

EPIBEL

# Prévalence et pronostic à court terme de la prématurité extrême en Belgique

PIET VANHAESEBROUCK<sup>1</sup> POUR LE GROUPE D'ÉTUDE EPIBEL



L'étude EPIBEL s'est penchée sur toutes les naissances "inborn" d'âge gestationnel de 22 à 26 semaines d'enfants nés en Belgique durant les années 1999 et 2000. Nous vous proposons un aperçu des résultats les plus importants.

### LES DONNÉES DESCRIPTIVES

Les 19 centres périnataux belges ont tous participé à l'étude. 525 dossiers ont ainsi été étudiés, dont 40% concernaient des mort-nés et environ 60% des enfants nés vivants. Les dossiers retenus sont distribués dans tous les âges gestationnels considérés, allant de 72 dossiers pour 22 semaines à plus de 160 pour 26 semaines (figure 1). Le poids moyen à la naissance varie de 400 à 830 g. 203 enfants sur les 525 sont décédés avant la naissance, la majorité aux âges gestationnels les plus bas. Les 203 mort-nés correspondent à 119 décès intrapartaux et à 84 interruptions médicales de grossesse. Par ailleurs, 19 des 322 enfants nés vivants sont morts en salle d'accouchement après un essai délibéré de réanimation. Enfin, des 303 enfants admis en service de néonatalogie intensive (NIC), 40% sont morts durant leur hospitalisation initiale. La mortalité globale atteint ainsi deux tiers (350/525) des enfants issus de grossesses à fœtus vivant au début du travail dans la tranche d'âge de 22 à 26 semaines.

### LA DÉCISION DE NON-INTERVENTION

La décision de non-intervention en salle d'accouchement est une décision "de principe" dans la moitié des 106 cas informatifs



La durée de séjour en NIC pour les survivants est très longue avec une moyenne de 96 jours.

disponibles. Le seul fait de naître avant 25 semaines est suffisant pour une décision de non-intervention dans plusieurs unités NIC. Globalement les néonatalogues sont encore peu impliqués dans ces prises de position, mais nous avons constaté un changement sensible entre les deux années étudiées. Le refus parental n'a été mentionné que dans deux cas et dans un seul centre. Les attitudes sont très différentes d'une unité à l'autre. Certains centres prennent des décisions de principe à 100%, dans d'autres le néonatalogue est impliqué fréquemment et parfois les décisions sont prises par le gynécologue seul.

### LE TAUX DE SURVIE

Le taux de survie pour les enfants nés vivants est de 54% pour le groupe entier. Ce taux passe de 6% pour les 23 semaines à plus de 70% pour les enfants de 26 semaines. L'histogramme (figure 2) montre les taux de survie EPIBEL<sup>2</sup> comparés à ceux

d'EPIPAGE, d'EPICURE et du Réseau canadien<sup>3-5</sup>. Le taux de survie varie largement d'une unité à l'autre, allant de 32 à 93%. Cependant, pour les 14 unités (288/322 enfants) qui ont également rapporté des décès en salle d'accouchement, le taux médian se situe à 50% avec un écart interquartile beaucoup moins étendu. Il est significativement différent des 64% pour les 5 unités (34 enfants) qui n'ont inclus que les enfants admis en NIC. Ceci démontre l'influence très importante sur les taux de survie du changement de "contenu" du dénominateur dans cette tranche d'âge gestationnel<sup>6</sup>.

