
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 fœtale 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 fœtale, 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

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 (%) ¹	
	Paris/petite couronne (1985)	Franche-Comté (1990-92)
Global ²	74	84
Sans handicap majeur	64	71
Avec handicap majeur	10	11

¹ : calculé sur l'ensemble des naissances vivantes ; ² : 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.

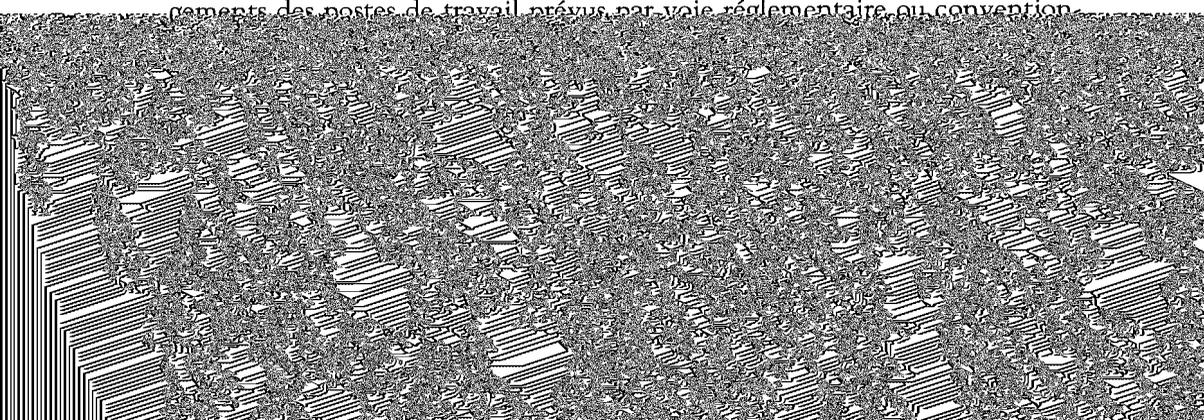
D'autres facteurs de risque ont un impact variable sur la

grossesse prématurée

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 convention-



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.



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.

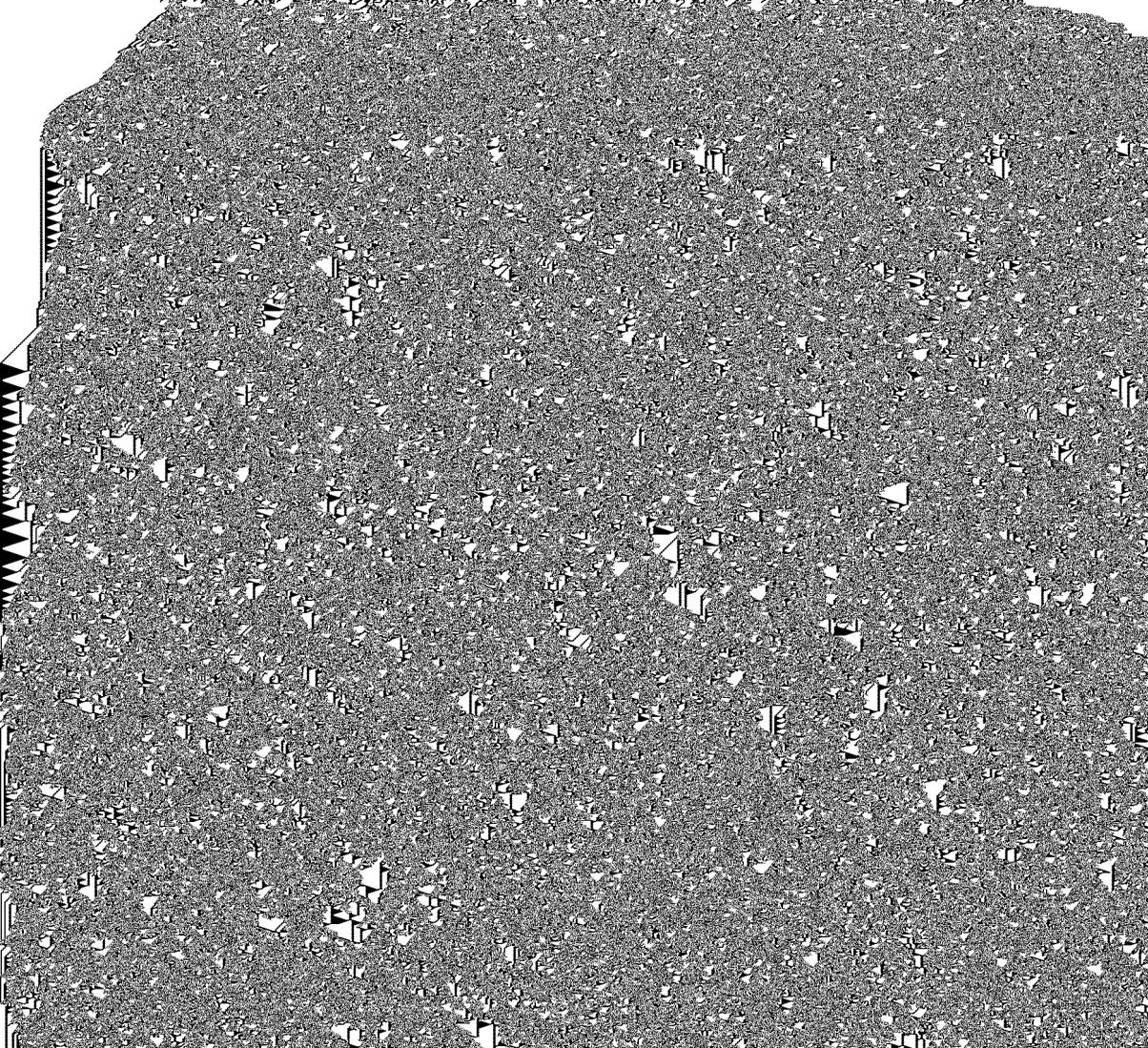
Si les examens ultrasonores et par résonance magnétique nucléaire sont couramment utilisables pour étudier les conséquences sur le fœtus et le prématuré des accidents liés à la prématurité, ils ne permettent pas encore de dépister la majorité des situations qui peuvent aboutir à cette prématurité, et 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'étirement 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 foeto-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 physiolo-



