par la 11  $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase (Ward, 1993). Un autre avantage des dérivés fluorés est leur très faible activité minéralocorticoïde intrinsèque.

Le passage transplacentaire de certains médicaments peut varier au cours de la gestation, limité au début, plus important dans les derniers mois (Ward, 1993). Cet aspect pharmacocinétique n'a pas été spécifiquement étudié pour

les corticostéroïdes exogènes dans l'intervalle de 24 à 34 semaines d'aménorrhée. L'administration de dérivés fluorés aux posologies recommandées et en cure unique s'accompagne transitoirement d'une diminution des concentrations sériques en corticotrophine (ACTH), déshydro-épiandrostéone (DHA) et hormone de croissance (Ballard et coll., 1980). Cependant, le taux sérique de cortisol après stimulation par l'ACTH 24 heures ou 4 semaines après la naissance est identique au taux observé chez le nouveau-né non soumis au traitement anténatal (Teramo et coll., 1980). Lorsque, malgré la corticothérapie anténatale, le nouveau-né développe une MMH, la cortisolémie dosée durant la période aiguë est non significativement différente de celle des nouveau-nés avec MMH et non traités (Ballard et coll., 1980). Ceci confirme que l'administration d'une cure de glucocorticoïdes avant la naissance n'interfère pas avec l'adaptation surrénalienne à un stress postnatal. Ce point n'a pas fait l'objet d'étude contrôlée en cas de cures multiples, mais la description récente d'un syndrome cushingoïde avec inhibition de l'axe hypophyse-surrénale chez un nouveau-né soumis à 7 cures *in utero* invite à la plus grande prudence (Bradley et coll., 1994).

## Accélération anténatale de la maturation par les glucocorticoïdes

Crowley a démontré par des méta-analyses régulièrement remises à jour l'intérêt de l'administration anténatale de glucocorticoïdes pour la prévention de la MMH (tableau 13.II) (Crowley, 1995).

**Tableau 13.II : Impact de la corticothérapie anténatale en cas de menace d'accouchement prématuré.**

Paramètre évalué	Nombre d'études	Odd ratio	IC (95 %)
Maladie des membranes hyalines	15	0,51	0,41-0,60
Hémorragie intraventriculaire	6	0,38	0,23-0,64
Entérocolite ulcéronécrosante	4	0,35	0,16-0,64
Mortalité postnatale	14	0,60	0,48-0,76
Infection néonatale	9	0,83	0,54-1,26
Infection maternelle	9	1,15	0,84-1,57

## Effets sur la mortalité et la prévention de la maladie des membranes hyalines

Seules ont été prises en compte les études utilisant les dérivés fluorés ou de fortes doses d'hydrocortisone, soit 15 séries regroupant environ 3 000 patients. Lorsque l'intégralité des enfants (foetus et nouveau-nés) est considérée au

moment de l'inclusion dans l'étude, l'incidence de la MMH diminue d'un facteur 2, et passe de 20,2 % à 11,2 %. Si seuls les enfants nés prématurés avant 34 semaines d'aménorrhée et vivants sont considérés, les chiffres sont sensiblement différents mais leur différence reste largement significative : diminution de l'incidence de 30,9 % à 17,3 %. Parce que les critères de gravité d'une MMH sont différents selon les études, il n'est pas possible de démontrer par une méta-analyse que le traitement diminue l'incidence des formes graves de la maladie respiratoire, lorsque celle-ci survient malgré le traitement hormonal. C'est cependant un effet positif du traitement observé dans certaines séries (Crowley, 1995). Le traitement est sans conséquence sur la mortinatalité, mais diminue très significativement la mortalité après la naissance. Contrairement aux premières observations de Liggins, il n'y a pas de différence d'efficacité en fonction du sexe de l'enfant (tableau 13.III).

**Tableau 13.III : Efficacité de la corticothérapie anténatale sur l'incidence de la maladie des membranes hyalines (MMH) : influence de divers paramètres.**

Paramètre évalué	Nombre d'études	Odd ratio	IC (95 %)
Traitement complet (1-7 jours)	13	0,35	0,26-0,46
Traitement < 24 heures	12	0,80	0,56-1,15
Naissance plus de 7 jours après le début du traitement	7	0,63	0,38-1,07
Age gestationnel ≤ 31 semaines	8	0,41	0,27-0,62
Age gestationnel > 34 semaines	8	0,62	0,29-1,30
Sexe masculin	3	0,43	0,29-0,64
Sexe féminin	3	0,36	0,23-0,57
Rupture prolongée et prématurée des membranes	8	0,44	0,32-0,60

L'effet thérapeutique est fortement dépendant de la durée de l'intervalle entre le moment du début de la cure (première injection) et le moment de l'accouchement (tableau 13.III). Lorsque celui-ci est inférieur à 24 heures, il existe une tendance non significative vers la diminution de l'incidence de la MMH. En fait, cet intervalle, artificiellement fixé à 24 heures mais très certainement variable selon chaque enfant, correspond au délai physiologique nécessaire à l'adsorption du produit, au transfert transplacentaire (pic sérique fœtal entre 1 et 2 heures après l'administration maternelle), à la translocation du complexe hormone-récepteur, à l'initiation et à la poursuite de la transcription, à la maturation des transcrits, à leur traduction, à la maturation posttraductionnelle du peptide ou de l'enzyme, et à l'élaboration du produit final (biosynthèse enzymatique des différents phospholipides, organisation supramoléculaire et « routage » dans les différents organelles intracytoplasmiques). Ce délai est plus important pour les synthèses nécessitant un relais fibroblastique. Lorsque l'accouchement a lieu après ce délai de 24 heures et avant 7 jours,

l'efficacité est très significativement augmentée : elle permet une réduction de l'incidence de la MMH de 24 % à 9 %. A quelques heures près, la différence d'efficacité est ainsi considérable, ce qui suggère que l'indication d'une corticothérapie néonatale doit être discutée et décidée le plus tôt possible, chaque fois qu'est présente une menace d'accouchement prématuré avant 34 semaines d'aménorrhée. Lorsque l'accouchement a lieu 7 jours après le début du traitement, il existe une tendance nette mais non significative en faveur d'une réduction de l'incidence de la MMH (odds ratio : 0,63 ; IC 95 % : 0,38 - 1,07). Il est à cette occasion souvent employé le terme « d'échappement » : ce concept n'a aucun fondement expérimental *in vivo*. La non significativité est due au faible nombre d'enfants nés après les 7 premiers jours. Prétendre qu'au-delà d'une semaine après la cure, la corticothérapie n'est plus efficace en terme de diminution de l'incidence de la MMH n'est donc pas statistiquement exacte. Ce manque d'argument statistique en faveur ou non d'une efficacité tardive est très dommageable, puisqu'il conduit de nombreux centres à répéter les cures sans qu'aucune étude prospective n'ait validé cette attitude et évalué les effets secondaires.

L'efficacité de la corticothérapie anténatale dépasse la seule diminution de l'incidence de la MMH. En analysant rétrospectivement les études donnant les informations souhaitées, la gravité de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) semble moindre après corticothérapie anténatale (Ballard et Ballard, 1992). Dans la série de Van Marter, le risque de DBP est accru significativement (OR : 3,0 ; IC 95 % : 1,1-8,2) chez les nouveau-nés non traités (Van Marter et coll., 1990). Il est vrai que, dans le cas de la DBP dont la physiopathologie est multifactorielle, la corticothérapie anténatale n'est qu'un parmi de multiples facteurs pouvant influencer l'évolution respiratoire.

En affirmant que la corticothérapie anténatale est sans efficacité chez les grands prématurés d'âge gestationnel inférieur à 30 semaines, parce que les résultats des premières études stratifiant les nouveau-nés en fonction de leur âge gestationnel sont non significatifs, Robertson a donné un sérieux coup de frein à la généralisation de cette thérapeutique au début des années 1980 (Robertson, 1982). Dans ces études, l'effectif des sous-populations concernées est presque toujours trop faible pour mettre en évidence une différence significative. En revanche, la méta-analyse de Crowley démontre que la corticothérapie anténatale garde une efficacité chez le grand prématuré (tableau 13.III) (Crowley, 1995). Une autre étude multicentrique et rétrospective récente portant sur 432 grands prématurés (âge gestationnel compris entre 26 et 31 semaines) émet le même type de conclusions, en montrant que l'incidence de la MMH est très significativement diminuée (odds ratio : 0,20 ; IC 95 % : 0,1-0,42) dans le groupe traité (10 % des enfants ont bénéficié d'une cure complète) (Maher et coll., 1994). Dans le sous-groupe d'âge gestationnel compris entre 26 et 28 semaines (8 % d'enfants traités), l'incidence de la MMH est diminuée d'environ 30 % (53,9 % versus 86,5 %) et la mortalité est

significativement diminuée dans le groupe traité. Chez le très grand prématuré (âge gestationnel inférieur à 28 SA), une seule étude prospective récente démontre une diminution non significative de l'incidence de la MMH (de 68 à 61 %) dans le groupe traité, et une diminution nette mais non significative de la gravité de la pathologie respiratoire, s'exprimant par des pressions d'insufflation plus faible (Garite et coll., 1992).

Le même bénéfice sur l'incidence de la MMH est mis en évidence par plusieurs études rétrospectives multicentriques avec des cohortes de plusieurs milliers d'enfants pesant entre 500 et 1 500 g (âge gestationnel moyen de 28 semaines) : dans toutes ces études, la corticothérapie diminue significativement la mortalité à 28 jours et l'incidence de la MMH (Wright, 1995 ; Wright et coll, 1995 ; Horbar et coll., 1995). Dans ces mêmes études, l'incidence des baro-traumatismes et celle de la dysplasie bronchopulmonaire à 28 jours sont également significativement diminuées. Chez les nouveau-nés d'âge gestationnel supérieur à 34 semaines, l'incidence de la MMH est très faible (< 3 %) et la différence d'incidence entre les deux groupes, même si elle est en faveur du traitement, n'est pas significative.

### **Corticothérapie anténatale et rupture prématurée des membranes avant terme**

En cas de rupture prématurée des membranes, l'accouchement intervient dans plus de 60 % des cas entre 24 heures et 7 jours après la rupture des membranes, quel que soit le traitement instauré. C'est l'intervalle de temps où l'effet bénéfique de la corticothérapie anténatale est, toute population confondue, maximal. Il est donc pertinent de s'interroger sur le bien-fondé de l'indication d'une corticothérapie anténatale dans cette sous-population dès la survenue de la rupture, d'autant plus que la rupture prématurée des membranes est considérée en soit comme un facteur accélérateur de la maturation. Ceci a récemment été remis en question (Hallak et Bottoms, 1993). La plupart des études entreprises pour répondre spécifiquement à cette question et celles plus générales mais pour lesquelles est individualisé un sous-groupe avec rupture prématurée des membranes n'ont pas mis en évidence de différence significative pour l'incidence de la MMH entre les groupes traité et contrôle (Lacaze-Masmonteil, 1995). Pour beaucoup de ces études, les cohortes sont malheureusement trop faibles pour mettre en évidence une différence significative. Lorsque est pris en compte l'ensemble des études prospectives (c'est-à-dire les études précédemment citées et les études générales pour lesquelles a été individualisé le sous groupe avec rupture prématurée des membranes), les méta-analyses concluent à une différence significative entre les 2 groupes (tableau 13.III) (Crowley, 1995 ; Hudak, 1993).

La possibilité que le risque infectieux déjà important en situation de rupture puisse être accru par la corticothérapie anténatale doit être sérieusement considérée. Altérer la réponse immunitaire, minimiser la sémiologie clinique



et biologique, favoriser les complications infectieuses chez le nouveau-né et la mère sont des risques que l'on peut légitimement craindre. La récente méta-analyse de Crowley, prenant en compte les résultats de 10 études, conclut à l'absence de risque d'infection supplémentaire chez le nouveau-né (Crowley, 1995). En revanche, le risque semble plus réel pour la mère (tableau 13.II). Plusieurs publications prenant spécifiquement en compte cet item, confirment une augmentation faible du risque d'endométrite après corticothérapie (Hallak et Bottoms, 1993). Bien entendu, la corticothérapie ne représente que l'un des facteurs favorisant le risque infectieux dans ces études. En l'absence de toute corticothérapie et antibiothérapie prophylactique, le risque de chorio-amnionite augmente de façon très significative 48 heures après la rupture des membranes (Lacaze-Masmonteil, 1995). De nombreux facteurs non systématiquement analysés dans ces études, et susceptibles de favoriser la chorioamnionite et l'endométrite dans une situation où le facteur infectieux est non seulement une complication mais aussi souvent l'un des facteurs responsables de la rupture, peuvent aussi conduire à un biais important : fréquence des examens gynécologiques et hospitalisation prolongée, durée et modalités de la tocolyse, antibiothérapie prophylactique, voie d'accouchement. La corticothérapie en cas de rupture prématurée des membranes doit rester un choix réfléchi de chaque équipe obstétricopédiatrique, après évaluation précise du risque infectieux. La place de l'amniocentèse dans cette évaluation reste encore discutée (Ville, 1995).

### **Le bénéfice non respiratoire de la corticothérapie anténatale**

Il est démontré pour la prévention des formes graves d'hémorragies intraventriculaires (HIV) et probable pour deux complications de la grande prématurité : la persistance du canal artériel et l'entérocolite ulcéronécrosante (ECUN) (tableau 13.II). Le bénéfice non respiratoire le plus spectaculaire de la corticothérapie anténatale est la diminution de l'incidence des hémorragies intraventriculaires (HIV). Celui-ci est démontré par la méta-analyse de Crowley et par plusieurs études prospectives ou rétrospectives récentes (Maher et coll., 1994 ; Ment et coll., 1995 ; Leviton et coll., 1993 ; Garite et coll., 1992 ; Shankaran et coll., 1995). La réduction pour les formes sévères (stades III et IV) est particulièrement impressionnante dans l'étude de Garite, portant sur les très grands prématurés (4 % seulement d'incidence dans le groupe traité,  $p = 0,01$ ) (Garite et coll., 1992). Ce résultat est à lui seul un argument majeur en faveur de la corticothérapie chez le très grand prématuré (24 - 27 SA). Très récemment, Garland et coll. (1995) ont montré que la diminution de l'incidence des HIV sévères (odds ratio : 0,40 ; IC 95 % : 0,40-0,80) n'était pas liée uniquement à une meilleure adaptation hémodynamique à la naissance et à une moindre gravité de la pathologie respiratoire. Ce résultat suggère que la corticothérapie anténatale a peut-être un effet direct sur la maturation de la paroi des vaisseaux de la matrice germinale. Le bénéfice en terme d'incidence des HIV graves est obtenu même si la cure est simplement partielle (Shankaran et coll., 1995).

L'incidence de l'ECUN est également diminuée, selon la méta-analyse de trois études prenant spécifiquement en compte cette complication (Crowley, 1995). L'étude prospective et multicentrique de Halac confirme cet avantage : l'incidence de l'ECUN est de 7/205 (3,4 %) dans le groupe traité, contre 17/118 (14,4 %) dans le groupe témoin (Halac et coll., 1990). Cette différence est indépendante de la gravité de la pathologie respiratoire initiale. Dans les études retrospectives portant sur les enfants de faible poids de naissance, il existe en revanche une augmentation significative et inexplicquée du risque d'ECUN (Wright et coll., 1995).

Trois études ont spécifiquement étudié l'incidence de la persistance du canal artériel en fonction de la corticothérapie anténatale (Clyman et coll., 1981a ; Eronen et coll., 1993 ; Waffarn et coll., 1983). Cette incidence est trouvée à chaque fois significativement diminuée, notamment par Clyman dans une importante population de 207 prématurés pesant entre 500 et 1500 grammes (34 % versus 18 %,  $p < 0,001$ ) (Clyman et coll., 1981a). Une tendance à la diminution de l'incidence est aussi notée dans la méta-analyse de Crowley. L'imprégnation par les glucocorticoïdes diminuerait la sensibilité des cellules de l'intima et de la media du canal artériel à la prostaglandine E2 (Clyman et coll., 1981b).

Un autre bénéfice de la corticothérapie anténatale, qui pourrait contribuer à diminuer à la fois la mortalité et la morbidité neurologique, est la meilleure adaptation cardiocirculatoire à la vie extra-utérine observée chez le grand prématuré soumis au traitement anténatal. Ceci est démontré expérimentalement : la contractibilité myocardique de l'agneau prématuré et la pression artérielle moyenne sont améliorées en cas d'exposition anténatale aux glucocorticoïdes (Stein et coll., 1993). Il est aussi démontré que les grands prématurés traités ont une meilleure pression artérielle moyenne juste après la naissance (Stein et coll., 1993) et ont un besoin moindre en soutien inotrope ou en expansion volémique (Garland et coll., 1995 ; Moise et coll., 1995).

