

Prématurés

Un cerveau à protéger

Quand un enfant naît trop tôt, son cerveau n'est pas encore totalement formé. Comment évaluer le risque de séquelles ? Et comment mieux le préserver ?

Pourquoi Hugo est-il venu au monde trois mois trop tôt ? Fabienne ne le sait toujours pas. Par un après-midi tranquille de juin 2007, elle a ressenti de violentes contractions et s'est rendue aussitôt à l'hôpital le plus proche, à Lausanne. Là, au lieu des 39 semaines prévues, son fils Hugo est né à la 26^e semaine de grossesse, et pesait 950 grammes.

L'enfant a été immédiatement transféré en soins intensifs. Trois jours après, des examens par ultrasons ont révélé d'importantes hémorragies cérébrales. « À ce moment, j'ai fondu en larmes », confia sa mère.

Le pronostic d'Hugo était pessimiste. Il allait très probablement souffrir de paralysie cérébrale, une atteinte neurologique synonyme de handicap à vie, incluant des troubles de la posture et de l'activité motrice. Pour les parents, impossible de l'envisager. « Nous avons expliqué au personnel médical que nous ne voulions pas de mesures thérapeutiques lourdes destinées uniquement à maintenir notre enfant en vie », raconte Fabienne.

La nuit qui a suivi fut la pire de leur vie. Le lendemain, les médecins proposèrent tout de même aux parents de pratiquer une IRM sur Hugo. Un examen qui a l'avantage de prédire avec plus de précision le risque de paralysie cérébrale. Celui-ci réserve une surprise : seule une

Allison Abbot

est pharmacologue et correspondante du journal *Nature* à Munich.

En Bref

- De plus en plus d'enfants naissent prématurés. La probabilité de séquelles neurologiques est d'autant plus élevée que la naissance est précoce.
- Les connexions entre neurones étant incomplètes, le cerveau n'est pas armé pour traiter la richesse d'informations du monde extérieur.
- L'imagerie cérébrale permet de mieux apprécier les lésions initiales et participe au pronostic, en lien avec des données moléculaires, génétiques et cliniques.

partie assez restreinte du cerveau de l'enfant semble lésée. À peine 24 heures après leur première décision, les parents prennent alors un virage à 180 degrés : la vie de leur fils doit maintenant à tout prix être sauvée.

Un cerveau inachevé

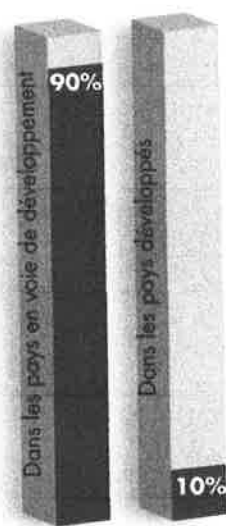
Grâce aux progrès médicaux réalisés depuis les années 1970, de plus en plus de prématurés (nés avant la 37^e semaine de grossesse) survivent à présent. Certains établissements tentent de sauver des enfants en deçà de 22 semaines. Cette évolution place médecins et parents face à des choix difficiles, la probabilité de handicap profond augmentant avec la précocité de la naissance. Seuls 1 à 2 % des enfants nés à terme souffrent ainsi de paralysie cérébrale, 9 % en sont atteints à 32 semaines, et 18 % à la 26^e semaine.

stimuler au mieux les enfants concernés. « Malheureusement, nous en savons encore trop peu pour établir des stratégies optimales », de l'aveu de Petra Hüppi, pédiatre en néonatalogie à l'université de Genève et chercheuse sur le développement cérébral des prématurés.

Selon l'Organisation mondiale de la santé, plus d'un bébé sur dix est prématuré, ce qui représente 15 millions de naissances par an. La plupart viennent au monde entre la 32^e et la 37^e semaine de grossesse ; 1,6 million naissent entre la 28^e et la 32^e semaine, et 780 000 enfants sont de grands prématurés nés avant la 28^e semaine de vie utérine (voir ci-dessous).

