

les cardiaques fonctionnelles, on peut imaginer la formation de gamètes. Les résultats obtenus chez la souris indiquent que ce sera un jour possible, même si les obstacles sont encore nombreux.

Il s'agit d'obtenir, à partir de cellules pluripotentes induites, des cellules germinales primordiales – les cellules à partir desquelles se forment les ovules et les spermatozoïdes –, et de leur faire suivre le processus long et complexe de fabrication des gamètes. Il faut pour cela maîtriser trois principaux types de phénomènes : la méiose (la division des cellules germinales qui crée le génome spécifique de chaque gamète), la maturation épigénétique, c'est-à-dire de l'environnement des gènes, qui va réguler notamment l'expression différentielle de certains gènes d'origine paternelle et maternelle, et enfin l'édification de tous les éléments cellulaires et moléculaires indispensables à la fécondation et au développement de l'embryon.

Pour ce faire, la cellule germinale doit être placée au sein d'une niche cellulaire reconstituant ce qui se passe dans le testicule ou l'ovaire. Si ces phénomènes ont été reproduits chez la souris (voir la figure 5), ils ne l'ont pas été encore complètement *in vitro*. Mais nul doute que ce sera possible un jour et que ces techniques seront utilisées par les hommes et les femmes pour devenir parents, quand on aura démontré qu'elles sont sans risque pour les enfants.

Quelle place pour les gènes dans la famille ?

Si les enfants sont encore conçus le plus souvent naturellement au gré des rencontres, des désirs et des hasards, les moyens mis à notre disposition pour devenir parents, comme notre regard sur la procréation, évoluent vite. Ces évolutions résultent principalement de deux phénomènes : une connaissance de plus en plus précise des mécanismes présidant à la conception des individus et une modification du schéma familial.

Les possibilités d'intervenir médicalement dans la procréation créent un bouleversement majeur. Cependant, les progrès réalisés jusqu'à présent sont encore modestes et les méthodes utilisées ont un coût économique et humain trop élevé. Quand la procréation naturelle est impossible ou dangereuse pour la santé de la descendance, le recours à des tiers, à leurs spermatozoï-



5. CES SOURICEAUX ont été conçus à partir d'ovocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites, des cellules différenciées (ici de la peau d'un embryon de souris femelle) reprogrammées en cellules souches. Katsuhiko Hayashi, de l'Université de Kyoto, au Japon, et ses collègues ont induit la différenciation de ces cellules en cellules germinales primordiales, qu'ils ont ensuite placées dans un environnement imitant celui de l'ovaire (des cellules non germinales issues de gonades femelles embryonnaires de souris). Après maturation des cellules germinales en ovocytes dans cet ovaire reconstitué et transplanté chez une souris, les ovocytes ont été prélevés et fécondés *in vitro*. Les souriceaux nés de cette manipulation étaient fertiles.

des, à leurs ovules, à leurs embryons ou à leurs utérus reste encore trop souvent la seule possibilité offerte aux hommes et aux femmes qui veulent devenir parents en concevant un enfant malgré tout. La dissociation qui en résulte entre les composantes affectives et génétiques de la filiation est parfois perturbante à l'époque du gène triomphant. Peut-être saura-t-on un jour intervenir de façon plus précise, efficace et sûre en amont de la conception, pendant ou en aval, pour procréer en transmettant ses propres gènes en toutes circonstances, à tous les âges de sa vie et quelle que soit sa situation. Mais ne conviendrait-il pas de s'interroger sur la place si importante accordée à nos gènes dans ce que nous sommes et dans nos liens avec les générations passées et futures ?