La corticothérapie anténatale a enfin un retentissement très significatif sur le coût global des soins délivrés aux enfants prématurés. Il est démontré que dans une population d'enfants nés prématurés, elle diminue significativement la durée de l'hospitalisation (Crowley, 1995). Dès 1984, Avery avait suggéré que le traitement de seulement 25 % des 40 000 prématurés qui développent une MMH sur une année aux Etats-Unis économiserait l'équivalent de 40 millions de dollars US (Avery, 1984). Plus récemment, dans une population de prématurés d'âge gestationnel inférieur à 35 semaines, Mugford a évalué à 10 % la réduction du coût par enfant traité et à 14 % celle du coût par survivant (Mugford et coll., 1991). Sur une population de grands prématurés d'âge gestationnel inférieur à 31 semaines, la corticothérapie augmenterait le coût global de 7 % (conséquence directe de la diminution de la mortalité), mais diminuerait le coût par survivant d'environ 9 %. Ce calcul ne prend pas en compte le coût supplémentaire important lié à une survie plus fréquente d'enfants présentant des séquelles neurologiques. Le retentissement de la

corticothérapie anténatale sur l'incidence de la leucomalacie périventriculaire, la première cause d'infirmité motrice cérébrale chez l'ancien grand prématuré, n'a pas été évalué.

### **Corticothérapie anténatale et administration postnatale d'un surfactant exogène**

La biosynthèse du surfactant n'est pas la seule cible pulmonaire de la corticothérapie anténatale. Celle-ci modifie les propriétés biomécaniques du poumon par des voies indépendantes du métabolisme du surfactant (Fiasone et coll., 1987). L'architecture des espaces alvéolaires est modifiée et le volume pulmonaire est augmenté (Rider et coll., 1990 ; Snyder et coll., 1992 ; Lanteri et coll., 1994). La fuite capillaire postnatale dans les espaces alvéolaires est significativement diminuée (Ikegami et coll., 1987). La synthèse fibroblastique des composantes de la matrice extracellulaire (élastine, collagène) est modifiée qualitativement (Snyder et coll., 1992). Chez le lapin prématuré, les propriétés biomécaniques du poumon après administration de cortisol sont améliorées sans changement significatif du pool de surfactant intra-alvéolaire (Ikegami et coll., 1991). La corticothérapie anténatale stimule également l'activité d'enzymes susceptibles de jouer un rôle postnatal important : c'est le cas des enzymes aux activités antioxydantes, et de canaux impliqués dans la résorption du liquide pulmonaire (Frank et coll., 1985 ; Champigny et coll., 1994). Toutes ces données suggèrent que la corticothérapie anténatale améliore le pronostic respiratoire immédiat selon des mécanismes surfactant et non surfactant dépendants. Il est donc logique d'observer expérimentalement une synergie entre la corticothérapie anténatale et l'administration d'un surfactant exogène (Jobe, 1989 ; Chen et coll., 1995).

Les mécanismes biochimiques sous-tendant cette synergie sont a priori nombreux : diminution de la fuite capillaire trans-épithéliale susceptible de limiter l'inactivation secondaire du surfactant exogène, effet maturatif sur les enzymes du métabolisme phospholipidique modifiant le *turn over* et la réutilisation du surfactant administré, combinaison apoprotéines endogènes - phospholipides exogènes (Jobe et coll., 1993 ; Holm, 1993). Tout récemment, le groupe de Jobe a montré qu'une partie du pool fonctionnel du surfactant intraalvéolaire peut être enzymatiquement converti en une forme inactive (Ueda et coll., 1994). Cette conversion implique une sérine protéase appelée convertase, dont l'activité semble plus importante chez le prématuré que chez l'adulte (Ueda et coll., 1994). La corticothérapie anténatale diminue chez l'agneau prématuré le pool de surfactant non fonctionnel en diminuant l'activité de conversion (Ueda et coll., 1995).

La synergie corticothérapie anténatale-surfactants exogènes apparaît évidente lors de l'analyse rétrospective des essais contrôlés avec les surfactants exogènes artificiels ou naturels (Jobe et coll., 1993 ; Gunkel et coll., 1995 ; White et coll., 1995). Le bénéfice de la corticothérapie sur la mortalité à

28 jours, la mortalité d'origine respiratoire et l'incidence des HIV est clairement présent dans les populations traitées par surfactant naturel ou exogène. Dans l'une des plus récentes études prospectives évaluant le bénéfice de la corticothérapie à l'ère du surfactant exogène, les besoins en surfactant, la durée de ventilation et d'oxygénothérapie, l'incidence des HIV sont moindres dans le groupe soumis au traitement anténatal (Kari et coll., 1994).

### Effets secondaires de la corticothérapie anténatale

Chez le singe, un traitement par la  $\beta$ -méthasone durant la gestation diminue le nombre d'alvéoles par unité de volume et la surface des échanges gazeux, et altère la distribution des composantes du tissu conjonctif (Beck et coll., 1981). Chez le rat nouveau-né, la dexaméthasone perturbe la septalisation alvéolaire et la transformation des pneumocytes de type II en type I (Massaro et coll., 1985). Ces altérations morphologiques s'accompagnent d'une réduction importante et durable du contenu en ADN du poumon (Sahebji et Domino, 1989). La croissance cérébrale peut aussi être compromise par une réduction irréversible de la population neuronale (Johnson et coll., 1981). Dans toutes ces études expérimentales, les doses cumulées sont largement supérieures à celles administrées par voie transplacentaire dans les différents protocoles cliniques. A court terme, l'incidence des infections néonatales et maternelles n'est globalement pas augmentée dans la population traitée, qu'il y ait ou non rupture prématurée des membranes. Cependant, dans les populations de faible poids de naissance, les études rétrospectives sont en faveur d'une plus grande fréquence des infections néonatales dans le groupe traité (Wright et coll., 1995). Certaines des études évaluant l'efficacité de la corticothérapie en cas de rupture prématurée des membranes soulignent également une augmentation du risque infectieux chez la mère (Hallak et Bottoms, 1993). A distance, les études de suivi des cohortes traitées, pour certaines jusqu'à 12 ans, concluent dans leur globalité à l'absence de retentissement délétère à long terme sur la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien, les fonctions respiratoires, la fréquence des infections, le développement intellectuel et les performances scolaires (Crowley, 1995 ; Ward, 1993). Dans les études de suivi de la cohorte néo-zélandaise de Liggins et de la *Collaborative Study*, comportant hélas une fraction importante d'enfants perdus de vue (12 à 36 %), l'incidence des anomalies neurologiques à long terme est même légèrement plus faible dans le groupe traité (OR : 0,61 ; IC (95 % : 0,34-1,08). Depuis le premier essai de Liggins dans les années 1970, aucun effet secondaire qui puisse être spécifiquement lié à l'administration anténatale de glucocorticoïdes n'a été rapporté. Il convient de rappeler que l'inocuité de la corticothérapie à court et à long terme n'est démontrée que chez les enfants soumis à une cure unique. Il est légitime de s'interroger sur le retentissement de multiples cures sur l'axe hypothypophysaire - surrénale et sur la croissance anté- et post-natale.

## Interactions glucocorticoïdes - hormones thyroïdiennes

L'effet des hormones thyroïdiennes sur la maturation pulmonaire est expérimentalement bien établi. Les poumons de fœtus de lapin soumis à un traitement par la thyroxine (T4) ont une meilleure aération, un nombre plus important d'inclusions lamellaires et une maturation morphologique accélérée (Post et Smith, 1992 ; Bourbon et Fraslon, 1991). *Ex vivo*, dans des explants pulmonaires, l'effet des hormones thyroïdiennes seules sur la biosynthèse des phospholipides est modérée, mais l'effet d'un traitement par les glucocorticoïdes est multiplié en présence de T4 (Post et Smith, 1992 ; Bourbon et Fraslon, 1991). Malheureusement, la très faible perméabilité du placenta des primates ne permet pas d'envisager de traiter le fœtus avec une administration maternelle, et oblige à recourir à une amniocentèse pour administrer la thyroxine dans le liquide amniotique ou à l'administration de *thyrotropin-releasing hormone* (TRH) à la mère. La première modalité thérapeutique a de rares adeptes. L'injection hebdomadaire de 400 µg de T4 dans le liquide amniotique à partir de 27 semaines d'aménorrhée s'accompagne d'une augmentation du rapport L/S et d'une diminution de l'incidence de la MMH chez les enfants pesant plus de 1 000 grammes (Romaguera et coll., 1990 ; Romaguera et coll., 1993). L'obligation de réaliser une amniocentèse (qui permet cependant d'évaluer l'efficacité sur la synthèse phospholipidique), le petit nombre d'enfants traités pour lesquels est rapportée une diminution de l'incidence de la MMH et l'incertitude de l'inocuité d'un tel traitement à court et à long terme ne permettent pas d'envisager pour l'instant un large usage de cette alternative thérapeutique. Durant la vie fœtale, le TRH est un tripeptide synthétisé par le foie, le pancréas et l'hypothalamus (De Zegher et coll., 1992). Sa sécrétion hypothalamique stimule la production par l'antéhypophyse fœtale de thyrotropine (TSH) et de prolactine (De Zegher et coll., 1992). Chez l'homme, à l'inverse des hormones thyroïdiennes et de la TSH, le TRH passe la barrière placentaire : l'administration de TRH pendant la gestation entraîne un pic de TSH fœtal entre 30 et 90 minutes et un pic de T3 fœtale environ 2 à 4 heures après le bolus de TRH (Moya et coll., 1991). Elle s'accompagne également d'une augmentation de la concentration sérique fœtale en prolactine (Moya et coll., 1991). L'administration pendant le travail de 400 µg ou de 600 µg de TRH avant l'accouchement donne lieu au même pic de TSH et de T3 dans le sang prélevé au cordon de nouveau-nés à terme. Ballard a montré que l'administration pendant le travail de 1 à 4 bolus (400 µg de T4) à des mères soumises également à un traitement par  $\beta$ -méthasone et en menace d'accouchement prématuré conduit à une augmentation significative des concentrations sériques du nouveau-né en T3, T4, TSH et prolactine, et ce quel que soit le terme compris entre 26 et 34 semaines (Ballard et coll., 1992a). La dose de 400 µg par bolus ou une administration courte en intraveineuse pour deux ou six administrations étalées sur 24 à 48 heures constituent le schéma thérapeutique classique, sauf pour le groupe australien qui utilise 200 µg par bolus pour un total de 4 bolus (*Actobat Study Group*, 1995).

L'action synergique TRH (administrée à la femelle gestante) - glucocorticoïdes sur la maturation pulmonaire est démontrée par plusieurs études expérimentales. Cette synergie se traduit notamment par une accélération de la maturation morphologique, par un accroissement des performances mécaniques pulmonaires et par une augmentation de la concentration en phospholipides du produit de lavage de poumons d'agneaux prématurés soumis au double traitement (Campos et coll., 1992 ; Tabor et coll., 1990 ; Ikegami et coll., 1991 ; Moraga et coll., 1994). La synergie hormonale assure également une meilleure adaptation cardiocirculatoire de l'animal prématuré après la naissance, potentialise l'effet des catécholamines sur la résorption du liquide pulmonaire et améliore l'effet postnatal de l'administration d'un surfactant exogène (Barker et coll., 1990 ; Stein et coll., 1994 ; Ikegami et coll., 1987a). Cette action bénéfique du TRH n'est pas toujours observée dans certaines circonstances expérimentales : par exemple, l'aptitude des rats nouveau-nés à survivre en milieu hyperoxique est diminuée lorsqu'ils sont soumis à un traitement anténatal par le TRH (Rodriguez-Pierce et coll., 1992).

Plusieurs essais randomisés contrôlés sont maintenant publiés (*Actobat Study Group*, 1995 ; Morales et coll., 1989 ; Ceriani Cernandes et coll., 1992 ; Ballard et coll., 1992b ; Knight et coll., 1994). Tous comparent l'effet de la  $\beta$ -méthasone seule à celui de l'association  $\beta$ -méthasone -TRH. Les résultats de quatre des cinq essais de la méta-analyse (Morales et coll., 1989 ; Ceriani Cernandes et coll., 1992 ; Ballard et coll., 1992b ; Knight et coll., 1994) concluent à une diminution dans le groupe TRH-glucocorticoïdes de l'incidence de la maladie des membranes hyalines (MMH) (odds ratio : 0,70 ; IC 95 % : 0,55-0,89), et de celle de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) (odds ratio : 0,55 ; IC 95 % : 0,39-0,78). C'est surtout sur l'incidence des formes graves de MMH que l'action semble la plus bénéfique (odds ratio : 0,50 ; IC 95 % : 0,34-0,72). En revanche, tout récemment, l'étude australienne *Actobat*, incluant 1 234 patientes, conclut à l'absence de différence significative entre les deux groupes en termes d'incidence de la MMH, de besoins en surfactant exogène, de durée de ventilation et d'oxygénation (*Actobat Study Group*, 1995). Il existe même une tendance à l'augmentation de l'incidence de la MMH dans le groupe soumis à la bithérapie (odds ratio : 1,17 ; IC 95 % : 1,00-1,36), tendance qui disparaît dans le sous-groupe des enfants nés 10 jours après l'administration de TRH. Les effets maternels (flush, nausées, vomissements, élévation de la pression artérielle) sont fréquents, et ce malgré des bolus de TRH de 200  $\mu$ g. L'absence d'efficacité de la bithérapie dans cette étude n'est pas expliquée par la posologie moindre de TRH : cette dernière dose stimule aussi efficacement l'axe foetal hypophysothyroïde (Crowther et coll., 1995). Dans l'attente des résultats d'études complémentaires, il apparaît donc déraisonnable d'avoir recours hors étude contrôlée à l'association thérapeutique  $\beta$ -méthasone -TRH.

**En conclusion**, chez le nouveau-né prématuré avant 34 semaines de gestation, le bénéfice de l'administration anténatale d'une cure de  $\beta$ -méthasone (Célestène chronodose<sup>®</sup> : injection intramusculaire de 2 ampoules = 12 mg, répétée 1 fois après 24 heures) ou d'une cure de dexaméthasone (Soludécadron<sup>®</sup> : 6 mg en intramusculaire toutes les 12 heures, 4 fois) est parfaitement établi. Lorsque la naissance a lieu entre 24 heures et 7 jours après le début du traitement (c'est-à-dire après la première injection), la mortalité et l'incidence de la MMH et des HIV sont très significativement diminuées. La survenue d'une MMH malgré le traitement ne doit pas être considérée comme un échec : la détresse respiratoire est moins grave et l'efficacité de différentes méthodes de ventilation et des surfactants exogènes est renforcée par l'imprégnation hormonale anténatale.

Le large recours à la corticothérapie anténatale est sûrement l'un des facteurs qui contribue au succès, dans le traitement de la MMH du grand prématuré, de modes de ventilation peu barotraumatiques comme la pression positive continue nasale (PPC nasale) ou l'association surfactant exogène naturel modifié - PPC nasale (Verder et coll., 1994 ; Jacobsen et coll., 1993). Le délai d'environ 24 heures après la première injection, nécessaire pour que l'hormone exerce ses effets biologiques, justifie de débiter la cure le plus rapidement possible. Même si la probabilité que l'accouchement ait lieu avant la fin de ce délai est forte, le traitement doit être néanmoins commencé, car un effet bénéfique sur l'incidence de la MMH et celle des HIV est malgré tout démontré. Si une détresse respiratoire se manifeste après la naissance, la possibilité de finir le traitement peut d'ailleurs être discutée (Sanders et coll., 1994).

L'analyse rétrospective de l'étude multicentrique OSIRIS conduite en 1989 et 1990 et ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité d'un surfactant artificiel montre qu'en moyenne seulement 15 % des enfants sont soumis au traitement hormonal anténatal avec des variations selon les centres de 0 % à plus de 50 % (Osiris Collaborative Group, 1992). L'incidence actuelle est difficile à évaluer mais il est certainement possible de l'améliorer par une meilleure coordination obstétricopédiatrique et une diffusion la plus large possible de l'information. Si l'efficacité de la corticothérapie anténatale sur l'incidence de la MMH en cas de rupture prématurée des membranes est plus controversée, elle reste justifiée pour ses autres effets maturatifs et protecteurs, notamment pour la prévention des HIV graves.

Le risque infectieux doit être évalué au mieux, en ayant pour certains éventuellement recours à l'amniocentèse, car l'incidence des complications infectieuses maternelles est peut-être augmentée dans cette situation particulière (Ville, 1995). Les circonstances où le recours à la corticothérapie anténatale peut donner lieu à des complications sont très rares : elles sont alors toujours en rapport avec une pathologie maternelle (diabète grave et de contrôle difficile, infection mal contrôlée, traitement prolongé par les  $\beta$ -mimétiques, œdème pulmonaire). Il n'y a pas de contre-indication d'ordre pédiatrique à la corticothérapie anténatale. L'administration de dexaméthasone ou de

$\beta$ -méthasone peut entraîner des altérations transitoires du rythme cardiaque fœtal : réduction de la variabilité avec la  $\beta$ -méthasone, augmentation avec la dexaméthasone (Derks et coll., 1995). Cet effet des hormones doit être reconnu pour éviter une extraction précipitée et attribuée à tort à une souffrance fœtale. Certains arguments plaident pour le recours plutôt à la  $\beta$ -méthasone qu'à la dexaméthasone :

- la rémanence de la composante retard du célestène chronodose<sup>®</sup> (acétate) si l'accouchement a lieu dans les 12 heures suivant la première injection (l'enfant reçoit alors la moitié effective de la cure en cas de  $\beta$ -méthasone, mais seulement un quart en cas de dexaméthasone) ;
- les résultats en terme de mortalité des méta-analyses distinguant dexaméthasone et  $\beta$ -méthasone : la différence est significative pour la  $\beta$ -méthasone (odds ratio : 0,52 ; IC 95 % : 0,39 - 0,70), mais non significative pour la dexaméthasone (odds ratio : 0,89 ; IC 95 % : 0,60 - 1,32). L'absence de différence pour la dexaméthasone n'est pas expliquée par un effet moindre sur l'incidence de la maladie des membranes hyalines car, pour les deux drogues, la réduction de l'incidence de la MMH est très significative ;
- la présence de sulfite dans la préparation à base de dexaméthasone pour laquelle une imputabilité dans la survenue d'accident allergique chez l'adulte a été suggérée ;
- le confort maternel (deux injections au lieu de quatre injections).