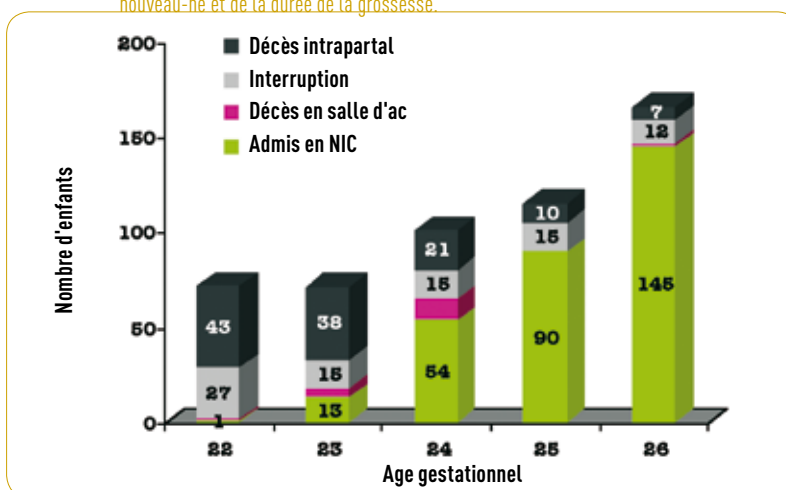
### LES FACTEURS DE RISQUE ASSOCIÉS AU DÉCÈS POSTNATAL

Les facteurs de risque associés au décès postnatal sont un accouchement par voie basse, un âge gestationnel moins avancé, l'apparition précoce (< 48 heures de vie) d'un syndrome de rupture alvéolaire, un

**Piet Vanhaesebrouck** est chef du service Neonatal Intensive Care (NIC) à l'UZ Gent et chargé de cours en pédiatrie.

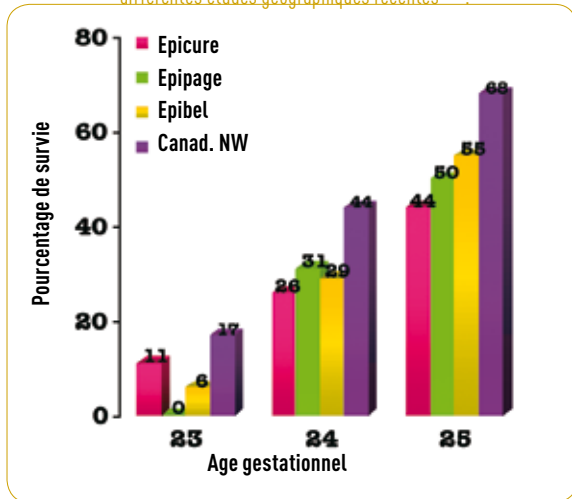
piet.vanhaesebrouck@ugent.be

FIGURE 1 Répartition des dossiers étudiés en fonction du pronostic vital initial du fœtus ou du nouveau-né et de la durée de la grossesse.





**FIGURE 2** Taux de survie des enfants prématurissimes nés vivants dans différentes études géographiques récentes [2-5]



nombre élevé de jours sous ventilation artificielle et une  $F_{iO_2}$  augmentée dans les 12 premières heures de vie. Il est intéressant de constater que le risque de décès postnatal n'est pas influencé par le sexe de l'enfant, ni par la pluralité, de même que l'usage du surfactant n'influence pas le taux de mortalité chez ces enfants pré-viables.

## LA DURÉE DE SÉJOUR

La durée de séjour en NIC pour les survivants est très longue avec une durée médiane de 96 jours, comparée à celle d'enfants décédés pour lesquels la médiane se situe à 14 jours. C'est le reflet d'une mortalité forte durant les premières semaines de vie et a pour conséquence que 90% des jours d'hospitalisation et 70% des jours de ventilation artificielle sont "utilisés" pour les survivants. Quoique les enfants de moins de 27 semaines ne constituent que 2% des admissions en NIC, ils occupent en continu 10% des lits NIC reconnus dans notre pays.

## LES GROSSESSES MULTIPLES

Un tiers des enfants admis en NIC est issu d'une grossesse multiple. Cette donnée correspond aux chiffres d'autres études comparables en Europe<sup>3,5</sup>. L'âge de la mère est supérieur à 35

ans dans 21% des grossesses. Ce pourcentage est le double de celui observé pour l'ensemble de la population des femmes enceintes en 2000. De plus, 18% des enfants étaient le fruit d'une procréation médicalement assistée, presque 5 fois le taux de la population globale. Cette association forte entre prématurité extrême et grossesse multiple, dans plusieurs études, suggère un lien très probable avec l'utilisation de techniques de procréation assistée<sup>3-5</sup>.