Les évolutions auxquelles nous sommes confrontés creusent l'écart entre le rythme d'acquisition des connaissances scientifiques et celui avec lequel les sociétés les intègrent. Dans ces conditions, il n'est pas étonnant qu'elles suscitent trouble et perplexité – et il est plus que jamais nécessaire de les accompagner d'une réflexion éthique, sociale et politique sur la procréation de demain. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

L. Barnéoud, *Procréation assistée*, Coll. Infoscopies, Belin, à paraître en 2013.

S. M. Pudakalakattia *et al.*, *NMR studies of preimplantation embryo metabolism in human assisted reproductive techniques : a new biomarker for assessment of embryo implantation potential*, *NMR Biomed*, doi : 10.1002/nbm.2814, 2012.

P. Jouannet (coord.), *Assistance médicale à la procréation*, *BEH*, n°23-24, 2011.

L. Craven *et al.*, *Pronuclear transfer in human embryos to prevent transmission of mitochondrial DNA disease*, *Nature*, vol. 465, pp. 82-85, 2010.

B. Jégou *et al.*, *La fertilité est-elle en danger ?*, La Découverte, 2009.

Prématurité

Une nouvelle génération d'enfants

Hugo Lagercrantz

On comprend mieux aujourd'hui le développement cérébral du nouveau-né prématuré et les risques associés.

Les soins apportés en conséquence laissent entrevoir une vie meilleure pour de tels enfants.

Depuis 60 ans, les progrès en néonatalogie ont considérablement amélioré l'avenir des enfants nés prématurément. D'une part, peu de champs de la médecine moderne ont autant diminué la mortalité dans un délai aussi court. Avant 1950, rares étaient les nouveau-nés de moins de 1,5 kilogramme qui survivaient. Aujourd'hui, plus de 80 pour cent de ces enfants deviennent adultes dans la plupart des pays à revenus élevés. D'autre part, la plupart de ceux nés ces dernières années mènent une vie normale. Il existe cependant une contrepartie. Plus la prématurité est grande, plus le risque de présenter un handicap fonctionnel est important. À tel point que certains pays, dont la France, ne réaniment en général pas les enfants nés avant 24 semaines de gestation (depuis la date des dernières règles). Les enfants prématurés ont aussi un risque plus élevé d'hypertension et de diabète à l'âge adulte. Quelles sont les limites de la réanimation néonatale et de la prise en charge de la très grande prématurité aujourd'hui ? Pourrions-nous nous en affranchir un jour ?

L'ESSENTIEL

- De plus en plus de bébés prématurés survivent, et la plupart suivent un cursus scolaire normal.
- Toutefois, nombre de grands prématurés présentent un handicap fonctionnel.
- En étudiant leur développement cérébral, les médecins en néonatalogie affinent leur prise en charge en adaptant les soins aux périodes critiques de leur développement.
- Certains proposent de définir l'émergence de la conscience comme limite de viabilité fœtale.

© Ylva Soriano/National Geographic Society/Cortis

Un enfant est prématuré s'il naît avant 37 semaines de gestation, c'est-à-dire plus de trois semaines trop tôt. Selon le dernier rapport de l'Organisation mondiale de la santé, rendu public en mai dernier, 15 millions d'enfants prématurés naissent chaque année dans le monde, et l'incidence de la prématurité augmente dans de nombreux pays (voir l'encadré page 77).

En Europe, 500 000 enfants naissent prématurément chaque année, selon le rapport 2009-2010 de la Fondation européenne pour les soins aux nouveau-nés (EFCNI). Avec respectivement 6,2 pour cent de naissances prématurées en 2004 et 6,6 pour cent en 2010 (d'après l'enquête nationale périnatale 2010), la Suède et la France font partie des pays européens où elles sont le moins fréquentes. Aujourd'hui, neuf millions d'anciens prématurés vivent au sein de l'Union européenne.