Le bénéfice des cures itératives hebdomadaires, proposées par certains en situation à risque comme les grossesses multiples, n'est pas démontré (Pons et coll., 1994). L'évaluation de la maturation pulmonaire fœtale après amniocentèse pour décider de la poursuite des cures pourrait être envisagée, mais un test de maturation négatif dans le liquide amniotique n'exclut pas une maturité pulmonaire satisfaisante et l'amélioration de l'adaptation respiratoire postnatale n'est pas uniquement dépendante du surfactant (Lacaze-Masmonteil et Lepercq, 1995). Les conséquences sur le développement fœtal et sur l'axe hypophyse-surrénale de ces cures multiples n'ont pas été évaluées. En l'absence d'étude prospective et de suivi de cohortes, le recours à des cures systématiques ou itératives, proposées par de nombreuses équipes, n'est pas recommandé par la récente conférence de consensus du NIH (National Institute of Health, 1995). Il faut savoir mettre en balance le risque potentiel et non connu de cures multiples et les avantages escomptés. Par exemple, est-il nécessaire chez une patiente parvenue au terme de 31 SA et ayant déjà reçu trois cures de poursuivre les cures systématiques si, au delà de cet âge gestationnel, le risque de MMH en l'absence de tout traitement préventif est inférieur à 20 % et celui de complications graves d'une MMH bien prise en charge (décès, dysplasie bronco-pulmonaire) quasiment nul ? En pratique, deux stratégies sont envisageables : administration systématique entre 7 et 10 jours après la première cure d'une deuxième cure et possibilité d'une ou au maximum deux cures supplémentaires (soit 4 au total) si l'âge gestationnel au moment de la première cure est inférieur à 28 SA ; administration d'une première cure et indication de deuxième cure, au delà de 7 à 10 jours après la



première cure, uniquement en cas de modifications obstétricales laissant suspecter une nouvelle récurrence de menace d'accouchement prématuré (qu'elle soit spontanée ou décidée par le corps médical).

## BIBLIOGRAPHIE

Actobat Study Group. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone for prevention of neonatal respiratory disease. *Lancet* 1995, **345** : 877-882

AVERY M, MEAD J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Child* 1959, **97** : 517-523

AVERY ME. The argument for prenatal administration of dexamethasone to prevent respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1984, **104** : 240

BALLARD PL, GRANBERG JP, BALLARD RA. Glucocorticoid levels in maternal and cord serum after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1975, **56** : 1548-1554

BALLARD PL, LIGGINS GC, KAPLAN SL, GRUMBACH MM. Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1980, **14** : 122-127

BALLARD PL, BALLARD RA, CREASY RK et coll. Plasma thyroid hormones and prolactin in premature infants and their mothers after prenatal treatment with TRH. *Pediatr Res* 1992a, **32** : 673-678

BALLARD RA, BALLARD PL, CREASY RK et coll. Respiratory disease in very-low-birthweight infants after prenatal thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid. *Lancet* 1992b, **339** : 510-515

BALLARD RA, BALLARD PL. Prevention of neonatal respiratory distress syndrome by pharmacological methods. In : Pulmonary Surfactant, from molecular biology to clinical practice. Robertson B, Van Golde LMG, Batenburg JJ eds, Elsevier, Amsterdam, 1992, 539-560

BARKER PM, MARKIEWICZ M, PARKER KA et coll. Synergistic action of T3 and hydrocortisone on epinephrine-induced reabsorption of fetal lung liquid. *Pediatr Res* 1990, **27** : 588-591

BATENBURG JJ, ELFRING RH. Regulation of fatty acid and phosphatidylcholine synthesis in fetal rat type II cells by glucocorticoid at a pretranslational level. In : Lung surfactant : basic research in the pathogenesis of lung disorders. Müller B, Von Wichert Peds, karger, Basel, 1994, 62-68

BEATO M. Gene regulation by steroid hormones. *Cell* 1989, **56** : 335-344

BECK JC, MITZNER W, JOHNSON JWC et coll. Betamethasone and the Rhesus fetus : effect on lung morphometry and connective tissue. *Pediatr Res* 1981, **15** : 235-240

BLACKBURN WR, TRAVERS H, POTTER M. The role of the pituitary-adrenal-thyroid axes in lung differentiation. I. Studies of the cytology and physical properties of anencephalic fetal rat lung. *Lab Invest* 1972, **26** : 306-318

BOURBON JR, FRASLON C. Developmental aspects of the alveolar epithelium and the pulmonary surfactant system. In : Pulmonary surfactant : biochemical, functional, regulatory, and clinical concepts. Bourbon JR ed, CRC Press, Boca Raton, 1991, 257-324

BRADLEY BS, KUMAR SP, METHA PN, EZHUTHACHAN SG. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet Gynecol* 1994, **83** : 869-872

CAMPOS GA, GUERRA FA, BRÜMMER E et coll. Synergistic effect of cortisol and TRH on lung maturation in the fetal sheep entails connective tissue maturation. *Biol Res* 1992, **25** : 95-100

CERIANI CERNADES J, FUSTIHARA C, ALTHABE F, ALTHABE O. Controlled trial of prenatal betamethasone plus TRH for prevention of respiratory distress syndrome in preterm infant. *Pediatr Res* 1992, **32** : 738-742

CHAMPIGNY G, VOILLEY E, LINGUEGLIA E et coll. Regulation of expression of the lung amiloride-sensitive Na<sup>+</sup> channel by steroid hormones. *Embo J* 1994, **13** : 2177-2181

CHEN CM, IKEGAMI M, UETA T et coll. Exogenous surfactant function in very preterm lambs with and without fetal corticosteroid treatment. *J Appl Physiol* 1995, **78** : 955-960

CLEMENTS JA. Dependence of pressure - volume characteristics of lungs on intrinsic surface active material. *Am J Physiol* 1956, **187** : 592

CLYMAN RI, BALLARD PL, SNIDERMAN S et coll. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981a, **98** : 123-126

CLYMAN RI, MAURAY F, ROMAN C et coll. Glucocorticoids alter the sensitivity of the lamb ductus arteriosus to prostaglandin E2. *J Pediatr* 1981b, **98** : 126-128

COLE TJ, BLENDY JA, MONAGHAN AP et coll. Targeted disruption of the glucocorticoid receptor gene blocks adrenergic chromaffin cell development and severely retards lung maturation. *Genes Dev* 1995, **9** : 1608-1621

CROWLEY P. Antenatal corticosteroid therapy : A meta-analysis of the randomized trials, 1972 - 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 322-335

CROWTHER C, HASLAM R, HILLER J et coll. Thyrotropin-releasing hormone : Does two hundred micrograms provide effective stimulation to the preterm fetal pituitary gland compared with four hundred micrograms ? *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 719-723

DE ZEGHER F, SPITZ B, DEVLIEGER H. Prenatal treatment with thyrotropin releasing hormone to prevent neonatal respiratory distress. *Arch Dis Child* 1992, **67** : 450-454

DERKS JB, MULDER EJH, VISSER GHA. The effects of maternal betamethasone administration on the fetus. *Br J Obstet Gynaecol* 1995, **102** : 40-46

ERONEN M, KARI A, PESONEN E, HALLMAN M. The effect of antenatal dexamethasone administration on the fetal and neonatal ductus arteriosus : a randomized double blind study. *Am J Dis Child* 1993, **147** : 187-192

FARRELL PM, ENGLE MJ, ZACHMAN RD et coll. Amniotic fluid phospholipids after maternal administration of dexamethasone. *Am J Obstet Gynecol* 1983, **145** : 484-490

FIASONE J, JACOBS HC, MOYA FR et coll. Betamethasone increases pulmonary compliance in part by surfactant independent mechanisms in preterm rabbits. *Pediatr Res* 1987, **22** : 730-735

FIELD D, DAVIS C, ELBOURNE D, GRANT A, JOHNSON A, MACRAE D. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 1996, **348** : 75-82

FRANK L, LEWIS PL, SOSENKO IRS. Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. *Pediatrics* 1985, **75** : 569-574

GARITE TJ, RUMNEY P, BRIGGS GG et coll. A randomized, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol* 1992, **166** : 646-651

GARLAND JS, BUCK R, LEVITON A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J Pediatr* 1995, **126** : 272-279

GOULD C, PARRY G, OGSTON S, CABORN D et coll. Trends and variations in use of antenatal corticosteroids to prevent neonatal respiratory distress syndrome recommendations for national and international comparative audit. *Br J Obstet Gynecol* 1996, **103** : 534-540

GUNKEL JH, MITCHELL BR. Observational evidence for the efficacy of antenatal steroids from randomized studies of surfactant replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 281-285

HALAC E, HALAC J, BEQUE EF et coll. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy to prevent neonatal necrotizing enterocolitis : a controlled trial. *J Pediatr* 1990, **117** : 132-138

HALLAK M, BOTTOMS SF. Accelerated pulmonary maturation from preterm premature rupture of membranes : a myth. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **169** : 1045-1049

HOLM BA. Surfactant replacement therapy : new levels of understanding. *Am Rev Respir Dis* 1993, **148** : 834-836

HORBAR JD, for the Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network. Antenatal corticosteroid treatment and neonatal outcomes for infants 501 to 1 500 gm in the Vermont-Oxford Trials Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 275-281

HUDAK ML. The use of antenatal steroid therapy for anticipated preterm delivery. In : Textbook of prematurity. Witter Fr, Keith LG, eds. Little, Brown, 1993, 185-202

IANNUZZI DM, ERTSEY R, BALLARD PL. Biphasic glucocorticoid regulation of pulmonary surfactant protein-A : characterization of the inhibitory process. *Am J Respir* 1993, **264** : L236-244

IKEGAMI M, BERRY D, ELKADY T et coll. Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lung of ventilated premature rabbits. *J Clin Invest* 1987a, **79** : 1371-1378

IKEGAMI M, JOBE AH, PETTENAZO A et coll. Effects of maternal treatment with corticosteroids, T3, TRH and their combinations on lung function of ventilated preterm rabbits with and without surfactant treatments. *Am Rev Respir Dis* 1987b, **136** : 892-898

IKEGAMI M, POLK D, TABOR B et coll. Corticosteroid and thyrotropin-releasing hormone effects on preterm sheep lung function. *J Appl Physiol* 1991, **70** : 2268-2278

JACOBSEN T, GRONVALL J, PETERSEN S, ANDERSEN GE. « Minitouch » treatment of very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr* 1993, **82** : 934-938

JOBE JA. Lung maturational agents and surfactant treatments : are they complementary in preterm infants ? *J Perinatol* 1989, **9** : 14-18

JOBE AH, MITCHELL BR, GUNKEL JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1993, **168** : 508-513

JOHANSSON J, CURSTEDT T, ROBERTSON B. The proteins of the surfactant system. *Eur Respir J* 1994, **7** : 372-391

JOHNSON JW, MITZNER W, BECK JC et coll. Long term effects of betamethasone on fetal development. *Am J Obstet Gynecol* 1981, **141** : 1053-1064

KARI MA, HALLMAN M, ERONEN M et coll. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant : a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994, **93** : 730-736

KITTERMAN JA, LIGGINS GC, CAMPOS GA et coll. Prepartum maturation of the lung in fetal sheep ; relation to cortisol. *J Appl Physiol* 1981, **51** : 384-390

KNIGHT DB, LIGGINS GC, WEALTHALL SR. A randomized, controlled trial of antepartum TRH and betamethasone in the prevention of respiratory disease in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **171** : 11-16

LACAZE-MASMONTEIL T, LEPERCQ J. Place des glucocorticoïdes, de la TRH et des surfactants exogènes dans la prise en charge de la prématurité. *In* : Mise à jour en Gynécologie et Obstétrique. Tournaire M ed, Vigot, Paris, 1995, 37-66

LACAZE-MASMONTEIL T. Rupture prématurée des membranes avant terme et accélération de la maturation pulmonaire. *In* : JPOP 1995 : Rupture prématurée des membranes entre 26 et 37 SA. Dehan M, Frydman R eds, Douin, Paris, 1995, 90-96

LAGERCRANTZ H, SLOTKIN TA. The "stress" of being born. *Sci Am* 1986, 254 : 100-112

LANTERI CJ, WILLET KE, KANO S et coll. Time course of changes in lung mechanics following fetal steroid treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150 : 759-765

LEVITON A, KUBAN KC, PAGANO M et coll. Antenatal cortico-steroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight babies. *Pediatrics* 1993, 91 : 1083-1088

LIGGINS GC. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J Endocrinol* 1969, 45 : 515-523

LIGGINS GC, HOWIE RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972, 50 : 515-525

LILEY HG, WHITE RT, BENSON BJ, BALLARD PL. Glucocorticoids both stimulate and inhibit production of pulmonary surfactant protein A in fetal human lung. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988, 85 : 9090-9100

LILEY HG, WHITE RT, WARR RG et coll. Regulation of messenger RNAs for the hydrophobic surfactant proteins in human lung. *J Clin Invest* 1989, 83 : 1191-1197

MAHER JE, CLIVER SP, GOLDENBERG RL et coll. The effect of corticosteroid therapy in the very premature infant. *Am J Obstet Gynecol* 1994, 170 : 869-873

MASSARO D, TEICH N, MAXWELL S et coll. Postnatal development of alveoli : regulation and evidence for a critical period in rats. *J Clin Invest* 1985, 76 : 1297-1305

MC CORMICK SM, MENDELSON CR. Human SP-A1 and SP-A2 genes are differentially regulated during development and by cAMP and glucocorticoids. *Am J Physiol* 1994, 266 : L367-L374

MENT LR, OH W, EHRENKRANZ RA et coll. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995, 172 : 795-800

MOISE AA, WEARDEN ME, KOZINETZ CA et coll. Antenatal steroids are associated with less need for blood pressure support in extremely premature infants. *Pediatrics* 1995, 95 : 845-850

MOOG F. The influence of the pituitary-adrenal system on the differentiation of phosphatase in the duodenum of the suckling mouse. *J Exp Zool* 1953, **124** : 329-346

MORAGA FA, RIQUELME RA, LOPEZ AA et coll. Maternal administration of glucocorticoid and TRH enhances fetal lung maturation in undisturbed pre-term lambs. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **171** : 729-734

MORALES WJ, O'BRIEN WF, ANGEL JF et coll. Fetal lung maturation : the combined use of corticosteroids and TRH. *Obstet Gynecol* 1989, **73** : 111-116

MOYA F, MENA P, FORADORI A et coll. Effet of maternal administration of thyrotropin releasing hormone on the preterm fetal pituitary-thyroid axis. *J Pediatr* 1991, **119** : 966-971

MUGFORD M, PIERCY J, CHALMERS I. Cost implications of different approaches to the prevention of respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1991, **66** : 757-764

MUGILA L, JACOBSON L, DIKES P, MAJZOUB JA. Corticotropin-releasing hormone deficiency reveals major fetal but not adult glucocorticoid need. *Nature* 1995, **373** : 427-432

NIH Consensus Development Panel on the effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *JAMA* 1995, **273** : 413-418

OSIRIS collaborative group. Early versus delayed neonatal administration of a synthetic surfactant - the judgment of Osiris. *Lancet* 1992, **340** : 1363-1369

PATTLE RE. Properties, function and origin of the alveolar lining layer. *Nature* 1955, **175** : 1125-1126

PIPER JM, XENAKIS EMJ, MC FARLAND M, ELLIOTT BD, BERKUS MD, LANGER O. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants ? *Obstet Gynecol* 1996, **87** : 169-74

PONS JC, FOURNET P, MAGNY JF, FRYDMAN R. Prise en charge obstétricale des grossesses triples. In : *J Pediatr O P* 1994 : Les grossesses multiples. Dehan M, Frydman R eds, Douin, Paris, 1994, 14-30

POST M, TORDAY JS, SMITH BT. Alveolar type II cells isolated from fetal rat lung organotypic cultures synthesize and secrete surfactant-associated phospholipids and respond to fibroblast-pneumonocyte factor. *Exp Lung Res* 1984, **7** : 53-65

POST M. Maternal administration of dexamethasone stimulates cholinephosphate cytidyl transferase activity in fetal type II cells. *Biochem J* 1987, **241** : 291-296

POST M, SMITH BT. Hormonal control of surfactant metabolism. In : *Pulmonary Surfactant from molecular biology to clinical practice*. Robertson B, Van Golde LMG, Batenburg JJ eds, Elsevier, Amsterdam, 1992, 379-424