## LE TAUX DE CÉSARIENNE

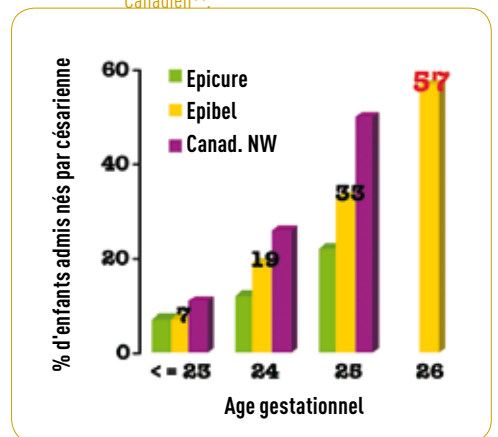
Le taux de césarienne varie de 14 à 75% d'un centre à l'autre avec un chiffre médian de 41%. Pour les enfants de moins de 26 semaines, nous nous situons entre les taux d'EPICURE et ceux du Réseau canadien (figure 3). Le taux de césarienne atteint plus de 57% dans l'étude EPIBEL pour les enfants d'âge gestationnel de 26 semaines. Nous avons trouvé une corrélation hautement significative ( $P < 0,001$ ) entre le taux de césarienne et le taux de survie pour les enfants admis en NIC. Par contre, dans l'analyse multivariée des facteurs de risque associés à la neuromorbidité sévère d'une part et aux complications spécifiques majeures d'autre part, chez les 175 enfants nés vivants, la césarienne n'est pas apparue associée à un pronostic de morbidité plus favorable. Dans 13 unités où les données nécessaires étaient disponibles, nous avons pu constater une corrélation positive entre le taux d'admission des enfants nés vivants et le taux de césarienne ( $R^2 = 0,55$ ,  $P < 0,05$ ). Cela pourrait s'expliquer par le degré de complaisance avec lequel le gynécologue est prêt à faire une césarienne, suivi de l'obligation morale, presque impérative pour le néonatalogue, de sauver activement la vie de l'enfant à naître, ne serait ce

que temporairement. A l'inverse, cette relation peut également être le signe d'une attitude proactive du néonatalogue et/ou des souhaits des parents concernés – basée ou non sur des résultats locaux supposés meilleurs – qui pourraient induire moins de répulsion de la part du gynécologue à faire une césarienne pour un enfant pré-viable. Notre étude ne nous le dira pas, mais cela illustre bien le fait que l'approche obstétricale a un réel impact sur le devenir des enfants en très bas âge gestationnel, comme l'a très bien démontré une étude suédoise récente, comparant le sud du pays ayant une attitude plutôt "restrictive" au nord restant favorable à une approche "proactive"<sup>7</sup>.