La prématurité est considérée comme la deuxième cause de mortalité dans le monde, après les infections pulmonaires. Dans les pays en voie de développement, 90 % des

Les prématurés dans le monde



Taux de mortalité des enfants prématurés

28^e - 32^e semaine :
1,6 million
de naissances par an

22^e - 28^e semaine :
780 000
naissances par an



Source : OMS



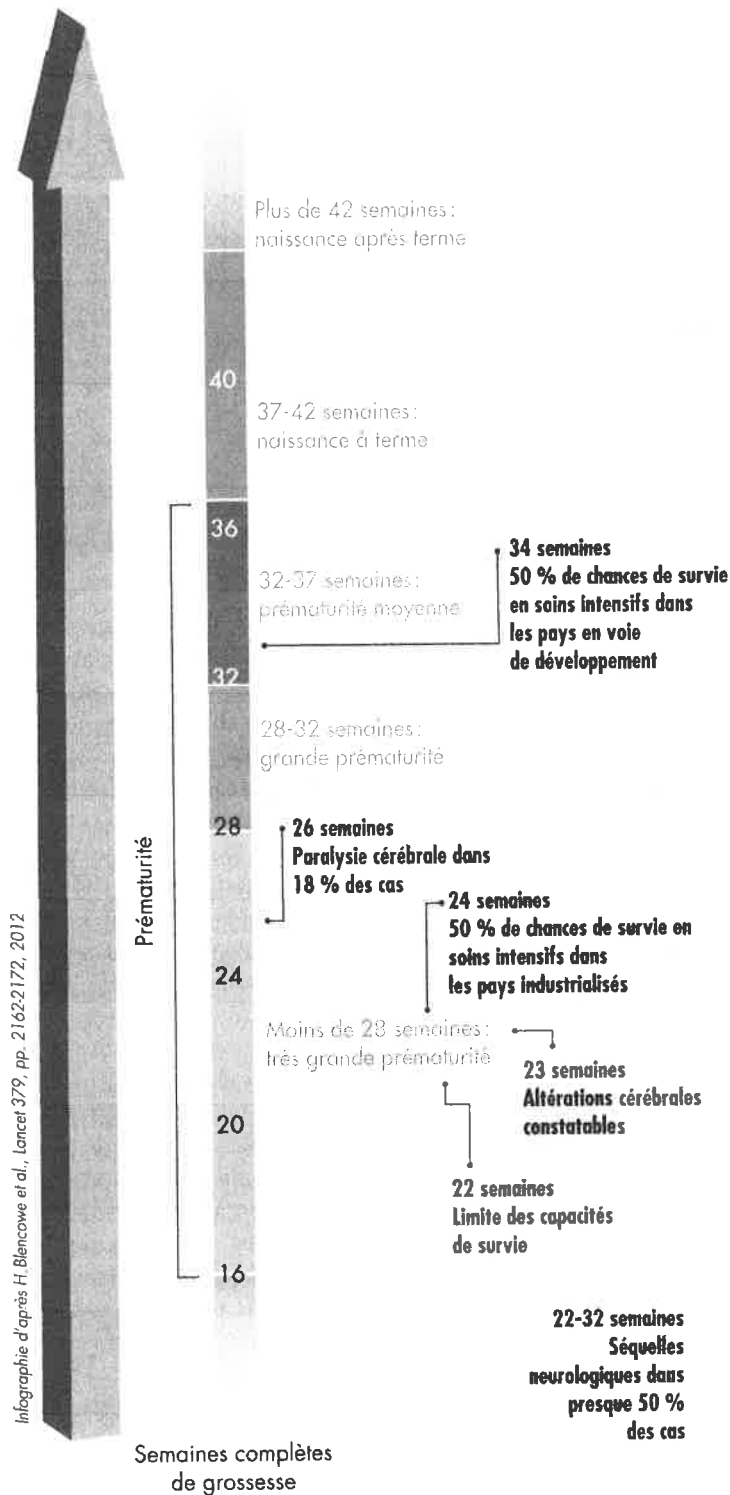
32^e - 37^e semaine :
12,75 millions
de naissances par an

Nos connaissances sur le cerveau prématuré, sans cesse plus avancées, influent à présent sur la décision des obstétriciens. Certaines études au long cours révèlent ainsi un risque accru de troubles cognitifs et comportementaux chez ces enfants – parfois jusqu'à un sur deux, selon les études.

Les spécialistes s'interrogent à la fois sur les causes de la prématurité et sur la façon d'en atténuer les conséquences et de

grands prématurés meurent peu après la naissance. Dans les pays plus riches dotés d'unités de soins intensifs, plus de 90 % survivent et les médecins parviennent à maintenir en vie des cas de plus en plus précoces. La limite de survie est actuellement placée aux alentours de la 22^e semaine de grossesse.