- RALL L, PICTET R, GITHENS S, RUTTER WJ. Glucocorticoids modulate the *in vitro* development of the embryonic rat pancreas. *J Cell Biol* 1977, **75** : 398-409
- REBELLO CM, IKEGAMI M, POLK DH, JOBE AH. Postnatal lung responses and surfactant function after or maternal corticosteroid treatment. *J Appl Physiol* 1996, **80** : 1574-1680
- RIDER ED, JOBE AH, IKEGAMI M et coll. Antenatal betamethasone dose effects in preterm rabbits studied at 27 days gestation. *J Appl Physiol* 1990, **68** : 1134-1141
- ROBERTSON NRC. Advances in respiratory distress syndrome. *Br Med J* 1982, **284** : 917-918
- RODRIGUEZ-PIERCE M, SOSENKO I, FRANK L. Prenatal thyroid releasing hormone and thyroid releasing hormone plus dexamethasone lessen the survival of newborn rats during prolonged high O<sub>2</sub> exposure. *Pediatr Res* 1992, **32** : 407-411
- ROMAGUERA J, ZORRILLA C, DE LA VEGA A et coll. Responsiveness of L/S ratio of the amniotic fluid to intra-amniotic administration of thyroxine. *Am J Obstet Gynecol Scand* 1990, **69** : 119-122
- ROMAGUERA J, RAMIREZ M, ADAMSONS K. Intra-amniotic thyroxine to accelerate fetal maturation. *Sem Perinatol* 1993, **17** : 260-266
- RYAN CA, FINER NN. Antenatal corticosteroid therapy to prevent respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1995, **126** : 317-319
- SAHEBJAMI H, DOMINO M. Effects of postnatal dexamethasone treatment on development of alveoli in adult rats. *Exp Lung Res* 1989, **15** : 961-969
- SANDERS RJ, COX C, PHELPS DL, SINKIN RA. Two doses of early intravenous dexamethasone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in babies with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res* 1994, **36** : 122-128
- SHELLHASE DE, SHANNON JM. Effects of maternal dexamethasone on expression of SP-A, SP-B, and SP-C in the fetal rat. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991, **4** : 304-312
- SCHROD L, HORNEMAN F, VONSTOCKHAUSEN HB. Chemiluminescence activity of phagocytes from tracheal aspirates of premature infants after surfactant therapy. *Acta Paediatr* 1996, **85** : 719-723
- SCOTT JE, DAS RM. Production of fibroblast-pneumocyte like factor by fetal rabbit lung fibroblasts : isolation and effects of it and related factors on fetal type II cells *in vitro*. *Life Sci* 1993, **53** : 765-774
- SCOTT SM, WATTERBERG KL. Effect of gestational age, postnatal age, and illness on plasma cortisol concentrations in premature infants. *Pediatr Res* 1995, **37** : 112-116
- SHANKARAN S, BAUER CR, BAIN R et coll. Relationship between antenatal steroid administration and grades III and IV intracranial hemorrhage in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 305-312

- SNYDER JM, JOHNSTON JM, MENDELSON CR. Differentiation of type II cells of human fetal lung *in vitro*. *Cell Tissue Res* 1981, **220** : 17-25
- SNYDER JM, RODGERS HF, O'BRIEN JA et coll. Glucocorticoids effects on rabbit fetal lung maturation *in vivo* : an ultrastructural morphometric study. *Anat Rec* 1992, **232** : 133-140
- SOSENKO IRS, LEWIS PL, FRANK L. Metyrapone delays surfactant and antioxidant enzyme maturation in developing rat lung. *Pediatr Res* 1986, **20** : 672-675
- STEIN HM, OYAMA K, MARTINEZ A et coll. Effects of corticosteroids in preterm sheep on adaptation and sympathoadrenal mechanisms at birth. *Am J Physiol* 1993, **264** : E763-E769
- STEIN HM, MARTINEZ A, BLOUNT L, OYAMA K, PADBURY JF. The effects of corticosteroids and TRH on newborn adaptation and sympathoadrenal mechanisms in preterm sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1994, **171** : 17-24
- SUSKE G, OESTREICH K, VARNHOLT V, LASCH P, KACHEL W. Influence of early postnatal dexamethasone therapy on ventilator dependency in surfactant-substituted preterm infants. *Acta Paediatrica* 1996, **85** : 713-718
- TABOR BL, IKEGAMI M, JOBE AH et coll. Dose response of TRH on pulmonary maturation in corticosteroid-treated preterm rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 1990, **163** : 669-676
- TERAMO K, HALLMAN M, RAIVIO KO. Maternal glucocorticoid in unplanned premature labor. Controlled study on the effects of betamethasone phosphate on the phospholipids of the gastric aspirate and on the adrenal cortical function of the newborn infant. *Pediatr Res* 1980, **14** : 326-329
- TYSON JE, KENNEDY K, BROYLES S, ROSENFELD CR. The small for gestational age infant : accelerated or delayed pulmonary maturation ? Increased or decreased survival ? *Pediatrics* 1995, **95** : 534-538
- UEDA T, IKEGAMI M, JOBE A. Developmental changes of sheep surfactant : *in vivo* function and *in vitro* subtype conversion. *J Appl Physiol* 1994, **76** : 2701-2706
- UEDA T, IKEGAMI M, POLK D, MIZUNO K, JOBE A. Effects of fetal corticosteroid treatments on postnatal surfactant function in preterm lambs. *J Appl Physiol* 1995, **79** : 846-851
- VAN GOLDE LMG, BATTENBURG JJ, ROBERTSON B. The pulmonary surfactant system : biochemical aspects and functional significance. *Physiol Rev* 1988, **68** : 374-455
- VAN GOLDE LMG. Potential role of surfactant proteins A and D in innate lung defense against pathogens. *Biol Neonate* 1995, **67** : 2-17
- VAN MARGER LJ, LEVITON A, KUBAN KCK et coll. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1990, **86** : 331-336



VERDER H, ROBERTSON B, GREISEN G et coll. Surfactant therapy and nasal continuous positive pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1994, **331** : 1051-1055

VILLE Y. Diagnostic de la rupture et diagnostic précoce de l'infection. In : *J Pediatr O P* 1995 : Rupture prématurée des membranes entre 26 et 37 SA. Dehan M, Frydman R eds, Douin, Paris, 1995 : 78-84

VON NEERGAARD K. Neue Auffassungen über einen Grundbegriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft der Lunge, abhängig von der Oberflächenspannung in den Alveolen. *Z Gesamt Exp Med* 1929, **66** : 373-394

WAFFARN F, SIASSI B, CABAL LA, SCHMIDT PL. Effect of antenatal glucocorticoids on clinical closure of the ductus arteriosus. *Am J Dis Child* 1983, **137** : 336-338

WANG J, KULISZEWSKI M, YEE W et coll. Cloning and expression of glucocorticoid-induced genes in fetal rat lung fibroblasts; transforming growth factor  $\beta$ 3. *J Biol Chem* 1995, **270** : 2722-2728

WARD RM. Drug therapy of the fetus. *J Clin Pharmacol* 1993, **33** : 780-789

WARD RM. Pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. In : *Pediatrics in Perinatology : fetal drug therapy*, vol **21**, WB Saunders, Philadelphia, 1994, 523-542

WHITE E, SHY KK, BENEDETTI TJ. Chronic fetal stress and the risk of infant respiratory distress syndrome. *Obstet Gynecol* 1986, **67** : 57-62

WHITE A, MARCUCCI G, ANDREWS E. Antenatal steroids and neonatal outcomes in controlled clinical trials of surfactant replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 286-290

WRIGHT LL, for the NICHD Neonatal Research Network. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants : the NICHD Neonatal Research Network. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 269-74

WRIGHT LL, HORBAR JD, GUNKEL H et coll. Evidence from multicenter networks on the current use and effectiveness of antenatal corticosteroids in low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1995, **173** : 263-269

XU ZX, SMART DA, WEINHOLD PA, FELDMAN DA. Glucocorticoid induction of fatty acid synthetase mediates the stimulatory effect of the hormone on choline-phosphate cytidylyltransferase activity in fetal rat lung. *Biochem Biophys Acta* 1990, **1044** : 70-76

---

# Synthèse

En France, en 1995, d'après les données de l'enquête nationale périnatale, environ 9 000 enfants sont nés grands prématurés (avant 33 semaines), dont 6 500 à 7 000 nés vivants. Ces enfants représentaient 1,2 % des naissances totales et 0,9 % des naissances vivantes. Les 2 500 grands prématurés morts-nés représentent la moitié des enfants morts-nés. Parmi ces enfants grands prématurés, 15 % étaient issus de grossesses multiples, 45 % étaient des naissances décidées pour raison médicale liée à une pathologie fœtale ou plus rarement maternelle, et 40 % étaient des naissances prématurées spontanées.

La grande prématurité occasionne environ 30 % des séquelles motrices observées dans la petite enfance. La venue au monde de ces grands prématurés atteints de séquelles graves entraîne des bouleversements considérables tant pour les familles que pour la société. Le taux de survie des enfants considérés comme à la limite de la viabilité et la prévalence des handicaps neurologiques et intellectuels dus à la grande prématurité sont fortement influencés par les attitudes éthiques des équipes médicales et par l'arbre décisionnel adopté dans la chaîne de soins. Ces attitudes et décisions font l'objet de variations importantes entre pays développés, entre régions d'un même pays et même entre réseaux de soins au sein d'une même région. Tous ces éléments justifient de considérer la grande prématurité comme un problème de santé publique, d'en déterminer les causes accessibles à une prévention et d'optimiser l'accès aux soins, en particulier par le transfert, avant l'accouchement, des femmes à risque d'accouchement très prématuré dans des unités mère-enfant hautement spécialisées.

## **La prématurité se définit par une durée de gestation et non par un poids de naissance**

Est prématurée toute naissance qui survient avant 37 semaines accomplies d'aménorrhée. Au sein de cette prématurité globale, il est habituel de distinguer une prématurité moyenne (33 à 36 semaines d'aménorrhée + 6 jours), une grande prématurité (28 à 32 semaines + 6 jours) et une très grande prématurité (inférieure à 28 semaines). Cette classification repose approximativement sur des étapes de maturation fonctionnelle des différents organes. Avant 28 semaines d'aménorrhée (et surtout avant 25-26 semaines), l'immaturation est extrême, l'homéostasie générale de l'organisme est difficile à maintenir, le pronostic vital est constamment engagé et l'avenir neurologique

incertain. Entre 28 et 32 semaines, les taux de survie sont voisins de 80 %, mais 10 à 20 % des survivants sont menacés de séquelles liées à une sensibilité particulière de certaines régions cérébrales à des phénomènes neuro-toxiques qui font actuellement l'objet d'études physiopathologiques et préventives. Enfin, au-delà de 32 semaines, le pronostic vital et cérébral est généralement bon, sous réserve d'une prise en charge médicale adaptée, témoignant ainsi d'une réelle capacité d'adaptation du prématuré à l'environnement extra-utérin.

Si l'âge gestationnel est l'élément principal du pronostic, le poids de naissance, reflet de la croissance in utero, en est un élément indépendant et supplémentaire. A âge gestationnel égal, un retard de croissance intra-utérin augmente les risques de mortalité, de morbidité et de séquelles, en raison de l'anoxie chronique, de la malnutrition cérébrale et des causes mêmes qui ont provoqué le retard de croissance intra-utérin. Vingt à 30 % des grands prématurés souffrent également d'un retard de croissance intra-utérin. L'étiologie de ce problème de croissance est dans la très grande majorité des cas liée à une pathologie vasculaire placentaire (dans le cadre des toxémies gravidiques), qui a provoqué une extraction très prématurée, décidée pour éviter l'anoxie cérébrale ou la mort fœtale in utero.

## **L'incidence de la grande prématurité a augmenté au cours de la dernière décennie**

Il existe peu de données permettant de connaître l'évolution du taux de grande prématurité au cours des années. Pour la France, la comparaison des résultats d'enquêtes menées en 1988-89 et 1995 montre une tendance à l'augmentation de la grande prématurité. Les enfants grands prématurés représentaient 0,7 % des naissances vivantes en 1988-1989 et 0,9 % en 1995. Trois phénomènes peuvent expliquer une telle tendance : l'amélioration de la déclaration et de l'enregistrement des naissances très précoces, la modification des pratiques obstétricales avec une augmentation du recours aux extractions précoces et l'augmentation de la fréquence de certains facteurs de risque de prématurité.

La législation française sur la déclaration des naissances à l'état civil a été modifiée en 1993, pour se rapprocher des recommandations internationales. En effet, l'Organisation Mondiale de la Santé et les organisations professionnelles internationales et nationales recommandent l'enregistrement de toutes les naissances, vivantes ou non, à partir de 22 semaines de grossesse. Depuis la modification de la loi en 1993, tous les enfants nés vivants et viables (à partir de 22 semaines de grossesse) doivent être déclarés comme tels à l'Etat Civil, même s'ils décèdent très tôt après la naissance. Le certificat de décès néonatal, qui va être mis en place en 1997, permettra de mieux approcher les causes de décès liées à la grande prématurité. Cependant, les enfants mort-nés

continuent à n'être enregistrés qu'à partir de 28 semaines de gestation. C'est ainsi qu'à l'heure actuelle, les statistiques de l'Etat Civil sous-estiment de 33 % la mortinatalité et de 24 % la mortalité périnatale. Il n'est pas établi de certificat de cause de décès pour ces enfants mort-nés, et ni la durée de gestation, ni le poids de naissance des enfants ne sont enregistrés. Dans ces conditions, il paraît impossible de disposer en France d'une surveillance épidémiologique de routine de la grande prématurité et des décès qui y sont liés.

La diffusion de nouveaux moyens de dépistage de la souffrance foetale pendant la grossesse, associée au développement de nouvelles thérapeutiques pour la prise en charge des nouveau-nés très prématurés a conduit à des extractions de plus en plus précoces des enfants soit pour pathologie foetale, soit pour pathologie maternelle. En 1995, la moitié des enfants nés avant 33 semaines de gestation sont nés par césarienne avant travail (ou plus rarement après déclenchement).

L'augmentation au cours des années de certains facteurs de risque de prématurité, notamment des grossesses multiples, peut également contribuer en partie à l'augmentation de la grande prématurité. En effet, le risque de grande prématurité est considérablement augmenté en cas de grossesse multiple : en 1995, 7 % des jumeaux et 25 % des triplés sont nés avant 33 semaines. Au cours des vingt dernières années, l'incidence des grossesses multiples, gémellaires et surtout triples, a augmenté en raison de l'élévation de l'âge des femmes à la maternité et du développement des traitements de la stérilité.

## **Devenir des grands prématurés : les chances de survie sans handicap ont augmenté, mais le risque de handicap aussi**

Il est difficile d'avoir une vue globale sur le devenir des grands prématurés. Les études concernent essentiellement les enfants de très petit poids, ce qui correspond à une population différente de celle des grands prématurés, et ces études sont toujours un peu décalées par rapport aux modifications rapides des pratiques obstétricales et néonatales. Les travaux publiés sont difficiles à comparer et à interpréter en ce qui concerne les taux de survie et de séquelles, puisque ces taux peuvent être calculés soit sur l'ensemble des naissances (y compris les enfants mort-nés), soit sur les naissances vivantes, soit sur les enfants survivants à la sortie des centres de soins. De même, la définition des séquelles varie selon les études. Enfin, la majorité des travaux provient de l'étranger et porte sur des centres de réanimation néonatale et non sur des populations à base géographique. Les résultats dépendent donc des caractéristiques du recrutement de ces centres, selon la sélection faite en amont par les maternités, des pratiques plus ou moins intensives de réanimation et des éventuelles politiques d'arrêt de soins de ces centres.

D'après les données internationales, le risque de mortalité des grands prématurés et des enfants de très petit poids a diminué au cours des années. Par contre, la proportion d'enfants survivants présentant des séquelles graves paraît stable ou en augmentation, selon les études. Ainsi, on observe à la fois une augmentation du nombre d'enfants survivants sans séquelles et une augmentation du nombre d'enfants survivants atteints de séquelles graves, en particulier d'infirmité motrice cérébrale (IMC). Les données du registre des handicaps de la région de Göteborg en Suède et du registre national du Danemark montrent que la prévalence de la paralysie cérébrale pour mille naissances vivantes est remontée, dans ces régions d'Europe, au niveau qu'elle atteignait il y a une quarantaine d'années (0,24 %). La prévalence de la paralysie cérébrale dépend du nombre de semaines de gestation : plus ce nombre de semaines de gestation est petit, plus la prévalence est grande, variant de 8 % chez les enfants nés avant 28 semaines à 0,14 % chez les enfants nés à terme.

En France, deux études réalisées en 1985 et en 1990-92 indiquent les taux de survie avec et sans handicap d'enfants nés vivants entre 25 et 32 semaines.

	Taux de survie à 2 ans (%) <sup>1</sup>	
	Paris/petite couronne (1985)	Franche-Comté (1990-92)
Global <sup>2</sup>	74	84
Sans handicap majeur	64	71
Avec handicap majeur	10	11

<sup>1</sup> : calculé sur l'ensemble des naissances vivantes ; <sup>2</sup> : y compris les enfants survivants à 2 ans et pour lesquels la présence ou non d'une pathologie majeure n'est pas connue.

L'amélioration de la survie sans handicap semble concerner principalement les enfants de moins de 28 semaines, mais les effectifs observés sont très faibles.

Des études américaines récentes sur des naissances de 23 à 25 semaines (naissances au cours des années 80, données provenant de services de réanimation) montrent des taux de survie de 15 à 25 % à 23 semaines, de 40 à 60 % à 24 semaines et de 55 à 80 % à 25 semaines. Les pourcentages de handicaps chez les survivants vont de 50 à 70 % à 23 semaines, de 40 à 60 % à 24 semaines et de 20 à 40 % à 25 semaines (ces deux derniers chiffres provenant de deux études seulement).