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 β . 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 fœtale a suscité de nombreuses études. Synthétisée à l'interface fœto-maternelle, elle est libérée des structures où elle est fortement représentée lors de la séparation des tissus fœtaux 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 fœtale dans le mucus vaginal

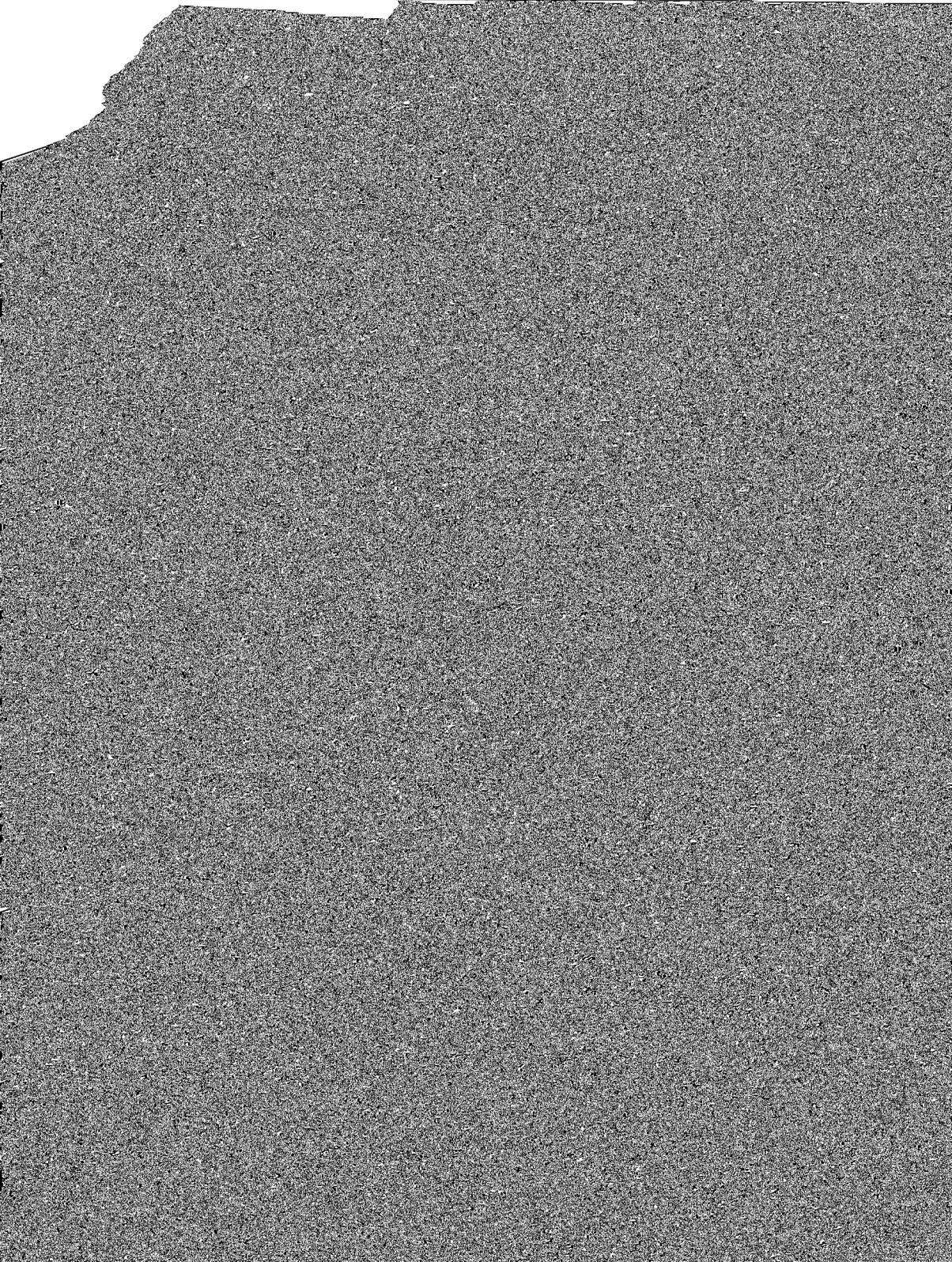
pour des valeurs supérieures à 0,05 mg/ml entre la 21^{ème} et la 37^{ème} semaine. Une étude montre que chez les femmes asymptomatiques et à bas risque, le taux de fibronectine foetale pourrait permettre de prédire l'accouchement prématuré dans un délai de 3 semaines, qu'il résulte d'une rupture prématurée 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' α -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 α , 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.



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 β -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.

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.

- 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 β -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.