Nombre de facteurs tels que les grossesses précoces ou tardives, les maladies des reins, le stress, des infections, augmentent le risque d'accoucher prématurément. L'inflammation locale liée à une infection bactérienne des voies génitales



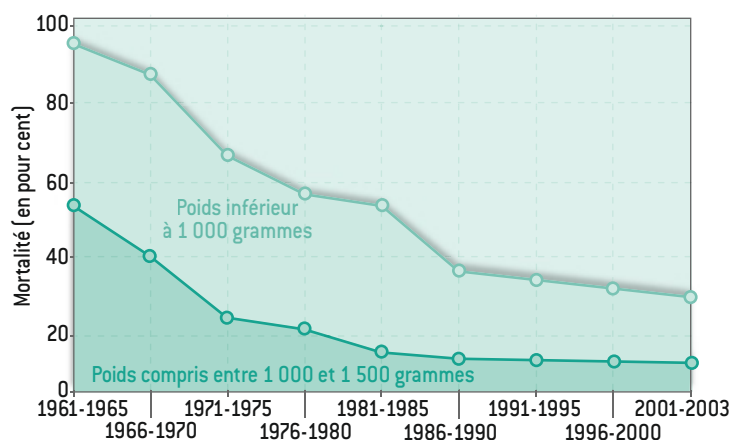
maternelles, notamment, déclencherait la cascade d'événements biologiques conduisant à l'accouchement en entraînant localement la production de prostanoïdes, des hormones qui provoquent la contraction de l'utérus. Les naissances multiples, plus fréquentes en cas d'assistance médicale à la procréation, car en général plusieurs ovocytes fécondés sont transférés dans l'utérus, sont aussi plus souvent prématurées. Il existe aussi diverses causes de prématurité induite : par exemple, la naissance peut être provoquée quand le fœtus présente un retard de croissance, signe que l'environnement utérin n'est pas favorable. Néanmoins, le mécanisme exact de déclenchement prématuré de la naissance demeure inconnu.

Des poumons immatures

La prématurité n'est pas une maladie en soi. Les difficultés sont liées au fait que l'enfant prématuré n'est pas prêt à affronter l'environnement extra-utérin. Durant le troisième trimestre de gestation, les poumons arrivent à maturation : les bronches, alvéoles et les capillaires sanguins qui les alimentent se développent, rendant la respiration possible. En outre, les alvéoles se couvrent d'une couche de substance tensioactive, le surfactant pulmonaire. Constitué de lipides, de phospholipides et de protéines, ce matériau sécrété en continu dans la lumière alvéolaire par les cellules de la paroi augmente la plasticité des alvéoles : comme du savon, il diminue la tension de surface des parois alvéolaires, ce qui rend possible l'aération des poumons après la naissance.

C'est aussi durant ce dernier trimestre que le fœtus accumule du glycogène dans le foie, le cœur et d'autres organes, qui lui fournira l'énergie nécessaire pour survivre avant que l'alimentation au sein se mette en place. L'intestin arrive à maturation, rendant possible l'alimentation orale. La couche de graisse dans la peau s'épaissit et le tissu adipeux brun se forme en abondance. Ce tissu joue un rôle primordial dans la régulation thermique du nouveau-né, qui ne sait pas frissonner pour produire de la chaleur.

Les glandes surrénales, des glandes endocrines situées au-dessus des reins, deviennent grosses par rapport à celles d'un adulte et se mettent à produire des glucocorticoïdes et des catécholamines,



© Relifekt/shutterstock.com

1. DEPUIS LES ANNÉES 1960, la mortalité des enfants prématurés a considérablement diminué dans les pays à revenus élevés, tant parmi les grands prématurés (poids de naissance compris

entre 1 000 et 1 500 grammes) que parmi les très grands prématurés (poids inférieur à 1 000 grammes), comme le montrent les données recueillies en Suède.

des hormones qui contrôlent les réactions au stress. Ces hormones aident l'enfant à supporter le stress de la naissance et facilitent l'adaptation néonatale.