La mortalité et les séquelles graves des enfants grands prématurés varient fortement selon le lieu de naissance. L'étude faite en Région Parisienne en 1985 comme l'étude plus récente en Seine-Saint-Denis montrent que les naissances dans une maternité sans service de réanimation néonatale et les transferts néonataux sont associés à une augmentation importante du risque de

mortalité et de séquelles. Ces résultats appuient la recommandation visant à ce que les naissances intervenant à moins de 33 semaines aient lieu dans des centres spécialisés, après transfert maternel.

Par le nombre d'enfants qu'elle concerne chaque année et par la gravité de ses conséquences, il apparaît indispensable que la grande prématurité bénéficie d'une surveillance épidémiologique régulière prenant en compte l'évolution rapide des pratiques médicales.

## L'évolution des traitements de la stérilité est en partie responsable de l'augmentation de la grande prématurité

Un des facteurs importants de grande prématurité est constitué par les grossesses gémellaires et triples, qui entraînent un risque 10 et 50 fois plus élevé que les grossesses uniques. Parmi les grands prématurés qui naissent annuellement en France (environ 9 000), 1 450 environ proviennent de grossesses gémellaires et 240 de grossesses triples ou plus. La stimulation de l'ovulation est responsable respectivement de 460 (32 %) et de 180 (75 %) de ces prématurés. Au total, c'est donc un peu plus de 15 % des grands prématurés qui proviennent de grossesses multiples, dont presque 40 % (640) par l'intermédiaire des stimulations de l'ovulation.

La fécondation *in vitro* est responsable de plus d'un tiers des 640 naissances de grands prématurés liés à la stimulation de l'ovulation. Dans un protocole de fécondation *in vitro*, le nombre d'embryons transférés conditionne le risque de grossesse multiple.

Embryons transférés	Risque de grossesse multiple (%)	
	Triple	Gémellaire
1	0,0	1,5
2	1,6	20,1
3	7,9	24,9
4	11,7	28,4
5	14,5	29,8

Ces taux de grossesses multiples diminuent nettement après l'âge de 37 ans et deviennent pratiquement nuls à partir de l'âge de 42 ans.

En ce qui concerne les stimulations hors FIV, leur nombre est mal connu et simplement estimé à partir de la vente des inducteurs, qui s'élève annuellement à 2,4 millions d'ampoules d'HMG (*human menopausal gonadotrophin*)

et/ou FSH (*follicle-stimulating hormone*). Ces stimulations concernent probablement 30 000 à 50 000 femmes par an. Un instrument d'évaluation pourrait donner des informations sur leur fréquence et leurs résultats. S'il paraît difficile de prévoir une procédure d'accréditation pour les gynécologues et généralistes qui les prescrivent, il pourrait être envisagé que tous les prescripteurs fournissent un rapport annuel sur leur pratique et sur les résultats, comme cela est prévu pour l'assistance médicale à la procréation.

Il n'existe pas aujourd'hui de guide de bonnes pratiques cliniques qui pourrait permettre de rappeler les indications et le suivi correct de ces traitements (produits, doses, surveillance de l'hyperstimulation, suppression momentanée des rapports sexuels...). Actuellement, aucun contrôle n'est exercé a posteriori, ni sur les indications, ni sur les résultats de ces stimulations. En divisant par quatre le nombre de grossesses triples engendrées par la stimulation de l'ovulation hors fécondation in vitro et en réduisant de 30 % celui des grossesses gémellaires, il devrait être possible de diminuer de moitié le nombre de grands prématurés liés à cette technique.

## Les infections jouent un rôle majeur dans le déclenchement prématuré de l'accouchement

L'accouchement prématuré et la rupture prématurée des membranes qui le précède souvent peuvent avoir comme cause unique ou partielle un syndrome infectieux à point de départ urinaire ou génital. La littérature internationale sur ce sujet est abondante et de nombreux groupes de travail se sont constitués à travers le monde pour tenter de trouver des moyens simples susceptibles de réduire le nombre des accouchements prématurés d'origine infectieuse.

La bactériurie asymptomatique, présente dans 5 % des grossesses, double le risque d'accouchement prématuré. Un ensemble d'études portant sur plus de 6 000 femmes montre une incidence de prématurité de 9 % chez les femmes avec bactériurie contre 5 % chez les femmes sans bactériurie. Certaines études estiment qu'une antibiothérapie administrée aux femmes présentant une bactériurie asymptomatique permettrait de diminuer d'un tiers le taux d'accouchement prématuré.

Une infection vaginale bactérienne, retrouvée chez 10 à 15 % des femmes enceintes, peut être à l'origine d'un accouchement prématuré, avec ou sans rupture préalable des membranes. La pénétration par le col des micro-organismes d'origine vaginale (*Mycoplasme*, *Streptococcus agalactiae*, *Gardnerella vaginalis*, *Bactéroïdes*...) est fortement suspectée chez ces femmes. En effet, il existe une grande concordance entre les germes retrouvés dans le liquide amniotique et ceux retrouvés dans le vagin.

Les cultures microbiologiques de liquide amniotique pratiquées chez les femmes présentant une menace d'accouchement prématuré sont positives dans

15 % des cas où les membranes sont intactes et dans 35 % des cas lorsqu'intervient une rupture des membranes. Une chorio-amnionite est présente chez 50 % des femmes avec rupture des membranes. En effet, la disparition de la couche trophoblastique et l'amincissement des membranes intervenant avec l'augmentation de l'âge gestationnel sont accélérés en cas de chorio-amnionite. Les membranes ne constituent pas une barrière étanche, puisque les polynucléaires et différents germes tels qu'*Escherichia coli* et les streptocoques du groupe B la traversent. Elles peuvent de plus être endommagées par les protéases produites par les germes présents dans le vagin et le col.

L'infection paraît ainsi être une des causes de la rupture des membranes. L'existence d'une bactériémie foetale entraîne un accouchement spontané dans les cinq jours, et ce contexte infectieux est par ailleurs pathogène pour le nouveau-né. Le mécanisme provoquant un accouchement prématuré est maintenant mieux connu : l'infection intra-utérine stimule soit directement, soit par l'intermédiaire de la réponse immunitaire (cytokines), la synthèse des prostaglandines qui dans ce cas sont à l'origine du déclenchement du travail.

Les cultures de liquide amniotique ou l'analyse du sang foetal sont actuellement les deux meilleures techniques de diagnostic de l'infection intra-utérine. Des tests rapides comme la coloration de Gram sur le liquide amniotique et la numération leucocytaire sur le sang foetal peuvent être mis en œuvre. Ces tests nécessitent cependant un prélèvement invasif qui doit conduire à comparer le risque de ces prélèvements avec celui d'un traitement antibiotique systématique.

S'il n'y a pour l'instant aucun argument pour donner systématiquement des antibiotiques à une femme qui a une menace d'accouchement prématuré à membranes intactes (sauf indication d'infection), l'expérience collective internationale préconise l'antibiothérapie systématique en cas de rupture prématurée des membranes. L'antibiothérapie présente un effet direct sur l'infection et entraîne une prolongation de quelques jours de la grossesse, pouvant permettre la mise en place d'une corticothérapie bénéfique au prématuré. L'expérience montre que le danger potentiel de l'utilisation des antibiotiques chez les femmes présentant une rupture prématurée des membranes est lié à l'existence de germes résistants, même s'il n'est pas certain que l'utilisation des antibiotiques en soit responsable. Les avis sont souvent divergents sur les posologies à administrer.

## **D'autres facteurs de risque ont un impact variable sur la grande prématurité**

La connaissance des facteurs de risque spécifiques de la grande prématurité est limitée par le très faible nombre d'études portant sur ce problème. On peut cependant raisonnablement considérer que la plupart des facteurs de risque de la prématurité moyenne ont un impact certain sur la grande prématurité.



Le nombre de facteurs identifiés comme jouant un rôle sur la durée de gestation est plus réduit que celui des facteurs affectant la croissance intra-utérine et le poids de naissance. En particulier, l'usage du tabac joue peu sur la durée de gestation et la consommation de boissons alcooliques et de caféine n'a pas d'effet établi sur la prématurité. Il ne semble pas non plus que la prévention de la grande prématurité puisse s'appuyer sur des facteurs nutritionnels. Les études étiologiques disponibles ne font pas apparaître de lien entre la prématurité et des indicateurs globaux de nutrition (poids maternel ou prise de poids pendant la grossesse) ou des marqueurs de carences éventuelles en vitamines ou en minéraux. Par ailleurs, des essais randomisés de supplémentation calorique ou en fer, folates ou zinc n'ont pas montré leur efficacité. Des études récentes, dont les résultats doivent être confirmés, semblent toutefois montrer des effets bénéfiques de la consommation de poisson ou d'huiles de poisson.

Un certain nombre de facteurs augmentent le risque de prématurité, y compris de grande prématurité : un âge jeune ou élevé, le fait de vivre seule, la primiparité après 35 ans ou une parité élevée, des antécédents de mort périnatale, de petit poids ou de prématurité, en particulier en cas de naissance d'un grand prématuré ou de plusieurs prématurés au cours des grossesses antérieures. L'existence d'au moins trois fausses-couches spontanées ou de trois interruptions volontaires de grossesse dans les antécédents constitue également un risque de grande prématurité. Les femmes ayant subi une conisation et celles porteuses de malformations utérines présentent un risque accru de prématurité. Si ces facteurs ne relèvent pas directement de la prévention, ils permettent d'identifier les femmes à suivre particulièrement pendant la grossesse.

La prématurité est plus fréquente chez les femmes ayant un faible niveau d'études. Les femmes n'ayant pas d'activité professionnelle ont globalement plus de prématurés que les femmes actives. Toutefois, un certain nombre de professions et de conditions de travail exposent les femmes à un risque accru d'accouchement prématuré : ce sont les ouvrières, les personnels de service, les employées de commerce et le personnel hospitalier. En règle générale, le travail debout, le port de charges lourdes ou un travail physique intense augmentent ce risque. Pendant la grossesse, les arrêts de travail et les aménagements des postes de travail prévus par voie réglementaire ou conventionnelle ont diminué l'impact de ces facteurs de risque. Ce sont surtout les femmes exerçant une profession qualifiée et celles travaillant dans le secteur public ou les grandes entreprises qui ont bénéficié de l'augmentation des congés et des aménagements du travail, beaucoup plus que les femmes ayant une profession peu qualifiée, pourtant les plus exposées.

Il semble que les événements de vie perçus comme stressants pendant la grossesse, de même que les facteurs de stress chroniques, ou l'existence de symptômes dépressifs soient des facteurs de risque de prématurité. Des études

laissent également penser que certaines caractéristiques psychologiques des femmes, qui peuvent se révéler pendant la grossesse, seraient associées à une augmentation du risque de prématurité.

En France, la très grande majorité des femmes enceintes bénéficie d'une surveillance prénatale régulière et précoce. Cependant, le petit nombre de femmes peu ou pas suivies présente un risque particulièrement élevé de grande prématurité comme de prématurité moyenne. Cette augmentation du risque concerne surtout les femmes, françaises ou étrangères, ayant une couverture sociale et pour lesquelles les obstacles à la surveillance sont plus de nature psychologique et culturelle qu'économique. Par ailleurs, l'absence de couverture sociale est associée à un risque élevé de prématurité, que les femmes concernées aient pu ou non avoir accès à un suivi minimal.

A l'heure actuelle, les interventions du type « visites à domicile » n'ont pas fait preuve d'efficacité dans la réduction de la prématurité, même si elles offrent d'autres avantages. Ceci est vrai pour les visites à visée de support social pour des femmes considérées à risque d'après leurs antécédents ou certains critères sociaux, comme pour les visites à visée de soins en cas de complications de la grossesse. Des études récentes laissent penser que des interventions de ce type pourraient être efficaces pour des groupes à très haut risque sur le plan social et psychologique.

## **L'échographie vaginale est un moyen fiable pour diagnostiquer une menace d'accouchement prématuré**

L'évaluation du risque d'accouchement (très) prématuré reste très difficile, particulièrement parmi les primigestes, qui n'ont pas d'antécédents. Plus de 50 % des femmes qui accouchent prématurément n'ont pas de facteurs de risques apparents.

Les touchers vaginaux réguliers représentent en France le moyen de détection le plus utilisé pour évaluer l'ouverture et le ramollissement du col, alors que ce type d'examen ne présente pas une bonne valeur prédictive. Il s'agit d'un examen subjectif, l'évaluation de la dilatation de l'orifice interne (prédicteur important du risque d'accouchement prématuré) étant le plus souvent impossible. Par ailleurs, le toucher vaginal pourrait augmenter le risque infectieux lorsqu'il est pratiqué par pénétration intracervicale : des travaux ont montré que des touchers vaginaux répétés pourraient être associés à un plus grand risque de rupture prématurée des membranes.

L'échographie abdominale ne permet pas d'évaluer les risques d'accouchement prématuré, les conditions mêmes de l'examen rendant difficile le diagnostic de béance cervicale.

Depuis le début des années 90, l'échographie endovaginale du col utérin s'est révélée être un examen fiable dans le diagnostic de béance du col et l'évaluation du risque d'accouchement prématuré. Il s'agit d'une méthode non invasive pour évaluer l'état du col. Elle permet de dépister des dilatations de l'orifice interne du col alors même que l'orifice externe n'est pas encore modifié et peut également déceler précocement un raccourcissement du col, permettant ainsi une prise en charge plus précoce des béances cervico-isthmiques. La mesure échographique de la longueur du col pourrait donc aider à sélectionner les patientes qui nécessitent une tocolyse, d'autant qu'une longueur inférieure à 30 mm est fortement corrélée à un échec du traitement et à la probabilité d'un accouchement rapproché. L'importance du raccourcissement peut aider à évaluer l'intervalle de temps jusqu'à l'accouchement.

Il existe par ailleurs un consensus pour considérer la protrusion des membranes amniotiques dans le col comme très péjorative. Sa valeur prédictive positive étant très élevée, elle a été proposée pour mieux adapter les indications de cerclage dans les nombreux cas où, en l'absence d'antécédents anamnestiques, le contexte demeure incertain.

Pour améliorer le pronostic de la prématurité, les efforts doivent d'abord être orientés vers une meilleure identification des femmes à haut risque d'accouchement prématuré. C'est dans cette stratégie que pourrait s'inscrire l'échographie endovaginale du col utérin dont la sensibilité et la spécificité sont élevées. Cependant, en l'absence de traitements à l'efficacité clairement démontrée, l'utilisation de l'échographie endovaginale à des fins de dépistage en population à bas risque ne peut pas apporter de bénéfice. Au contraire, en cas de menace d'accouchement prématuré, on peut espérer que l'échographie endovaginale, en sélectionnant mieux les patientes à risque, motivera la recherche d'une thérapeutique tout en épargnant les dépenses importantes occasionnées par les hospitalisations inutiles de femmes à menaces d'accouchement prématuré peu sévères, dont le col est long et l'orifice interne fermé.

## **L'imagerie et les techniques Doppler ultrasonore permettent l'exploration du fœtus in utero**

L'échographie et l'examen Doppler ultrasonore sont les techniques de base pour la visualisation d'organes et l'étude de la circulation chez le fœtus et le nouveau-né. Elles sont complétées par la résonance magnétique nucléaire et la spectroscopie infra-rouge pour certaines applications. Les techniques basées sur les rayons X et la médecine nucléaire sont beaucoup plus rarement utilisées en raison de leur caractère ionisant.

Si les examens ultrasonores tiennent une place croissante dans le cadre de la prévention de la prématurité, en permettant de confirmer une menace d'accouchement prématuré par l'échographie endovaginale, ils permettent également de diagnostiquer les grossesses multiples, de mettre en évidence des

anomalies de la circulation utérine et/ou fœtale, de dépister une hypotrophie ou de montrer des lésions cérébrales fœtales de type hémorragique. L'examen Doppler permet de montrer précocement les troubles associés de la circulation cérébrale (vasoplégie, augmentation de la résistance circulatoire liée à un œdème...). L'étude de l'activité spontanée du fœtus et de sa réponse à des stimulations sensorielles, ainsi que la mesure de la circulation pulmonaire par technique Doppler couleur constituent des pistes pour évaluer la souffrance fœtale et la maturation pulmonaire in utero.

La résonance magnétique nucléaire apporte des informations cliniques très utiles, permettant d'une part d'étudier le métabolisme et l'état de maturation cérébrale, comme la myélinisation, et d'autre part de dépister précocement les lésions dues à un accident hypoxo-ischémique périnatal. Cet examen repose de plus en plus sur une association de l'imagerie (temps de relaxation T1 et T2, coefficient de diffusion de l'eau) et de la spectroscopie du phosphore, et plus récemment de celle du proton. La résonance magnétique nucléaire est applicable chez le fœtus et le prématuré, ce qui en fait un examen très complémentaire de l'échographie Doppler.

Si les examens ultrasonores et par résonance magnétique nucléaire sont couramment utilisables pour étudier les conséquences sur le fœtus et le prématuré des accidents liés à la prématurité, ils ne permettent pas encore de dépister la majorité des situations qui peuvent aboutir à cette prématurité, et en particulier l'infection in utero.

## **La connaissance des mécanismes mis en jeu dans le maintien de la grossesse permettrait de définir de nouvelles cibles pharmacologiques**

Les processus responsables du déclenchement de l'accouchement restent encore aujourd'hui en grande partie mystérieux, car l'espèce humaine se comporte en matière de parturition d'une façon spécifique, différente de celles des autres espèces animales.