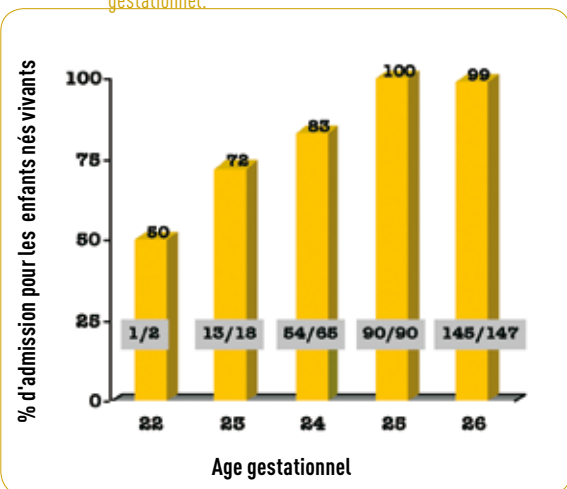
## L'ADMISSION EN SOINS INTENSIFS NÉONATALS

Le taux d'admission en soins intensifs néonataux pour les enfants nés vivants augmente significativement avec l'âge gestationnel (figure 4). Ce diagramme nous fait penser d'une part que, globalement, dans notre pays, la limite d'âge pour une non-intervention éventuelle en salle d'accouchement se situe en dessous de 25 semaines et, de l'autre, que probablement la majorité des nés vivants de 24 et 23 semaines sont activement pris en charge. Néanmoins ce n'est pas du tout certain, puisque beaucoup d'enfants pour qui une "décision de principe" de non-intervention avait été prise avant la naissance, ne sont pas retrouvés dans les nés vivants, mais sont, pour la

**FIGURE 3** le taux de césarienne en fonction de l'âge gestationnel dans EPIBEL comparé à celui des études du réseau EPICURE<sup>(3)</sup> et du Réseau Canadien<sup>(4)</sup>.



**FIGURE 4** Pourcentage d'enfants nés vivants admis dans un centre de soins néonataux intensifs (NIC) en fonction de l'âge gestationnel.



plupart du temps répertoriés comme étant mort-nés par décès intrapartal ou non (figure 1).

## LA MORBIDITÉ NÉONATALE

### SEQUELLES RESPIRATOIRES

Personne ne sera surpris que plus de 90% de notre cohorte admis en NIC nécessitaient une ventilation artificielle. Ce sont plutôt les 7% de non-ventilés qui nous étonnent. L'utilisation du surfactant est, comme dans EPICURE, très répandue chez ces tout-petits,

37 jours pour les survivants de 24 semaines (figure 5). Ce chiffre est très différent de celui des enfants de 25 semaines (15 jours) et de celui des enfants de 26 semaines (6 jours). Le diagramme de cette diminution proportionnelle du support ventilatoire semble montrer une "cassure" physiologique plus ou moins insurmontable entre 24 et 25 semaines d'âge gestationnel.

### SEQUELLES NEUROLOGIQUES

A la sortie, 12% des enfants souffrent d'une hémorragie intracrânienne sévère (grade 3 ou 4). Ce chiffre s'élève à 25% pour les enfants admis. Ce constat échographique est fréquemment la raison principale pour une décision d'arrêt de soins. Ceci explique la différence importante entre ces deux chiffres. Une leucomalacie kystique est présente chez 10% des survivants. Par ailleurs, 7% sont atteints d'hydrocéphalie franche, nécessitant une dérivation permanente.

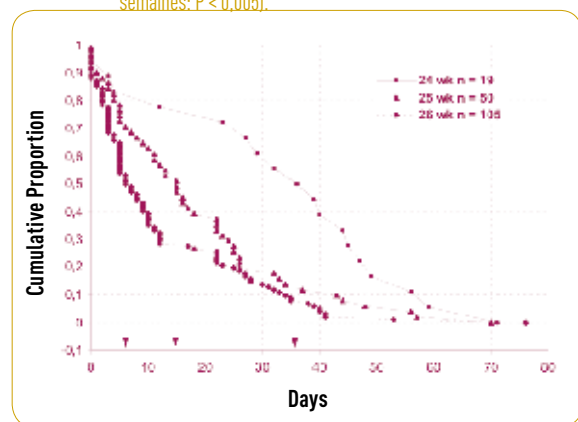
### AUTRES SÉQUELLES

Le canal artériel a été ligaturé chez un enfant sur dix. 25% des enfants ont développé une rétinopathie du prématuré stade 3 ou plus et 20% des survivants ont subi un traitement par laser ou cryothérapie. Près d'un quart des enfants survivants (23%) ont subi une chirurgie abdominale majeure, dans la grande majorité des cas pour entérocolite nécrosante ou perforation(s) intestinale(s) isolée(s).