Pendant ces jours critiques où, au sortir du ventre de leur mère, les enfants luttent pour leur survie, leurs parents sont réduits



Chances de survie et conséquences à long terme
Onze pour cent des naissances dans le monde ont lieu avant la 37^e semaine. Plus la naissance est précoce, plus les risques médicaux augmentent. Des troubles du développement cérébral peuvent avoir un retentissement jusqu'à l'âge adulte.

à l'attente. Hugo a été opéré à plusieurs reprises pour traiter ses organes endommagés et reconnecter les principaux vaisseaux sanguins qui n'avaient pas pu se développer avant la naissance. Tout au long de cette période, les parents étaient avertis que leur enfant pouvait décéder à tout instant. « Je me sentais comme dans un train lancé à toute allure », déclare Fabienne en se remémorant cette époque. « Le train se penchait dans les virages, mais nous finissions toujours par retomber sur les rails. »

Vivre après la prématurité

Que se passe-t-il lorsque les premiers dangers ont été surmontés? Le devenir à long terme des prématurés a été très peu étudié, en partie parce que les tests standardisés sur la mémoire et le comportement sont à la fois longs et coûteux. Les scientifiques de l'INSERM ont évalué en 1997 l'étendue des problèmes de développement des prématurés en comparant plus de 2 000 enfants, issus de neuf régions, nés entre la 22^e et la 32^e semaine, avec 664 enfants nés à terme.

Chez la moitié des enfants prématurés parvenus à l'âge de 5 ans, les chercheurs ont observé des troubles du développement neuronal, et la proportion des enfants atteints de déficits cognitifs augmente avec chaque semaine de vie utérine en moins : 26 % des enfants nés à la 32^e semaine sont touchés et 44 % des enfants nés entre la 24^e et la 25^e semaine. Le groupe contrôle, quant à lui, ne comprend que 10 % d'enfants présentant des troubles cognitifs. « Nous avons été choqués par la quantité d'enfants rencontrant des difficultés », confie Petra Hüppi. Même si les enfants nés peu avant terme présentent un risque limité de séquelles cérébrales en comparaison des grands prématurés, leur nombre plus élevé représente finalement une incidence comparable, fait-elle remarquer.

Les conséquences de la prématurité apparaissent également plus tard dans la vie, comme l'a découvert en 2007 le psychologue spécialiste du développement Dieter Wolke, de l'université Ludwig-Maximilian à Munich. Ce dernier a examiné des patients nés au milieu des années 1980, entre la 26^e et la 31^e semaine de grossesse, une première fois à l'âge de 6 ans, puis à 26 ans. Il a noté que les difficultés cognitives restent

présentes à l'âge adulte chez de nombreux sujets : la moitié conservent des troubles légers, un quart présentent des déficits plus sérieux. La plupart ont une capacité d'attention plus limitée dans le temps et le groupe test obtient dans l'ensemble de moins bons résultats scolaires et une moindre réussite professionnelle qu'un groupe contrôle.

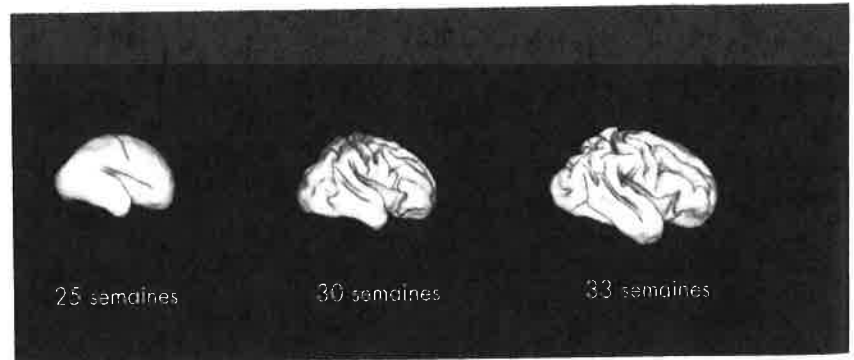
Aujourd'hui en poste à l'université de Warwick en Angleterre, Dieter Wolke étudie des différences plus subtiles dans le mode de vie de ces personnes. « Les prématurés semblent moins disposés au risque, dit-il, ils boivent et fument moins, ont leur premier rapport sexuel plus tard que la moyenne. » Un constat encore sans explication.