L'utérus maternel, dont une des principales fonctions est d'assurer le développement harmonieux de l'unité fœto-placentaire et à terme la parturition, fait l'objet pendant la grossesse de modifications morphologiques, structurales et biochimiques considérables. Il paraît essentiel de mieux caractériser la séquence d'événements qui conduit l'utérus d'un état de relative quiescence vers un état activé, et de savoir comment s'établit la spécificité (relaxante ou contracturante) de la réponse du myomètre, en tenant compte de la diversité des substances qui le sollicitent. Avec les hormones stéroïdes, les plus connues et les plus étudiées de ces substances effectrices sont les catécholamines, les prostaglandines et l'ocytocine. Elles ont suscité l'intérêt des obstétriciens en raison de leurs applications dans la prévention ou l'inhibition du travail prématuré ou à l'inverse dans l'induction artificielle de l'accouchement.

La synthèse de plusieurs de ces substances effectrices de la motricité utérine, de même que l'activation d'enzymes de la machinerie contractile, peuvent être anormalement augmentées au cours de la grossesse notamment sous l'effet de contraintes physiques. Les grossesses multiples, en provoquant l'étiement exagéré de la paroi utérine et des membranes fœtales, induiraient prématurément certains des processus de « maturation ». De même, dans le cas d'infections bactériennes, le développement d'un phénomène inflammatoire aigu à l'interface fœto-maternelle, s'accompagnant de la production de cytokines, de prostaglandines et d'enzymes protéolytiques, apparaît à l'origine d'un nombre appréciable de naissances prématurées. Néanmoins, on ne connaît pas les mécanismes responsables du travail prématuré spontané qui intervient sans facteurs de risque ni pathologie identifiés. Par ailleurs, aucun élément ne permet à l'heure actuelle d'attribuer à chacun des effecteurs utérins que l'on connaît un rôle déterminant dans le déterminisme physiologique de la parturition.

À l'interface fœto-maternelle, les substances effectrices sont produites par les cellules de l'immunité (macrophages, lymphocytes...) et par l'épithélium amniotique, décidual et surtout placentaire. Le trophoblaste, tissu endocrine placentaire, possède la capacité de synthétiser de façon importante une grande variété de composés à effets pléiotropes qui contribuent au développement de l'unité fœto-placentaire et à l'adaptation de l'utérus à l'état gestationnel. Le trophoblaste a également la propriété de coloniser les tissus utérins maternels jusqu'au myomètre : à ce site, ses potentialités, difficiles à étudier, sont encore peu connues. Le maintien de la grossesse comme le déclenchement physiologique de l'accouchement apparaissent extrêmement dépendants de l'évolution du dialogue qui s'instaure entre le fœtus et son placenta. Les données actuelles suggèrent l'existence d'un premier signal initiateur du travail, d'origine trophoblastique, qui aurait pour cible l'utérus maternel, mais également le fœtus. L'activation, par ce signal, de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien du fœtus induirait la production d'un second signal à l'interface fœto-maternelle, ayant pour conséquences l'amplification des mécanismes responsables du début du travail et leur précision dans le temps. La nature de ces signaux n'est pas connue.

Des substances conditionnant le développement du fœtus et l'activité utérine sont retrouvées à des concentrations très élevées en fin de grossesse, dans l'espace sanguin intervilloux, circulation spécifique de l'interface fœto-maternelle. Il s'agit de peptides (endothélines), d'eicosanoïdes (thromboxane A<sub>2</sub>) et d'acides gras polyinsaturés : acides arachidonique et docosahexaénoïque, précurseurs d'eicosanoïdes et de docosanoïdes.

Le rôle des hormones stéroïdes (progestérone, œstrogènes et glucocorticoïdes) serait de coordonner les équilibres successifs de mécanismes enzymatiques en cascade jusqu'à l'irréversibilité, marque essentielle de la parturition. Au niveau des cellules cibles utérines, la progestérone et les œstrogènes agissent en

contrôlant la synthèse et la réceptivité des autres effecteurs (ocytocine, catécholamines, prostaglandines...) et par effets directs, relaxants pour la progestérone, contractants pour l'œstradiol-17 $\beta$ . De nombreuses études montrent que les antagonismes entre la progestérone et les œstrogènes ne sont toutefois pas aussi tranchés. La production importante de progestérone par le trophoblaste placentaire apparaît indispensable au maintien de la gestation. Cependant, son efficacité pour arrêter le travail prématuré reste à prouver. Il a même été montré, *in vitro*, que si la progestérone retarde l'apparition des contractions, une fois celles-ci établies, le stéroïde peut augmenter leur fréquence.

Par une meilleure compréhension du mode d'action des effecteurs utérins et l'élaboration d'agonistes et d'antagonistes très spécifiques, les recherches actuelles visent à l'amélioration de thérapeutiques tocolytiques déjà existantes, dont certaines sont apparues peu efficaces et non dépourvues d'effets secondaires. Des études récentes ont montré que l'utérus est aussi la cible de peptides utérotoniques très puissants, tels les endothélines, et d'agents relaxants comme le monoxyde d'azote (NO). Une autre stratégie, pour inhiber le travail prématuré, serait d'intervenir au niveau de messagers intracellulaires relayant la contraction ou la relaxation. Dans ce contexte, il faut mentionner l'élaboration de dérivés à noyau pyrrolidone inhibiteurs de phosphodiésterases, puissants myorelaxants présentant également des propriétés anti-inflammatoires.

## Quels sont les signaux pouvant servir de marqueurs prédictifs de l'accouchement prématuré ?

Actuellement, le diagnostic clinique du travail prématuré repose essentiellement sur l'analyse des contractions et des modifications du col. Un marqueur biochimique idéal doit indiquer, avant l'apparition de signes cliniques, une étape précoce, mais néanmoins commune, de la séquence d'événements conduisant au déclenchement du travail, afin que le test soit applicable au plus grand nombre de patientes.

La fibronectine foetale a suscité de nombreuses études. Synthétisée à l'interface foeto-maternelle, elle est libérée des structures où elle est fortement représentée lors de la séparation des tissus foetaux de l'utérus maternel : elle est alors retrouvée à des concentrations élevées dans le liquide amniotique, le col et le vagin. L'augmentation de fibronectine foetale dans le mucus vaginal pourrait constituer un test prédictif de la menace d'accouchement prématuré entre la 21<sup>ème</sup> et la 37<sup>ème</sup> semaine de gestation. Il reste cependant à déterminer si la fibronectine est présente dans le col et les sécrétions vaginales avant l'apparition des manifestations du travail, et quel est l'intervalle de temps entre sa détection et le début des signes.

Un test immunologique de dépistage de la fibronectine foetale dans les sécrétions cervico-vaginales est en cours d'évaluation. Il est défini comme positif

pour des valeurs supérieures à 0,05 mg/ml entre la 21<sup>ème</sup> et la 37<sup>ème</sup> semaine. Une étude montre que chez les femmes asymptomatiques et à bas risque, le taux de fibronectine foetale pourrait permettre de prédire l'accouchement prématuré dans un délai de 3 semaines, qu'il résulte d'une rupture prématurée des membranes ou d'un travail prématuré avec membranes intactes. Cependant, d'autres auteurs considèrent que, chez ces patientes, la valeur prédictive du taux de fibronectine foetale est faible. La mesure du taux de fibronectine foetale ne semble donc pas être un test de dépistage suffisamment prédictif pour être utilisé en routine. Il reste à évaluer sa place dans le diagnostic et la prise en charge de la menace d'accouchement prématuré.

La mesure conjointe dans le sang maternel de l' $\alpha$ -foetoprotéine et de celle de ses ligands privilégiés que sont certains acides gras polyinsaturés pourrait par ailleurs présenter un intérêt pronostique en cas de menace d'accouchement prématuré.

L'infection concerne environ 40 % des femmes qui présentent des signes de travail prématuré. Au niveau de l'interface chorio-déciduale, l'inflammation et l'infection provoquent la mise en jeu de processus entraînant l'apparition de contractions et la rupture prématurées des membranes. Des études récentes suggèrent que l'IL-6 amniotique est un bon marqueur de l'inflammation et de l'infection haute. Cette cytokine participerait à l'induction d'un travail prématuré avec ou sans rupture prématurée des membranes, et ceci d'autant plus que des taux élevés sont observés dans le liquide amniotique. L'IL-6 semble surtout être un bon marqueur lorsque l'on se situe tôt dans la grossesse. Des taux élevés d'IL-1 ont également été observés dans le liquide amniotique, associés à l'infection ascendante et au travail prématuré, alors que cette cytokine, comme le TNF $\alpha$ , est pratiquement indétectable dans les grossesses normales. Toutefois, si les dosages d'IL-6 et d'IL-1 dans le liquide amniotique ont permis de mieux comprendre comment l'infection est impliquée dans les mécanismes de la prématurité spontanée, leur intérêt clinique ne semble pas unanimement admis puisqu'ils nécessitent un geste invasif, la ponction de liquide amniotique risquant elle-même de provoquer une infection. Une perspective pourrait être leur détermination dans les sécrétions cervico-vaginales.

Enfin, une dernière série de marqueurs biochimiques sont les peptides placentaires tels que la *Corticotropin Releasing Hormone* (CRH) et les endothélines, ainsi que les métalloprotéinases matricielles qui traduisent une activité protéolytique accrue. Le rôle de la CRH dans le déclenchement physiologique de la parturition est fortement suspecté. La mise en évidence récente de la production accrue d'une CRH trophoblastique dans la période précédant le début du travail témoignerait de la connexion étroite entre le degré de maturation du fœtus et la durée de la gestation. Des taux de CRH élevés ont été observés chez les femmes qui vont présenter un travail prématuré avec ou sans rupture des membranes.

L'identification de marqueurs biochimiques prédictifs de la menace d'accouchement prématuré et l'opportunité de traitements tocolytiques ciblés vont de pair avec une connaissance plus approfondie des mécanismes du travail prématuré. La tendance actuelle est d'intégrer la plupart des marqueurs biochimiques de l'accouchement prématuré parmi les facteurs de risque et de rechercher quelles associations conduiraient à une meilleure prédictivité.

## **Les traitements et la prévention pharmacologiques de la menace d'accouchement prématuré sont aujourd'hui limités et décevants**

L'efficacité des  $\beta$ -mimétiques sous leurs formes galéniques parentérales est essentiellement démontrée sur le court terme (48 heures en moyenne). Cette efficacité à court terme est néanmoins bénéfique dans la mesure où elle peut permettre la mise en œuvre d'une corticothérapie prénatale à visée foetale et/ou le transfert de la femme en centre spécialisé pourvu d'une réanimation néonatale. Il n'y a pas actuellement d'indication convaincante pour des traitements prolongés, au moins quand les contractions ont cédé. Il n'y a pas non plus d'indications pour des traitements par voie orale dont les effets secondaires, en particulier maternels, sont toujours à craindre.

Les inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines sont efficaces à court et moyen terme, éventuellement à long terme. Mais leurs effets secondaires, en particulier sur le fœtus après l'âge de 32 semaines (fermeture du canal artériel, oligoanurie), doivent conduire à une très grande prudence dans leurs indications et à une extrême vigilance dans la surveillance de leur prescription. S'il est prescrit, le traitement doit être de courte durée, cesser dans la mesure du possible au moins une semaine avant la date présumée de l'accouchement et donner lieu à une surveillance renforcée, en particulier urinaire (risque d'anurie) et vasculaire.

Le constat de ce faible potentiel médicamenteux justifie un effort de recherche thérapeutique et physiopathologique concernant notamment les inhibiteurs de canaux calciques, les compétiteurs de l'ocytocine, le sulfate de magnésium, l'inhibiteur urinaire de la trypsine, la trinitrine et les inhibiteurs de phosphodiésterases (à potentiel myorelaxant et anti-inflammatoire). Certains de ces agents sont actuellement en évaluation, dans le cadre d'essais thérapeutiques.

Si le traitement de la menace d'accouchement prématuré avérée est encore décevant, la situation est moins favorable encore lorsqu'il s'agit de prévenir de telles menaces en agissant sur des femmes exposées à un risque élevé du fait de leurs antécédents, de constatations cliniques ou de leur environnement. Bien que fort répandu, l'usage des  $\beta$ -mimétiques oraux ne repose sur aucune base scientifique établie, tous les arguments disponibles concourant même à en



contester une quelconque efficacité. De même, l'efficacité de la progestérone naturelle n'a toujours pas été réellement prouvée. La situation semble assez différente pour un certain nombre de progestatifs dérivés de la norprogestérone, dont la probabilité d'efficacité est forte au vu des résultats expérimentaux. Toutefois, leur développement est soumis aux contraintes qui pèsent sur l'évaluation de tout nouveau type d'administration médicamenteuse chez la femme enceinte, en particulier lorsque ce traitement est hormonal, donc susceptible d'agir sur le développement génital du fœtus.

## **La prise en charge des grands prématurés passe par une meilleure connaissance des étapes-clefs du développement cérébral du fœtus**

Dès 20 semaines de gestation, la plupart des neurones du cerveau fœtal humain sont déjà formés et en place. Le développement ultérieur consiste en une croissance et une différenciation qui s'amplifient durant la vie postnatale, sans que la naissance constitue une interruption. La formation des synapses se poursuit pendant la vie postnatale, au moins jusqu'à la puberté. C'est la « stabilisation » sélective des synapses, une étape cruciale pour l'équipement cérébral futur, qui culmine pendant les premières années de la vie et qui explique que l'environnement est susceptible d'apporter une empreinte indélébile sur le cerveau de l'enfant. Ainsi, un tiers des neurones produits vont mourir pendant le développement. Cette mort cellulaire « programmée » a elle aussi une signification positive au cours du développement et contribue à modeler positivement le cerveau.

L'âge gestationnel de 20 à 22 semaines est une époque charnière pour envisager traitement et protection du cerveau dont la neurochimie change vraiment à ce stade. La majorité des neurones du néocortex cérébral devient alors sensible à l'hypoxie aiguë et à la cascade excitotoxique, un concept nouveau d'importance cruciale. Des substances du groupe du glutamate, appelées acides aminés excitotoxiques, ont un rôle physiologique dans le fonctionnement et le développement cérébral. Leur libération excessive provoquée par l'anoxie au niveau des neurones entraîne une cascade d'événements neurochimiques dramatiques qui aboutit à une mort neuronale massive.

Après 20 à 22 semaines de grossesse, la zone germinative ne produit plus de neurone pour le néocortex, mais continue cependant à produire des cellules gliales pour former la myéline et des astrocytes pour nourrir et entretenir la moitié superficielle du cortex. L'arrêt ou la perturbation de la migration des astrocytes destinés à cette région du néocortex caractérisent la leucomalacie périventriculaire. Le cortex cérébral superficiel ne recevant pas son équipement glial complet, des réductions et des dysfonctionnements des neurones superficiels du cortex sont observés. La leucomalacie périventriculaire est

probablement la menace la plus sévère pour le cerveau du grand prématuré. Elle est responsable de la majorité des séquelles motrices de la prématurité. Des séquelles neuropsychologiques, des troubles spécifiques du développement et des retards mentaux peuvent aussi survenir du fait de l'étendue de l'atteinte neuropathologique. Des agents neuroprotecteurs (sulfate de magnésium, anti-glutamate, anti-NO, anti-radicaux libres, facteurs de croissance) pourraient prévenir ou réduire le développement de ces lésions.

La plasticité nerveuse, qui porte sur le nombre de neurones, leur forme et la manière dont ils s'associent en réseaux, permet d'établir des réseaux compensatoires pouvant au moins partiellement contrebalancer la perte d'une fonction. Ainsi, l'effet positif de stimulations précoces des anciens prématurés a été rapporté dans plusieurs travaux. Une évaluation de ces techniques de stimulation et des facteurs pharmacologiques pouvant l'influencer devrait être menée chez l'animal et dans l'espèce humaine.

## **La corticothérapie anténatale permet de diminuer la mortalité et les problèmes respiratoires des prématurés**

Pour le nouveau-né prématuré d'âge gestationnel inférieur à 34 semaines d'aménorrhée, le bénéfice de l'administration anténatale et maternelle d'un corticostéroïde fluoré (acétate de  $\beta$ -méthasone ou dexaméthasone) sur la mortalité et l'incidence de la maladie des membranes hyalines est parfaitement établi. Lorsque la naissance a lieu entre 24 heures et 7 jours après le début du traitement, la mortalité et l'incidence de la maladie des membranes hyalines sont diminuées d'environ 50 %. Ce bénéfice, moins évident mais néanmoins toujours significatif, persiste chez les grands prématurés d'âge gestationnel inférieur à 31 semaines d'aménorrhée, même en cas de survenue d'une maladie des membranes hyalines. La détresse respiratoire est alors moins grave et l'efficacité de différentes méthodes de ventilation et de traitement par des surfactants exogènes est renforcée par l'imprégnation hormonale anténatale. Le large recours à la corticothérapie anténatale est sûrement l'un des facteurs contribuant au succès, dans le traitement des détresses respiratoires du grand prématuré, de modes de ventilation peu barotraumatiques comme la pression positive continue nasale ou l'association surfactant exogène naturel modifié plus pression positive continue nasale.