### ECHELLE PRONOSTIQUE DE SURVIE INTACTE À COURT TERME DES ENFANTS ADMIS

Pour avoir une idée plus dynamique de la morbidité néonatale, nous avons construit une "échelle pronostique" à la sortie, pour laquelle nous avons défini "une survie intacte à court terme" (figure 6). Ce type de survie intacte est défini par l'absence de séquelles neurologiques gravissimes et également par l'absence de complications majeures spécifiques aux soins intensifs néonataux au moment de la sortie. Les séquelles neurologiques majeures comprennent une hémorragie intracrânienne de grade 3 ou 4, une leucomalacie kystique et un examen neurologique anormal, présent ou suspecté, à la sortie. Les complications spécifiques sont en premier lieu la rétinopathie du prématuré traitée, la maladie respiratoire chronique, la ligature du canal artériel et en dernier l'entérocolite nécrosante ou perforation(s) intestinale(s). Les enfants présentant ces séquelles neurologiques et complications spécifiques sont consécutivement déduits du groupe initial dans un ordre hiérarchisé. La première partie du tableau concerne la survie simple. 72, 56 et 35% des enfants admis en NIC avec un âge gestationnel de 26, 25 et 24 semaines respectivement sont sortis vivants. Après déduction consécutive des séquelles neurologiques majeures déjà énumérées chez

**FIGURE 5** Proportion cumulative du support ventilatoire endotrachéal selon l'âge gestationnel chez les enfants sortis vivants: les flèches indiquent la durée médiane du support respiratoire chez les enfants de 24, 25 et 26 semaines (24 vs 25 et 26 + 25 vs 26 semaines:  $P < 0,005$ ).



1 Avec Karel Allegaert, Jean Bottu, Christian Debauche, Hugo Devlieger, Martine Docx, Anne François, Dominique Haumont, Jacques Lombet, Jacques Rigo, Koenraad Smets,

Inge Vanherreweghe, Bart Van Overmeire et Patrick Van Reempts.  
2 Vanhaesebrouck P, Allegaert K, Bottu J, Debauche C, Devlieger H, Docx M, François

A, Haumont D, Lombet J, Rigo J, Smets K, Vanherreweghe I, Van Overmeire B, Patrick Van Reempts P. The EPICURE Study: Outcomes to Discharge From Hospital for Extremely Preterm

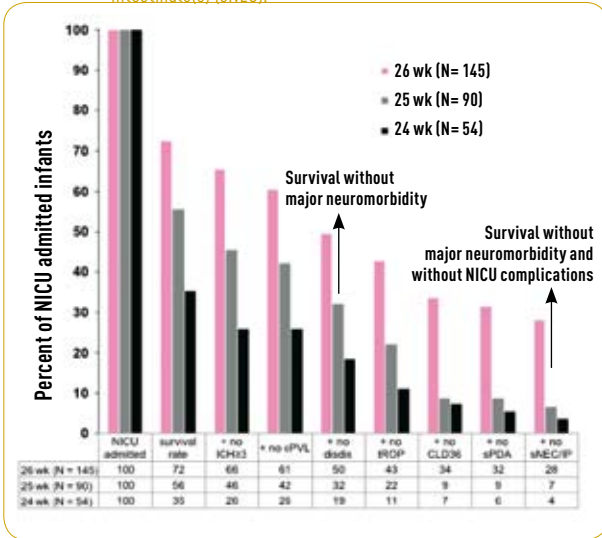
Infants in Belgium Pediatrics 2004;114:663-675.  
3 Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR for the EPICure Study group. The EPICure

study: Outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. Pediatrics 2000;106:659-671.  
4 Chan K, Ohlsson A, Synnes A, Lee DSC, Chien L-Y, Lee SK

**FIGURE 6** Echelle pronostique de survie intacte à court terme des enfants admis avec un âge gestationnel de 24 à 26 semaines. Les séquelles neurologiques sévères sont les hémorragies intracrâniennes de grade 3 et 4 ou les hydrocéphalies dérivées (ICH  $\geq$  3), les leucomalaciques kystiques (cPVL) et un handicap présent ou suspecté à la sortie (disdis). Les complications spécifiques reliées aux soins intensifs néonataux sont la ROP traitée (tROP), la MRC à 36 d'âge postmenstruel (CLD36), la ligature chirurgicale du canal artériel persistant (sPDA) et l'entérocolite nécrosante ou perforation(s) intestinale(s) (sNEC).