Les chercheurs émettent toutefois une hypothèse : la connexion des neurones dans le cerveau serait moins complète lorsqu'une partie du développement cérébral n'a pas eu lieu *in utero*. « Le cerveau encore immature reçoit une quantité de stimuli sensoriels, signaux visuels ou sensation de pesanteur, qu'il ne peut pas encore traiter », précise Ghislaine Dehaene-Lambertz, pédiatre à l'unité 922 de l'INSERM à Gif-sur-Yvette, près de Paris. Or, nombre de ces stimulations sensorielles sont à la fois intenses, irrégulières dans le temps et inévitables dans les services de soins intensifs pour prématurés.

De premiers clichés d'imagerie cérébrale révèlent que des anomalies de la connectivité des neurones favorisent certains troubles cognitifs chez les prématurés. En 2014, des collègues de Petra Hüppi à l'université de Genève ont examiné 52 prématurés parvenus à l'âge de 6 ans, en utilisant une méthode d'imagerie cérébrale permettant de visualiser les connexions entre neurones. Ils ont observé un plus faible nombre de régions cérébrales bien organisées et dotées de faisceaux de neurones densément compactés. Les enfants jouissaient quant à eux de facultés cognitives et sociales moins développées que d'autres enfants du même âge nés à terme.

La même année, le néonatalogiste Jeffrey Neil a observé fonctionner le cerveau de prématurés en l'absence de toute stimulation. Dans ces circonstances se met en action un réseau neuronal baptisé « réseau par défaut », reflet des principales connexions cérébrales présentes avant la naissance. Menées à la clinique pédiatrique Saint-Louis

du Missouri, ces investigations ont révélé que le réseau par défaut des prématurés nés entre la 23^e et la 29^e semaine est moins développé et moins complexe que celui des autres enfants. Une lacune qui persiste à l'âge adulte, comme l'a observé en 2014 l'équipe de Dieter Wolke.



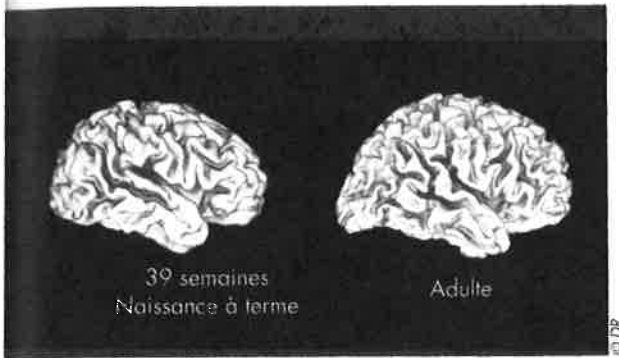
À 25 semaines de développement, le cerveau du fœtus a un volume de 150 cm³ environ. À 39 semaines, son volume a triplé. Il s'accroît en moyenne de 3 cm³ chaque jour. Les sillons qui se forment augmentent sa surface externe et ses capacités de traitement des stimuli.

Pour en savoir plus, l'idéal serait de suivre sur toute une vie à la fois des prématurés et des enfants nés à terme. C'est difficile, d'une part à cause des inévitables changements de domicile sur ces périodes, mais aussi parce que les parents, après avoir été confrontés à la question de la prématurité, ont d'autres soucis en tête que de placer leur progéniture dans un local à IRM bruyant dont l'usage n'est pas indispensable sur un plan médical (certains pays comme les Pays-Bas l'interdisent même)... Qui ne les comprendrait? Certains médecins, d'ailleurs, évitent de recourir à l'IRM dans des moments aussi éprouvants sur les plans médical et émotionnel.

Il reste que Fabienne a été heureuse que son fils ait pu être examiné une seconde fois de manière plus approfondie; elle se souvient du long chemin conduisant du service de pédiatrie jusqu'au local d'IRM: « Je courais comme une folle à travers un couloir souterrain, avec Hugo à côté de moi dans sa couveuse. Pour moi, c'est à cela que doit ressembler le tunnel qu'on traverse avant de mourir. »

Entretemps, quelques équipes ont entamé de vastes études à l'échelle mondiale. Les jeunes participants doivent être testés régulièrement dès leur naissance, pour collecter des données concernant leurs capacités cognitives et comportementales ainsi que leurs profils génétiques et leur activité cérébrale. En France, un programme baptisé EPIPAGE-2 est en cours sur 4 200 prématurés. Au Collège

royal de Londres, le néonatalogiste David Edwards projette de collecter des images du cerveau d'enfants depuis le stade intra-utérin jusqu'à l'âge de 2 ans, tout en réalisant des prélèvements sanguins. Inévitablement, certains seront des prématurés et livreront des enseignements précieux. On espère



notamment identifier des marqueurs moléculaires aptes à prédire la probabilité qu'un enfant soit atteint de troubles du développement cérébral.