Avant les années 1990, la cause la plus fréquente de décès chez les enfants prématurés était le syndrome de détresse respiratoire, dû à l'immaturité des poumons. Les enfants présentant ce syndrome sont en tachypnée : leur respiration est rapide, ce qui produit une ventilation accélérée des poumons et nécessite un apport croissant en oxygène. Observés par radiographie, les poumons présentent un aspect neigeux caractéristique. Ces enfants ont souvent un geignement expiratoire, dû à la fermeture des cordes vocales retenant l'air dans les poumons.

Ce syndrome est souvent associé à des problèmes cardio-vasculaires, principalement une hypertension pulmonaire et la persistance du canal artériel. Habituellement, ce canal qui relie l'aorte et l'artère pulmonaire durant la vie fœtale se ferme à la naissance. Chez l'enfant prématuré présentant un syndrome de détresse respiratoire, il n'est pas rare qu'il soit resté ouvert à la naissance, entraînant une surcharge de travail pour le cœur. La persistance du canal artériel est aussi souvent associée à des troubles intestinaux et à des hémorragies cérébrales.

Grâce à un traitement préventif à base de glucocorticoïdes, donné à la mère avant la naissance, et à l'instillation d'un surfactant synthétique dans les poumons de l'enfant peu après la naissance, le syndrome de détresse respiratoire aiguë est moins fréquent aujourd'hui qu'il y a 10 ou 20 ans. Les maladies associées, telles que la persis-

tance du canal artériel et des dommages cérébraux, sont de même moins répandues.

À cause de l'immaturité de leur défense immunitaire, les enfants prématurés sont aussi particulièrement sensibles aux infections, même par des bactéries inoffensives. La plupart des très grands prématurés (nés avant 28 semaines de gestation) sont traités avec plusieurs antibiotiques pour limiter l'impact de ces agents pathogènes.

La prématurité en France

55 000 enfants environ sont nés prématurément et vivants en 2010.

10 000 enfants environ sont grands prématurés chaque année.

En 2003, il y a eu **17 pour cent** de naissances prématurées en plus qu'en 1995.

73 pour cent des enfants nés à 26 semaines de gestation en 2003 ont survécu, contre 57 pour cent en 1997, selon les enquêtes *Mosaic* et *Epipage 1*.

95 pour cent des grands prématurés sont scolarisés en classe ordinaire, selon l'enquête *Epipage 1*. Ils bénéficient plus souvent d'aide éducative que les enfants nés à terme.

Des lésions du cerveau

Les autres pathologies les plus graves liées à la prématurité sont dues à l'immaturité du cerveau. En 1962, deux médecins, l'un français – Jeanne-Claudie Larroche – et l'autre américain – Betty Banker – ont décrit une lésion du cerveau particulière observée chez certains enfants prématurés : une atteinte de la substance blanche périventriculaire, une région responsable de la propagation des informations dans le cerveau. On pensait alors que la lésion observée, nommée leucomalacie périventriculaire, était due à une diminution du flux de sang dans cette région du cerveau. Aujourd'hui, les facteurs de risque les mieux identifiés sont l'infection et l'inflammation.

Certains enfants atteints ont des convulsions, mais il n'existe souvent pas de manifestation clinique de la pathologie. Et si le bébé survit, il présente un risque accru de développer une paralysie cérébrale, c'est-à-dire une infirmité motrice due à des lésions survenues durant la période périnatale. La leucomalacie per-

turbe souvent la capsule interne, un intermédiaire entre le cortex moteur et certains nerfs périphériques, tels ceux des jambes. C'est pourquoi la diplégie spastique ou paralysie des jambes est la forme la plus commune de paralysie cérébrale chez les très grands prématurés.

Des variations soudaines de la pression sanguine peuvent aussi entraîner des dommages neuronaux. Une pression sanguine trop élevée peut déclencher une hémorragie cérébrale, en particulier dans les ventricules, et conduire là encore à une paralysie cérébrale ou à une hydrocéphalie. Ainsi, il est primordial de contrôler la pression sanguine et ce d'autant plus que chez les enfants prématurés, la capacité d'autorégulation du flux sanguin cérébral est limitée.