Le bénéfice non respiratoire le plus spectaculaire de la corticothérapie anténatale est la diminution d'environ 50 % de l'incidence des formes graves d'hémorragies intraventriculaires, qui peut s'élever à 40 %, tous grades confondus, chez le grand et le très grand prématuré. Les conséquences sur la maturation pulmonaire de l'imprégnation hormonale, son effet positif sur l'hémodynamique néonatale et peut-être aussi un effet maturatif direct sur la régulation de la perfusion cérébrale plaident en faveur d'un large recours à la corticothérapie anténatale, qui diminue aussi, selon plusieurs études, l'incidence de l'entérocolite ulcéronécrosante et celle de la persistance du canal artériel.

Le délai d'environ 24 heures nécessaire pour que l'hormone exerce ses effets biologiques justifie de débiter la cure le plus rapidement possible, même si la probabilité que l'accouchement ait lieu avant la fin de ce délai est forte, car un effet bénéfique sur l'incidence de la maladie des membranes hyalines et celle des hémorragies intraventriculaires est malgré tout démontré. Si une détresse respiratoire se manifeste après la naissance, la possibilité de finir le traitement peut d'ailleurs être discutée. Selon une étude multicentrique menée en 1989 et 1990, 15 % seulement des enfants ont été soumis au traitement hormonal anténatal, avec des variations selon les centres de 0 % à plus de 50 %. D'après des données publiées très récemment, l'incidence de la corticothérapie anténatale aux Etats-Unis est comprise entre 26 et 36 %. Elle atteindrait plus de 50 % dans certains pays scandinaves. Dans notre pays, il serait certainement possible d'augmenter le recours à cette thérapeutique grâce à une meilleure coordination obstétrico-pédiatrique et à une diffusion plus large de l'information.

Si l'efficacité de la corticothérapie anténatale sur l'incidence de la maladie des membranes hyalines en cas de rupture prématurée des membranes est plus controversée, elle pourrait être justifiée pour ses autres effets maturatifs et protecteurs, notamment pour la prévention des hémorragies intraventriculaires graves. Le risque infectieux doit être évalué au mieux, en ayant éventuellement recours à l'amniocentèse, car l'incidence des complications infectieuses maternelles est peut-être augmentée dans cette situation particulière. Les circonstances où le recours à la corticothérapie anténatale peut donner lieu à des complications sont très rares et toujours en rapport avec une pathologie maternelle (diabète grave et de contrôle difficile, infection mal contrôlée, traitement prolongé par les  $\beta$ -mimétiques, œdème pulmonaire...). Il n'y a pas de contre-indication d'ordre pédiatrique à la corticothérapie anténatale. Toutefois, l'administration de dexaméthasone ou de  $\beta$ -méthasone peut entraîner des altérations transitoires du rythme cardiaque fœtal qui peuvent à tort faire croire à une souffrance fœtale et entraîner une extraction précipitée non justifiée.

Le bénéfice des cures itératives hebdomadaires, proposées par certains auteurs pour les situations à risque comme les grossesses multiples, n'est pas démontré. Les conséquences de ces cures multiples sur le développement fœtal (accélération de la différenciation et ralentissement de la croissance) et sur l'axe hypophyse - surrénale n'ont pas été évaluées. Aussi, en l'état actuel des connaissances, il ne paraît pas justifié de prescrire plus de 3 cures et d'aller au-delà de 32 semaines d'aménorrhée. L'administration intra-amniotique de thyroxine pourrait constituer une alternative ou un traitement adjuvant à la corticothérapie, mais trop peu d'études sont encore publiées pour l'envisager aujourd'hui. Malgré des travaux expérimentaux prometteurs, les résultats contradictoires des essais randomisés avec la *Thyrotropin Releasing Hormone* (TRH) ne permettent pas de proposer pour le moment sa prescription en association avec les glucocorticoïdes en dehors d'un essai randomisé.

## Constats

Le groupe d'experts souhaite souligner un certain nombre de points représentatifs de sa réflexion.

- Est considéré comme grand prématuré tout enfant né avant 33 semaines révolues d'aménorrhée.
- Aujourd'hui en France, la grande prématurité concerne 1,2 % des naissances, soit environ 9 000 enfants par an.
- Ce taux de grande prématurité semble augmenter. Le manque de données antérieures ne permet pas de chiffrer cette tendance.
- Trois éléments peuvent rendre compte de cette augmentation : l'introduction de l'enregistrement obligatoire des naissances vivantes à partir de 22 semaines de gestation, l'augmentation des extractions précoces pour pathologies fœtales ou maternelles rendues possibles par les progrès de la médecine périnatale, et l'augmentation de la fréquence de certains facteurs de risque, notamment des grossesses multiples liées aux traitements de la stérilité.
- Le taux de survie augmente à tous les âges gestationnels, grâce à l'amélioration de la prise en charge. Cette augmentation s'accompagne d'un accroissement du nombre d'enfants survivant sans handicap, mais également du nombre d'enfants avec handicap.
- Le taux de survie, avec ou sans handicap, est fonction de l'âge gestationnel. Sur l'ensemble des enfants nés vivants, ce taux s'accroît de 50 % à 25 semaines à plus de 90 % à 32 semaines de gestation. Le taux de handicap passe de 30-50 % à 25 semaines à 6 % environ à 32 semaines. La moitié de ces handicaps sont sévères et essentiellement moteurs et intellectuels.
- Les taux de mortalité et de handicap sont très influencés par les décisions d'abstention ou d'arrêt de traitement des équipes médicales, en lien avec des attitudes éthiques différentes.
- Le devenir à long terme des grands prématurés n'est pas suffisamment documenté.
- Vingt à 30 % des grands prématurés présentent également un retard de croissance intra-utérin.
- Quinze pour cent des grands prématurés proviennent de grossesses multiples (gémellaires, triples et plus).
- La stimulation ovarienne, avec ou sans fécondation in vitro, est responsable du tiers des grands prématurés issus de grossesses multiples.
- Dans plus de 50 % des cas, l'accouchement prématuré n'était pas prévisible en début de grossesse.
- Les facteurs de risque de prématurité de nature démographique, médico-sociale, psychologique ou environnementale jouent un rôle dans la grande prématurité, d'une manière qui reste à quantifier.
- Les infections uro-génitales ont un impact considérable sur l'incidence de la prématurité dans son ensemble, et donc probablement aussi sur l'incidence de la grande prématurité.

- Les infections urinaires asymptomatiques doublent le risque d'accouchement prématuré. Le dépistage et le traitement des infections urinaires et vaginales entraînent une diminution du taux d'accouchement prématuré.
- L'échographie endovaginale est plus précise que le toucher vaginal pour apprécier l'état du col utérin.
- L'échographie endovaginale devrait permettre de réévaluer la place du cerclage dans la prévention de l'accouchement prématuré.
- Le meilleur traitement de la menace d'accouchement prématuré demeure l'administration parentérale de  $\beta$ -mimétiques, dont l'efficacité est toutefois limitée aux premières 48 heures.
- Il n'existe pas actuellement de prévention médicamenteuse de la menace d'accouchement prématuré.
- La corticothérapie anténatale est le moyen le plus efficace de prévenir certaines séquelles néo-natales, notamment pulmonaires, de la grande prématurité. Elle reste insuffisamment utilisée en France.
- Certaines conséquences de la grande prématurité pourraient être évitées par l'organisation du transfert des femmes à risque d'accouchement très prématuré vers des centres comportant une unité de réanimation néonatale.
- La qualité de la prise en charge et du suivi des grands prématurés à leur sortie des centres a des effets à long terme sur leur devenir. Or seule une minorité de ces enfants dispose d'une prise en charge adéquate.

## Recommandations

L'analyse des données de la littérature a permis au groupe d'experts d'isoler trois familles de facteurs de risque d'accouchement prématuré sur lesquels de nouvelles actions pourraient être entreprises : les grossesses multiples dues aux stimulations ovariennes et aux techniques de fécondation *in vitro*, les infections de la mère et les conditions de vie des femmes enceintes. Le groupe d'experts insiste sur la nécessité de promouvoir un diagnostic fiable de la menace d'accouchement prématuré avant d'entreprendre toute thérapeutique médicamenteuse ou toute intervention obstétricale. Il attire l'attention sur le manque d'efficacité des traitements actuels « préventifs » et des inhibiteurs des contractions dans la menace d'accouchement prématuré. En revanche, la corticothérapie anténatale, qui se révèle très efficace dans la prévention des conséquences de la grande prématurité, est encore largement sous-utilisée. Enfin, le groupe d'experts souligne l'importance d'une orientation des femmes à risque, avant la naissance, vers des maternités associées à des services spécialisés dans la prise en charge des grands prématurés. Les mesures qui permettront une diminution de la grande prématurité auront également un impact sur la prématurité moyenne et ceci est à prendre en compte dans l'évaluation des coûts et bénéfices d'une politique de prévention de la grande prématurité.

### GROSSESSES MULTIPLES : ENCADRER LES PRATIQUES DE STIMULATION OVARIENNE ET DE TRANSFERT D'EMBRYONS.

Parmi les 9 000 grands prématurés naissant chaque année en France, 450 sont issus de grossesses multiples faisant suite à une stimulation ovarienne. L'augmentation du risque de grossesse multiple induite par la banalisation du recours à l'hyperstimulation ovarienne nécessite aujourd'hui d'attirer l'attention des médecins et du grand public sur ces risques et de mettre en place une régulation de cette pratique médicale.

La stimulation ovarienne devrait être prescrite selon une démarche précise exposée dans un guide de bonnes pratiques, par des médecins formés dans le cadre de l'enseignement de la spécialité.

Pour chaque patiente soumise à une stimulation ovarienne, un document-type devrait être rempli et conservé par les médecins afin de recueillir des informations sur la stimulation, la grossesse et l'état de santé des enfants à la naissance. Ce document devrait être consultable par les autorités de santé. Les informations qu'il contient pourraient éventuellement servir de base de données épidémiologiques.

Dans la fécondation *in vitro*, le nombre d'embryons transférés conditionne le risque de grossesses multiples. Il paraît nécessaire de sensibiliser les médecins au risque de grande prématurité lié à ces grossesses multiples.

Même s'il semble difficile de réglementer de façon stricte la pratique, il est nécessaire que, avant la mise en route du protocole de FIV, le médecin informe les couples du risque de grossesse multiple et envisage avec eux le nombre d'embryons qui seront transférés, pour éviter le recours à la réduction embryonnaire qui doit rester une pratique d'exception.

Le cas échéant, les arguments qui ont justifié le transfert de plus de deux embryons devraient être mentionnés et les procédures d'agrément des centres inclure parmi les critères d'évaluation le nombre de naissances issues de grossesses multiples et le nombre de réductions embryonnaires pratiquées.

### *En termes de recherche*

#### **Promouvoir une enquête française sur la pratique et les résultats des traitements de la stérilité, en particulier de la stimulation ovarienne**

Il est aujourd'hui difficile d'apprécier le nombre exact de stimulations ovariennes pratiquées en France. Un certain nombre d'indicateurs (notamment les statistiques de vente d'inducteurs) semblent indiquer une augmentation très importante de cette pratique. Les mesures préconisées pour le recueil de données permettraient sans doute, moyennant une adaptation, de disposer de chiffres plus fiables.

#### **DEPISTAGE DES INFECTIONS : EN CAS DE MENACE D'ACCOUCHEMENT PRÉMATURÉ A MEMBRANES INTACTES, RECHERCHER ET TRAITER LES INFECTIONS URINAIRES ET VAGINALES.**

Une infection urinaire ou vaginale (en particulier la vaginose) peut être à l'origine d'une menace d'accouchement prématuré. La présence de germes est mise en évidence dans le liquide amniotique chez 15 % des femmes présentant une menace d'accouchement prématuré sans rupture de membranes et chez 35 % des femmes avec rupture de membranes. L'existence d'une bactériémie foetale entraîne un accouchement prématuré dans les cinq jours.

En cas de menace d'accouchement prématuré, il est nécessaire de rechercher une infection vaginale ou urinaire par les techniques habituelles, et de la traiter.

### *En termes de recherche*

#### **Evaluer en population générale l'impact des infections vaginales bactériennes dans l'accouchement prématuré**

Le lien entre les infections vaginales bactériennes et la grande prématurité doit être analysé en population générale, car s'il existe de nombreuses études dans la littérature internationale, il est impossible de transposer leurs résultats en France, en raison des différences de prévalence des infections.

### **Evaluer l'efficacité sur la prévention de l'accouchement très prématuré d'un dépistage systématique des infections urinaires et vaginales asymptomatiques**

Avant de recommander un dépistage systématique des infections urinaires et vaginales chez la femme enceinte, il apparaît nécessaire d'évaluer l'efficacité d'une telle politique.

### **TRAITEMENT DES INFECTIONS : EN CAS DE RUPTURE PREMATUREE DES MEMBRANES, AVEC OU SANS CONTRACTIONS, METTRE EN PLACE D'EMBLEE UNE ANTIBIOTHERAPIE.**

L'antibiothérapie, qui a un effet direct sur l'infection, permet de prolonger de quelques jours la grossesse. Ce traitement doit être réévalué (indication et nature de l'antibiothérapie) à court terme au vu des résultats des examens complémentaires. La prolongation de la grossesse permet la mise en place d'une corticothérapie maternelle pour diminuer les conséquences de la grande prématurité chez l'enfant.

### **FACTEURS DE RISQUE SOCIO-ECONOMIQUES ET PSYCHOLOGIQUES : FAVORISER L'ACCES A LA PRISE EN CHARGE GRATUITE DES FEMMES ENCEINTEES PARTICULIEREMENT EXPOSEES AU RISQUE D'ACCOUCHEMENT TRES PREMATURE**

Pour les femmes sans couverture sociale, même celles en situation irrégulière, un accès à la surveillance gratuite de la grossesse doit être facilité. Actuellement, 1 % des femmes ont moins de 4 consultations et 0,2 % de femmes n'ont aucun suivi. Il conviendrait de renforcer l'application, dans tous les départements, de la loi concernant la surveillance de la femme enceinte dans les centres de Protection maternelle et infantile (PMI). Dans les quartiers comportant une population en grande précarité, il conviendrait d'organiser la coordination des différents réseaux d'intervention (sage-femme à domicile, assistante sociale...) auprès des femmes à risque.

Les femmes enceintes les plus exposées en raison de leurs conditions d'emploi ou de transport physiquement pénibles doivent bénéficier de la loi sur l'aménagement du poste de travail. En cas d'impossibilité de cet aménagement, ces femmes doivent pouvoir bénéficier d'un congé prénatal plus précoce.



*En termes de recherche*

**Evaluer l'impact de facteurs psychologiques sur le déclenchement prématuré de l'accouchement**

Des données sont disponibles sur les facteurs de stress aigus et chroniques et de dépression dans le déclenchement prématuré de l'accouchement. Des études sur le rôle de ces facteurs dans le déclenchement très prématuré sont indispensables. L'efficacité d'interventions de support social doit être mesurée sur des populations ciblées, à très haut risque sur le plan social et psychologique. L'évaluation d'interventions de nature psychologique en cas de menace d'accouchement prématuré doit être réalisée en utilisant des critères objectifs d'identification des menaces d'accouchement prématuré.

**DIAGNOSTIC DU RISQUE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE : DEVANT TOUTE MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE, PRESCRIRE UNE ECHOGRAPHIE VAGINALE POUR APPRECIER LE RISQUE.**

L'échographie vaginale est un examen non invasif dont la validité est supérieure à celle du toucher vaginal en termes de spécificité et de sensibilité. Une nouvelle définition de la menace d'accouchement prématuré pourrait résulter de son utilisation comme méthode diagnostique. L'échographie vaginale doit être pratiquée avant toute thérapeutique de la menace d'accouchement prématuré, particulièrement dès qu'une hospitalisation est envisagée.

*En termes de recherche*

**Rechercher des indicateurs biologiques prédictifs précoces pour identifier les femmes à risque d'accouchement prématuré**

La mesure du taux de fibronectine foetale est aujourd'hui le seul test biologique disponible pour la prédiction de l'accouchement prématuré. Evaluer son utilité par rapport à l'échographie vaginale semble nécessaire. D'autres tests comme la mesure dans le sang maternel de l' $\alpha$ -foetoprotéine et de ses ligands privilégiés que sont certains acides gras polyinsaturés pourraient être évalués quant à leur intérêt pronostique dans l'appréciation de la menace d'accouchement prématuré. De même, la mesure de l'IL-6 et de l'IL-1 dans le liquide amniotique et dans les sécrétions cervico-vaginales pourrait également être testée comme marqueur précoce du risque d'accouchement prématuré en liaison avec l'infection. Pour identifier de nouveaux marqueurs, une recherche fondamentale sur les mécanismes précoces du déclenchement du travail prématuré s'avère indispensable.

**TRAITEMENT DE LA MENACE D'ACCOUCHEMENT PREMATURE : EVITER LES TRAITEMENTS AU LONG COURS PAR LES  $\beta$ -MIMETIQUES ACTUELS, A TITRE PREVENTIF OU APRES L'ARRET DES CONTRACTIONS.**

L'efficacité des  $\beta$ -mimétiques actuels sous leurs formes galéniques parentérales est démontrée essentiellement dans le court terme, pendant 48 heures en moyenne. En cas de contre-indication ou de résistance aux  $\beta$ -mimétiques, l'utilisation des inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines doit être réservée aux menaces sévères et très précoces. Cette utilisation implique une surveillance clinique et échographique stricte et l'arrêt du traitement doit intervenir une semaine avant la naissance.