La croissance postnatale est très perturbée chez la majorité des enfants de moins de 27 semaines d'âge gestationnel.



majeures se situe à 58%. Une survie intacte, c.-à-d. sans complications neurologiques ni complications spécifiques majeures, fait descendre ce nombre à 20% avec un écart interquartile de 21%.

**LA MORBIDITÉ CUMULATIVE**

63% des survivants ont au moins une des 3 morbidités majeures (une neuromorbidité sévère, une MRC à 36 s ou une

de l'hôpital. Il est bien établi que cette phase de malnutrition peut à elle seule entraîner un déficit neurologique ultérieur.

**COMPARAISON AVEC D'AUTRES ÉTUDES GÉOGRAPHIQUES RÉCENTES**

Quand nous comparons les données EPIBEL à ceux d'autres études géographiques récentes<sup>3-5, 8</sup>, nous constatons (à l'exception des résultats de la Nouvelle-Zélande) qu'une survie accrue semble aller de pair avec une augmentation absolue de la morbidité néonatale sévère, ce qui résulte en un taux de survie sans séquelles majeures presque immuable et fixé aux alentours de 15% (figure 8).

les enfants survivants, les groupes restants représentent 50, 32 et 19% des enfants admis. Finalement, après soustraction séquentielle des enfants ayant présenté des complications spécifiques dans un ordre pré-établi des groupes d'enfants sans séquelles neurologiques, la fraction restante correspondant à la définition de survivant intact à court terme, était de 28% à 26 semaines d'âge gestationnel. Seulement 7 et 4% des enfants admis à 25 et 24 semaines respectivement subsistent comme "survivants intacts".

**PRONOSTIC À COURT TERME DES ENFANTS SORTIS VIVANTS**

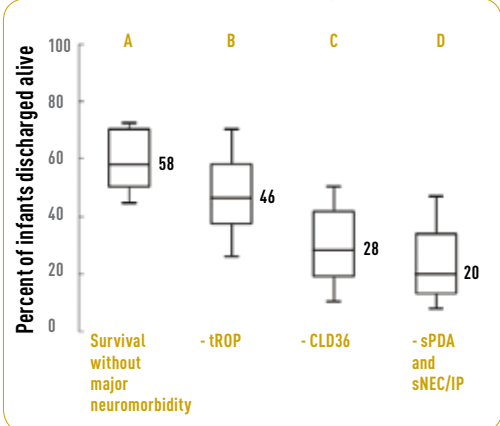
Le diagramme suivant (figure 7) montre le pronostic à court terme pour les 175 enfants "sortis vivants" dans les différents centres de soins intensifs néonataux. Le chiffre médian pour une survie sans séquelles neurologiques

rétinopathie traitée) au moment de la sortie. La présence de plus d'une des 3 morbidités majeures chez un même enfant admis est significativement plus importante chez les enfants de 24 à 25 semaines d'âge gestationnel comparée à celle du groupe des enfants à 26 semaines (P = 0,014).

**LA CROISSANCE POSTNATALE**

La croissance postnatale est très perturbée chez la majorité des enfants de moins de 27 semaines d'âge gestationnel. Le gain de poids intra-utérin normal se situe aux alentours de 14 à 20 g par kg et par jour. Les enfants de 24 à 26 semaines de l'étude EPIBEL n'atteignent en moyenne que 10 g/kg/jour en période postnatale. A l'admission, 16% des enfants présentaient un retard de croissance intra-utérin. La proportion de retard de croissance s'élevait à 59% au moment de la sortie