Selon les premières analyses de David Edwards, le développement du cerveau est piloté par des gènes en partie impliqués dans les échanges de tissu adipeux. Ces derniers influençant la formation de la gaine de myéline enveloppant les longs faisceaux axonaux, cela expliquerait que certains facteurs héréditaires interviennent dans le développement cérébral des prématurés. « Peut-être certains profils génétiques sont-ils protecteurs en situation de prématurité », imagine ainsi le chercheur.

De l'EPO pour maturer

Il semble encore trop tôt pour envisager de nouvelles possibilités de traitement à court terme, tant notre compréhension des processus cellulaires et moléculaires à l'œuvre dans le cerveau en développement reste parcellaire. Petra Hüppi teste en ce moment, à Genève, les effets de l'érythropoïétine, une molécule qui stimule la production de globules

rouges et est déjà utilisée en thérapie de routine pour améliorer l'oxygénation des organes.

Cette substance dopante, plutôt habituée des chroniques sportives, a un effet protecteur sur les cellules nerveuses. Sa capacité à stimuler durablement le développement neuronal sera ainsi testée auprès de 500 grands prématurés suivis en IRM. De premiers résultats publiés en 2014 ont révélé que le développement des enfants traités à l'EPO subissait une amélioration. Pour consolider ces résultats, il faudra suivre ces enfants jusqu'à l'âge de 2 ans, lorsque leur système nerveux aura acquis davantage de maturité.

Pour Petra Hüppi, les nouvelles techniques d'investigation constituent une aide à la décision, sans éliminer pour autant toute responsabilité. Les examens d'IRM peuvent certes en aider certains, comme Fabienne, en donnant une meilleure estimation des dommages cérébraux et du risque de séquelles. Mais selon David Edwards, l'imagerie cérébrale seule n'est pas d'un grand secours. Il s'agit bien plus de combiner les clichés avec des données génétiques, moléculaires et cliniques. Tout en sachant qu'il restera la question des moyens à mettre en œuvre (notamment, l'aide personnalisée dans la vie quotidienne et à l'école) pour atténuer les difficultés de ces enfants.

*L'imagerie
cérébrale doit être
associée
à des données
génétiques,
moléculaires et
cliniques pour
constituer une aide
au pronostic.*

Cette question touche directement Fabienne. À 8 ans, Hugo a des problèmes de motricité fine et de vision, et a besoin de soins spéciaux. Sa mère suit de nombreux programmes d'entraînement pour le soutenir dans sa vie de tous les jours. Car son fils apporte des joies inépuisables et elle ne regrette pas la décision prise grâce à l'IRM. « Les neurologues ont su nous dire que notre enfant aurait une vraie qualité de vie », dit-elle. Elle attend maintenant que les recherches sur le développement cérébral des prématurés connaissent un second souffle. « Dans l'espoir que ces connaissances aboutiront à des mesures concrètes utiles aux parents. » ■

Bibliographie

- P. Ancel et al., EPIPAGE-2: A Preterm Birth Cohort in France in 2011, in *BMC Pediatrics*, vol. 14, p. 97, 2014.
- S. Erygit Madzwamuse et al., Neurocognitive Performance of very Preterm or very Low Birth Weight Adults at 26 years, in *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 10.1111/jcpp.12358, 2014.
- E. Fichi-Gomez et al., Structural Brain Connectivity in School-Age Preterm infants Provides Evidence for Impaired Networks Relevant for Higher Order Cognitive Skills and Social Cognition, in *Cerebral Cortex*, 10.1093/cercor/bhu073, 2014.
- R. Leuchter et al., Association Between Early Administration of High-Dose Erythropoietin in Preterm Infants and Brain MRI Abnormality at Term Equivalent Age, in *Journal of the American Medical Association*, vol. 312, pp. 817-824, 2014.