*En termes de recherche*

**Identifier de nouvelles cibles pharmacologiques par des efforts de recherche sur les mécanismes en jeu dans le maintien de la grossesse**

La faible efficacité des thérapeutiques actuelles justifie un effort particulier de recherche. De nouvelles formes galéniques de  $\beta$ -mimétiques doivent être recherchées et leur efficacité évaluée. De nouveaux inhibiteurs de la contraction, ayant également des propriétés anti-inflammatoires, doivent être identifiés et leur spécificité déterminée. Plus généralement, l'action d'inhibiteurs des canaux calciques, du sulfate de magnésium, de compétiteurs de l'ocytocine, de la trinitrine, de l'inhibiteur urinaire de la trypsine et d'inhibiteurs de phosphodiésterases doit être analysée.

**Evaluer l'effet de la progestérone naturelle et de ses dérivés dans la prévention de la menace et du risque d'accouchement prématuré**

L'efficacité de la progestérone naturelle en cas de risque de menace d'accouchement prématuré n'a toujours pas été réellement prouvée, alors que cette hormone est aujourd'hui largement utilisée. La recherche et l'évaluation de nouveaux progestatifs doivent être encouragées.

**PREVENTION ANTENATALE DES CONSEQUENCES D'UN ACCOUCHEMENT PREMATURE : INFORMER LARGEMENT LES MEDECINS DES AVANTAGES D'UNE CORTICOTHERAPIE PRENATALE POUR LE PREMATURE.**

La corticothérapie anténatale est une thérapeutique très efficace et peu coûteuse dans la prévention des conséquences de la grande prématurité, en termes de mortalité et de morbidité (accélération de la maturation pulmonaire, prévention des hémorragies intraventriculaires, diminution des entérocolites, amélioration des taux de survie). La prescription d'une corticothérapie anténatale doit être très largement préconisée en cas de menace d'accouchement prématuré confirmée entre 24 et 34 semaines de gestation.

### *En termes de recherche*

#### **Evaluer les avantages et les inconvénients de cures répétées de corticoïdes**

Si le bénéfice d'un traitement par corticoïdes chez le prématuré a bien été démontré, aucune étude clinique n'a actuellement évalué les effets à plus ou moins long terme de cures répétées. D'autres agents maturateurs (thyroxine, T3, TRH...), peu utilisés jusqu'ici, devraient faire l'objet d'études cliniques.

#### **Mieux exploiter les moyens d'exploration non invasifs pour surveiller le fœtus *in utero***

Les techniques basées sur la résonance magnétique nucléaire (imagerie et spectroscopie) prennent une place croissante dans l'étude du fœtus *in utero* pour détecter précocément les signes de lésions cérébrales. Le développement des techniques d'imagerie et d'exploration fonctionnelle pourrait permettre la recherche de marqueurs métaboliques, de lésions anatomiques et de troubles de la circulation. En particulier, ces techniques devraient avoir pour objectif la détection d'un marqueur précoce d'une pathologie *in utero*, notamment de la leucomalacie périventriculaire. Des programmes pluridisciplinaires (imagerie, pédiatrie, néonatalogie, obstétrique) et multicentriques devraient être développés pour améliorer l'exploitation des données.

#### **Promouvoir des programmes de recherche dans le domaine de la neuroprotection**

La survenue d'une leucomalacie périventriculaire assombrit particulièrement le pronostic de la grande prématurité. Ses mécanismes, sa prévention et sa détection constituent des priorités cruciales pour la recherche. En particulier, les recherches doivent porter sur les facteurs susceptibles de provoquer ou de prévenir des lésions de l'anneau périventriculaire en période de grande prématurité et sur les agents neuroprotecteurs. Des traitements au sulfate de magnésium nouvellement utilisés doivent être évalués.

#### **Développer des recherches pour la prévention de la toxémie gravidique**

Un nombre important de très grands prématurés nés sur décision médicale ont également un retard de croissance intra-utérin du à une pathologie vasculaire placentaire (toxémie gravidique). Ce constat justifie la mise en œuvre de recherches sur ce syndrome et sa prévention (certaines thérapeutiques comme l'aspirine sont déjà utilisées).

#### **PREVENTION ANTE-NATALE : PRIVILEGIER LE TRANSFERT DES FEMMES A RISQUE D'ACCOUCHEMENT TRES PREMATURE VERS DES CENTRES EQUIPES D'UN SERVICE DE REANIMATION NEONATALE.**

Pour les femmes à risque, la surveillance de la grossesse doit être renforcée afin de pouvoir organiser leur accouchement dans des centres ayant un service de

néonatalogie avec réanimation. Les meilleurs résultats obtenus en termes de survie et de survie sans handicap chez les enfants nés dans des centres spécialisés doivent conduire à généraliser le transfert des femmes à risque d'accouchement très prématuré dans les maternités adéquates. L'organisation régionale des soins devrait permettre de répondre à cet objectif. Les grossesses gémellaires doivent être systématiquement considérées comme des grossesses à risque et donc faire l'objet d'une surveillance particulière.

Pour éviter que les femmes à risque n'accouchent dans des centres non adaptés, il conviendrait de demander à toutes les maternités de transmettre dans le cadre de leur accréditation les résultats obtenus en termes de naissances, vivantes ou non, à partir de 22 semaines d'aménorrhée, ainsi que le taux de prématurité.

### *En termes de recherche*

#### **Faire le point sur les nouvelles méthodes de prise en charge des grands prématurés à la sortie des centres pour augmenter leurs chances de meilleur développement**

Des structures d'accompagnement des familles, de rééducation et de stimulation des grands prématurés doivent être prévues, les résultats obtenus en termes de développement étant d'autant meilleurs que la prise en charge s'effectue dès la naissance. La continuité dans le suivi de chacun des enfants est indispensable. Les centres néonataux doivent organiser ce relais dans les meilleures conditions sous forme d'un réseau de proximité de prise en charge.



# Point de vue

Il est très difficile de faire le point scientifique sur toutes les connaissances acquises dans le domaine de la grande prématurité. Dans ce rapport d'expertise, plusieurs points importants faisant l'objet de nombreuses publications récentes ont été analysés et synthétisés, en particulier le rôle de l'infection dans le mécanisme de la prématurité et l'importance des grossesses gémellaires et en général multiples comme étiologie directe de la naissance avant 33 semaines. De même, ont été bien présentées les connaissances nouvelles sur la physiologie de la parturition et les marqueurs locaux de menace d'accouchement prématuré tels que la fibronectine foetale recherchée dans les sécrétions vaginales. L'intérêt de l'échographie endovaginale pour mesurer le risque de prématurité et son avantage par rapport à l'examen clinique ont très bien été analysés. Une synthèse des mécanismes des lésions cérébrales conséquents de la prématurité a été réalisée et elle représente un très bon point de l'information disponible.

Je voudrais préciser mon point de vue sur l'influence de l'hypotrophie foetale dans l'induction de la naissance avant terme, peut-être via une avance maturative chez le fœtus hypotrophe. Ceci, seulement évoqué dans ce rapport, pourrait constituer une voie intéressante de recherche et prévention.

Il me semble important d'insister sur un aspect particulier du rôle de l'infection en relation avec les facteurs prédisposants tels que la modification du col. Le raccourcissement du col et la présence de germes sur un frottis vaginal, l'un et l'autre facteurs de risque de prématurité, présentent en association une valeur prédictive nettement plus élevée, montrant ainsi que l'infection ascendante est favorisée par la faiblesse du col (Chambers et coll., 1991). Ceci est essentiel pour l'organisation de la prévention de la prématurité liée à cette infection ascendante. S'il est très difficile d'agir sur la présence de germes dans un frottis vaginal, il est cependant possible de proposer que le risque d'infection puisse être réduit si l'on prend en compte les mécanismes de raccourcissement et d'ouverture trop précoce du col utérin (Bouyer et coll., 1986) : ceci constitue une voie majeure de prévention.

Deux points de politique de santé et de prévention doivent tout particulièrement être soulignés. Une action de prévention a été menée en France depuis le début du plan de périnatalité en 1971, qui explique pourquoi une nette réduction de la prématurité a pu être observée entre 1971 et 1982. Une quasi stagnation est apparue de 1980 à 1989, suivie d'une lente remontée des chiffres. Il est établi que le changement dans les techniques de consultation prénatale et l'accroissement des prescriptions d'arrêt de travail, qui ont été la base de la stratégie de prévention en France, ont été efficaces. L'investissement majeur que cela a représenté a été utile, puisque les taux de prématurité ont été réduits, et représente un exemple à suivre pour d'autres nations.

Le second point de santé publique sur lequel je souhaite insister est celui de l'organisation des soins. Nous avons montré à quel point le site de naissance peut présenter de l'importance pour le risque de mort per partum ou néonatale des enfants de moins de 33 semaines (Papiernik et Combier, 1996) : le risque relatif de décès ou de handicap est nettement plus élevé pour les grands prématurés (de 30 à 32 semaines) transférés après la naissance (*out born*) lorsqu'ils sont comparés aux enfants nés dans des centres périnatals de niveau 3 (*in born*) (Truffert et coll., 1992).

De ce fait, il semble indispensable d'instaurer en France une politique analogue à celle qui a été appelée dans de nombreux pays « régionalisation des soins périnatals » et qui consiste à mieux adapter le niveau de soins au niveau de risque périnatal. En particulier, cette politique prévoit le transport de la mère vers un centre périnatal de niveau 3 avant un accouchement de grand prématuré, ce qui permet d'éviter celui de l'enfant après sa naissance. L'importance de cette politique est majeure si elle peut, comme cela a été observé ailleurs, réduire de façon significative le risque relatif de décès et de handicap spécifique par groupe de durée de grossesse ou par groupe de poids de naissance (Kollee et coll., 1988).

Une telle action est possible en France : il faut l'organiser, la faire admettre, et mettre en place les outils de son évaluation, car on ne peut oublier le point de vue de l'action de santé collective pour améliorer la sécurité à la naissance des grands prématurés.

**Professeur Emile Papiernik**

Chef du service de gynécologie-obstétrique 1

Hôpital Cochin

Professeur Université René Descartes, Paris

BOUYER J, PAPIERNIK E, DREYFUS J, COLLIN D, WINISDOERFFER G, GUEGUEN S. Maturation signs of the cervix and prediction of preterm births. *Obstet Gynaecol* 1986, **68** : 209-214

CHAMBERS S, PONS JC, RICHARD A, CHIESA M, BOUYER J, PAPIERNIK E. Vaginal infection, cervical ripening and preterm delivery. *Eur J Obstet Gyn Reprod Biol* 1990, **38** : 103-108

KOLLEE L, VERLOOVE-VANHORICK PP, VERWEY R, BRAND R, RUYSS JH. Maternal and neonatal transport : results of a national collaborative survey of preterm and very low birth weight infants in the Netherlands. *Obstet Gynaecol* 1988, **72** : 729-732

PAPIERNIK E, COMBIER E. Morbidité et mortalité des prématurés de moins de 33 semaines. *Bull Acad Med* 1996, **180** : 1027-1031

TRUFFERT P, GOUJARD J, CROST M, DEHAN M, VODOVAR M, BRÉART G. Perinatal management of premature newborns and survival without handicap in french prospective study. *J Perinat Med* 1992, **20** (suppl.1) : 227

# Note de lecture

La grande prématurité, souci quotidien des praticiens accoucheurs et pédiatres, doit rester une préoccupation fort justifiée des pouvoirs publics.

A leur demande, l'INSERM a réuni un groupe de travail « d'expertise collective » au sein duquel obstétriciens, pédiatres, épidémiologistes, chercheurs, de talent et de renom, ont élaboré un ouvrage très solidement documenté, fruit d'une réflexion approfondie sur les connaissances actuelles, cliniques, biologiques, épidémiologiques ainsi que sur les éventuelles perspectives de prévention et les sur les potentialités des progrès techniques et structurels de la chaîne de soin périnatale.

Une naissance prématurée, avant 33 semaines d'âge gestationnel, expose l'enfant qui suit, malgré les évolutions techniques réalisées en soins intensifs pédiatriques au cours de la dernière décennie, à un risque majeur de handicap d'origine cérébrale.

L'appréhension convenable des facteurs de risques obstétricaux identifiés et des circonstances aggravantes psychologiques, socio-économiques, connues et signalées de longue date, nécessite la poursuite d'efforts conjugués soutenus et vigilants. Le risque important que représentent les grossesses multiples issues des techniques de procréation médicalement assistée doit être, sans dénonciation manichéenne ou polémique, fermement évoqué et souligné.

Au plan obstétrical, la maîtrise très imparfaite tant au plan conceptuel que clinique de la parturition humaine explique les échecs et les limites des pratiques médicales devant une menace d'accouchement prématuré imminente.

Le rôle majeur de l'infection ovulaire, materno-fœtale, est à nouveau clairement confirmé, ainsi d'ailleurs qu'est nouvellement identifié l'impact délétère de ces infections per natales dans la genèse des lésions cérébrales, pour lesquelles toxines bactériennes et cytokines inflammatoires pourraient être, outre les accidents hypoxiques, hémorragiques, ou ischémiques, des vecteurs hautement toxiques.

Le sauvetage de ces enfants grands prématurés se développe certes maintenant dans de bien meilleures conditions, grâce aux progrès techniques palliatifs mis en œuvre pour faciliter l'adaptation progressive à la vie aérienne : corticothérapies prénatales, surfactants pulmonaires de synthèse, nouvelles modalités de ventilation...

Mais au delà des prouesses techniques permettant la survie, l'avenir neurologique incertain de ces enfants pèse encore très lourdement sur les décisions obstétricales et pédiatriques qui restent, malgré prudence et discernement, très aléatoires.



La fragilité de la vascularisation cérébrale et la sensibilité des structures nerveuses centrales en développement à l'hypoxie et à l'ischémie sont les éléments les plus préoccupants de cette grande prématurité spontanée ou induite. Ce domaine essentiel de la recherche en biologie du développement justifie amplement investissements volontaristes et efforts soutenus.

Pour tous les praticiens en charge de périnatalité, ce document remarquablement composé représentera sans nul doute un bel ouvrage de référence sur la grande prématurité.

L'INSERM, maître d'œuvre, y trouve la justification d'efforts indispensables au soutien de travaux sur la physiologie de la parturition humaine, la biologie du développement cérébral, l'évaluation clinique des soins intensifs pédiatriques et l'épidémiologie périnatale.

La Direction générale de la Santé dispose ainsi d'une synthèse actualisée lui permettant de justifier devant les pouvoirs publics la nécessité de poursuivre vigoureusement les efforts socio-économiques consentis en ce domaine, au bénéfice de toute la société contemporaine et, au delà si nécessaire, de les amplifier pour les milieux les plus démunis socialement et culturellement.

**Professeur Philippe Blot**  
Chef du service de gynécologie-obstétrique  
Hôpital Robert-Debré  
Professeur Université Denis Diderot, Paris







# Grande Gprématurité

*Dépistage et prévention du risque*

La grande prématurité est à l'origine de près de 50 % de la mortalité périnatale et de presque la moitié des séquelles motrices observées dans la petite enfance. Compte tenu de sa fréquence et de ses conséquences ultérieures sur la qualité de la survie de l'enfant, la grande prématurité reste un problème grave de santé publique. Aujourd'hui, le nombre d'enfants grands prématurés sans handicap augmente, mais le nombre d'enfants grands prématurés avec handicap augmente également. Rechercher les facteurs de risque d'accouchement très prématuré et en particulier ceux accessibles à une prévention a constitué l'un des objectifs du groupe d'experts réunis par l'INSERM pour répondre à la demande du Ministère de la Santé.

Si des pathologies maternelles et fœtales, aujourd'hui bien caractérisées, peuvent être à l'origine d'une décision médicale d'extraction précoce, il n'en reste pas moins que la moitié des accouchements très en amont du terme se déclenchent spontanément sans cause apparente. Il faut rappeler que la parturition humaine garde encore bien des mystères : comprendre les signaux qui président au déclenchement du travail d'accouchement est un objectif primordial des recherches actuelles. La mise en évidence de marqueurs biochimiques serait très utile pour aider au diagnostic de menace d'accouchement prématuré qui n'est aujourd'hui défini que par le seul examen clinique. La faible efficacité des thérapeutiques actuellement prescrites pour retarder le travail prématuré renforce la nécessité d'une recherche de nouvelles molécules actives, qui pourrait s'appuyer sur un approfondissement des connaissances des mécanismes de l'accouchement à terme et avant terme.

L'analyse critique de l'ensemble de la littérature réalisée par le groupe d'experts et rapportée dans cet ouvrage met en lumière le rôle de certains facteurs de risque comme les grossesses multiples, les infections maternelles au cours de la grossesse et d'autres facteurs liés aux conditions de vie des femmes enceintes. Ces facteurs de risque, accessibles à une prévention, ont été le point d'appui de recommandations destinées au ministère de la Santé. Le groupe d'experts a également débattu des connaissances sur les étapes importantes du développement du fœtus, cérébral ou pulmonaire. Considérer toutes les données du problème que pose une naissance très prématurée est en effet essentiel pour le praticien. Après les avancées considérables constatées ces vingt dernières années en obstétrique et en néonatalogie, les recherches scientifiques et médicales sur la grande prématurité s'inscrivent dans une politique d'optimisation des conditions de sécurité pour la mère et l'enfant au cours de la grossesse, de la naissance et de la petite enfance, objectif prioritaire de nos sociétés modernes.

120 F

ISBN 2-85598-703-2

ISSN 1264-1782