**FIGURE 7** Pronostic à court terme des 175 enfants sortis vivants: box-and-whisker plots (médiane  $\pm$  écart interquartile) pour une survie sans neuromorbidité majeure (58%  $\pm$  20; A), survie sans séquelles neurologiques sévères et sans tROP (46%  $\pm$  21; B), survie sans neuromorbidité, tROP et CLD (28%  $\pm$  23; C) et survie sans neuromorbidité, tROP, CLD et sPDA ou NEC/IP (20%  $\pm$  21; D).



and the Canadian Neonatal Network. Survival, morbidity, and resource use of infants of 25 weeks' gestational age or less. Am J Obstet Gynecol 2001;185:220-226.  
5 Iarroque B, Samain H au nom du groupe Epipage. Etude Epipage: mortalité des

enfants grands prématurés et état d'avancement du suivi. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 2001;30:S33-41.  
6 Evans DJ, Levene MI. Evidence of selection bias in preterm survival studies: a systematic review. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F79-F84.

7 Hakansson S, Farooqi A, Holmgren PA, Serenius F, Hogberg U. Proactive management promotes outcome in extremely preterm infants: a population-based comparison of two perinatal management strategies. Pediatrics. 2004;114:58-64.

8 Cust AE, Darlow BA, Donoghue DA, on behalf of the Australian and New Zealand Neonatal Network (ANZNN). Outcomes for high risk New Zealand newborn infants in 1998-1999: a population based, national study. Arch Dis Child Fetal

Neonatal Ed 2003;88:F15-F22.  
9 Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. N Engl J Med 2000;343:378-384.

## NÉCESSITÉ D'UN SUIVI À LONG TERME

Pour conclure, il est important d'insister sur le fait que la morbidité hospitalière – quoique très prédictive – n'est pas l'équivalent direct d'un handicap ultérieur certain. D'où l'importance d'un suivi à long terme, que nous essayons de réaliser. L'étude EPICURE nous montre le chemin avec un taux de handicap sévère à modéré pour la moitié des enfants de < 26 semaines à l'âge corrigé de 30 mois et des difficultés d'apprentissage importantes chez 40% à l'âge de 6 ans<sup>9</sup>. Il reste néanmoins à souligner que le pronostic global, et pas seulement en taux de survie, s'améliore très profondément



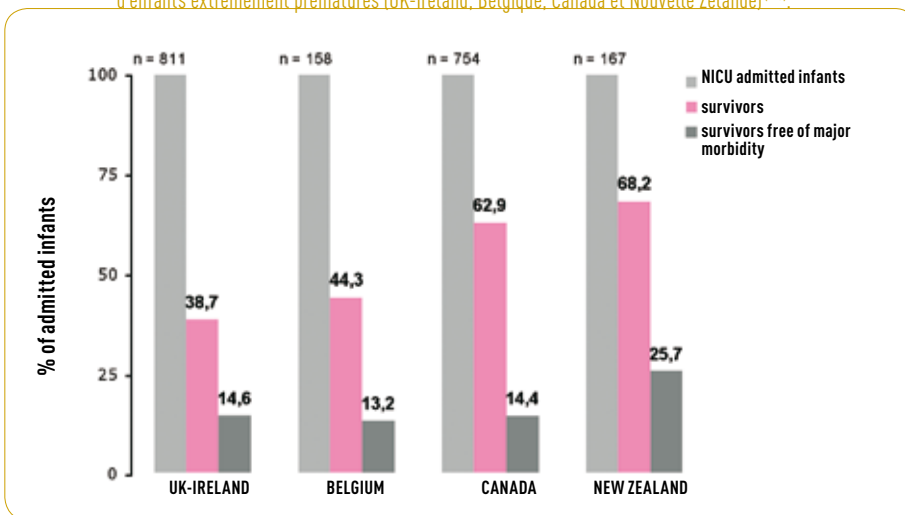
Le pronostic global, et pas seulement en taux de survie, s'améliore très sensiblement entre 24 et 28 semaines d'âge gestationnel.