Un QI proportionnel à l'âge gestationnel

Grâce aux progrès de la prise en charge des nouveau-nés prématurés, les cas de leucomalacie périventriculaire et d'hémorragie intraventriculaire sont plus rares aujourd'hui. Néanmoins, même si les enfants ne présentent pas ces pathologies, leur développement cérébral peut être perturbé. Au cours de sa maturation, le cerveau présente une activité spontanée d'une grande importance pour le raccordement des circuits neuronaux. Dans les années 1980, la neurobiologiste américaine Carla Shatz a montré que « les neurones qui s'activent mutuellement se raccordent, contrairement à ceux qui ne s'activent pas ». Chez l'animal, si l'activité spontanée est bloquée par une toxine, le développement du cerveau est perturbé. En outre, la prématurité semble retarder la myélinisation des nerfs, c'est-à-dire leur enrobage dans une gaine lipidique. La myélinisation augmente de plus de 100 fois la conduction nerveuse. Chez des enfants très grands prématurés, un déficit de myélinisation vers l'âge de 11 ans a été corrélé à un développement cognitif altéré.

De fait, plusieurs troubles neuropsychologiques ont été décrits chez les très grands prématurés. Selon deux études épidémiologiques, l'une réalisée en Allemagne, l'autre en Angleterre, le quotient intellectuel (QI) moyen est proportionnel à l'âge gestationnel pour les enfants nés avant 32 semaines de gestation, c'est-à-dire huit semaines trop tôt (voir la figure 2).

Ces enfants présentent aussi un risque plus élevé de souffrir du trouble de déficit

de l'attention avec hyperactivité et de troubles du spectre autistique. Ils ont en outre un risque plus important de développer des troubles du comportement alimentaire, une schizophrénie ou une dépression. Toutefois, même si plusieurs reportages dans les médias ont alarmé la population sur l'augmentation des risques de troubles neuropsychiatriques liée à la grande prématurité, la plupart des enfants prématurés nés après 24 semaines de gestation ont un développement quasi normal et vont à l'école. Leurs performances scolaires ne sont peut-être pas aussi bonnes que celles d'un enfant né à terme, mais ils semblent heureux de leur vie. Et même si le risque de trouble du spectre autistique peut être quatre fois supérieur chez les très grands prématurés, cela ne concerne pas plus de 2 enfants prématurés sur 1000 (contre 1 sur 2000 parmi les enfants nés à terme). En d'autres termes, 998 ne développent aucun trait autistique.

Surtout, les enfants prématurés aujourd'hui adultes et qui souffrent de divers problèmes psychosociaux sont nés avant que des soins néonataux plus adaptés aux spécificités des enfants prématurés aient été mis en place. Par exemple, récemment, il a été montré que la caféine, administrée au nouveau-né pour prévenir l'apnée (elle améliore les échanges gazeux

respiratoires en accélérant le rythme cardiaque et en provoquant une vasodilatation), a aussi des effets bénéfiques sur son développement neurologique. Ces effets seraient liés à l'augmentation de l'activité nerveuse que provoque la caféine. Depuis une trentaine d'années aussi, les médecins cherchent à recréer, autour du nouveau-né prématuré, un environnement plus proche des conditions *in utero*, afin de le protéger du stress, du bruit et des lumières fortes. Ces soins de développement ont un effet bénéfique sur le bien-être des enfants et ont été associés à une amélioration de leur état de santé (voir l'encadré page 79).