entre 24 et 28 semaines d'âge gestationnel. Nous croyons pouvoir soutenir une prise en charge pro-active dès l'âge de 26 semaines complètes dans des conditions cliniques favorables. Par ailleurs, l'option de non-intervention devrait être proposée très explicitement aux parents d'un enfant de moins de 26 semaines. En outre, le transfert intra-utérin vers un centre régional de soins périnataux ne devrait

pas toujours signifier une prise en charge nécessairement active. Et, finalement, un suivi standardisé devrait être inclus obligatoirement dans chaque prise en charge active. Certains cliniciens ont une appréhension non-prouvée de parfois être les créateurs involontaires d'une "médecine de classe". Il nous vient parfois le sentiment profond qu'à la fin du combat, parfois futile, survivent plutôt les enfants pré-viables des familles les moins aisées comme les familles allochtones, les parents peu scolarisés, les parents très ou trop jeunes, ou encore les parents ayant eu recours à la procréation médicale assistée. Ceux-ci, souvent après une longue démarche, souhaitent "à tout prix" l'enfant tant désiré. Ce sont peut-être eux aussi qui, par l'information audiovisuelle omniprésente soulignant les performances médicales, croient le plus aux "miracles" de la médecine actuelle. ○

Merci au CIPAP (Centre d'Information, de Prévention et d'Accompagnement de la Prématurité asbl) et à sa présidente, Anne Bednarek, qui ont gracieusement mis à la disposition de Hospitals.be les illustrations de cet article.

**FIGURE 8** Taux de survie global et taux de survie sans morbidité néonatale majeure au moment de la sortie chez des enfants admis en NIC de < 26 semaines d'âge gestationnel dans des cohortes récemment publiées d'enfants extrêmement prématurés (UK-Irlande, Belgique, Canada et Nouvelle Zélande)<sup>(2-5)</sup>



## EPIBEL, EEN GEOGRAFISCHE STUDIE OVER DE PREVALENTIE EN DE KORTE TERMIJN PROGNOSE VAN EXTREME PREMATUREIT IN BELGIË

**P**erinatale gegevens van 525 extreem preterm geboren baby's (≤ 26 weken zwangerschap) werden verzameld in 1999 en 2000 in de 19 Belgische perinatale centra om de mortaliteit en de morbiditeit te bestuderen bij het verlaten van het ziekenhuis. Levensreddende zorgen werden toegediend aan 322 levendgeborenen van wie 303 voor intensieve zorg werden opgenomen op de dienst neonatale intensieve zorgen (NIC). Het overlevingscijfer van de levendgeborenen was 54%. Onder de kinderen die nog in leven waren na 1 week werd 82% levend ontslagen. Bevalling langs vaginale weg, kortere zwangerschapsduur, een luchtleksyndroom (vb. pneumothorax), langere afhankelijkheid van kunstmatige beademing en een aanvankelijk hoge zuurstofbehoefte waren onafhankelijke factoren die samen gingen met overlijden. Het geslacht, meerlingenzwangerschap of behandeling met surfactant hadden geen invloed op de sterfte.

Onder de 175 overlevenden vertoonde 63% minstens één ernstige verwikkeling bij het verlaten van het ziekenhuis (ernstige neuromorbiditeit, chronische longziekte bij de postmenstruele leeftijd van 36 weken of behandelde prematuriteitsretinopathie). De kans op overleven vrij van ernstige neonatale morbiditeit bij het verlaten van het ziekenhuis was kleiner dan 15 percent (21/158) voor de opgenomen kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 26 weken. Indien met de huidige beschikbare middelen een verlenging van de zwangerschap niet succesvol is, dienen de toekomstperspectieven uitgelegd en de behandelingsopties, met inbegrip van niet-ingrijpen, uitdrukkelijk besproken te worden met de ouders van een pasgeborene met een zwangerschapsleeftijd van minder dan 26 weken, binnen de grenzen van de medische toepasbaarheid en haalbaarheid.