Les soins se poursuivent aussi durant les premières années de l'enfant. Dès la vie intra-utérine et pendant les premières années de vie, l'influence de l'environnement est cruciale sur le développement. C'est particulièrement le cas pour certaines périodes dites critiques, au cours du dernier trimestre de gestation et des trois premières années de l'enfant. L'étude de ces périodes critiques chez l'animal suggère que les mécanismes en jeu sont de nature épigénétique, c'est-à-dire que les conditions environnementales modifient l'expression des gènes sans pour autant changer leur séquence. Ainsi, en 2004, Michael Meaney et Moshe Szyf, de l'Université McGill, à Montréal au Canada, ont

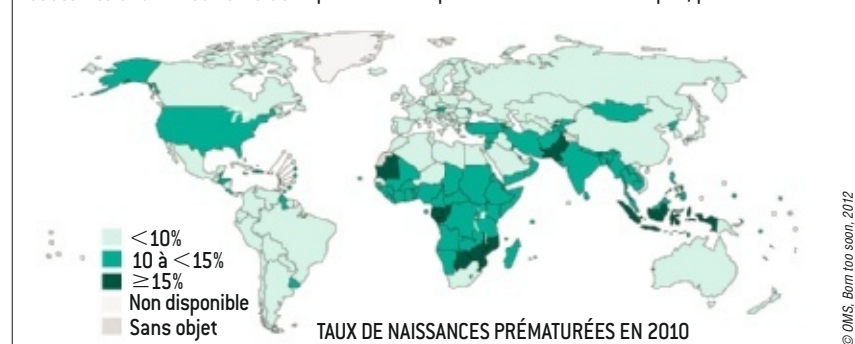
La prématurité dans le monde

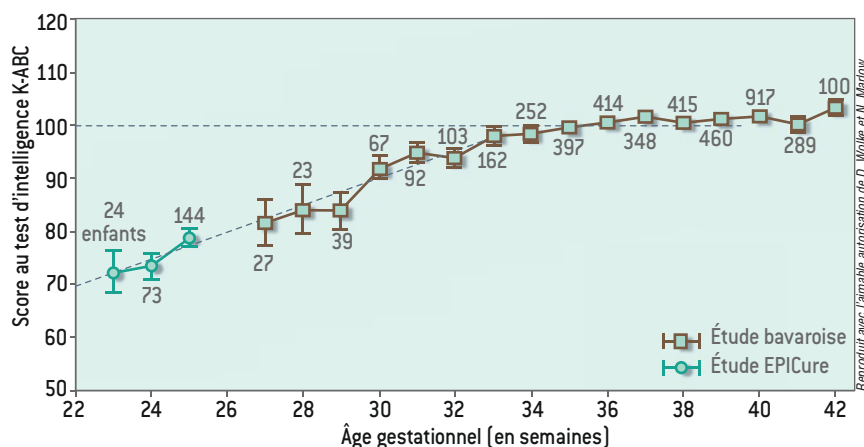
Si la mortalité des enfants prématurés baisse dans les pays à revenus élevés, la situation est tout autre dans les pays à faibles revenus. Selon le dernier rapport de l'Organisation mondiale de la santé, sur les 15 millions d'enfants qui naissent prématurément chaque année dans le monde, 1,1 million meurent au cours des premiers jours de leur vie et, alors que la moitié des bébés nés à la 24^e semaine de

gestation survivent dans les pays à revenus élevés, la moitié des bébés nés à la 32^e semaine meurent dans les pays à faibles revenus.

Or ces pays sont aussi ceux qui comptent le plus de naissances prématurées : plus de 60 pour cent surviennent en Asie du Sud et en Afrique subsaharienne, avec respectivement 13,3 et 12,3 pour cent de naissances prématurées en 2010. Dans ces pays, les principales causes de prématurité sont

les infections (paludisme, sida) et une proportion élevée de grossesses chez les adolescentes. Des mesures simples et peu coûteuses permettraient d'éviter plus de 75 pour cent des décès de prématurés : injection de glucocorticoïdes aux mères qui ont des contractions prématurées pour faciliter le développement pulmonaire du fœtus, méthode kangourou (peau à peau) à la naissance, antibiotiques, prévention...





2. AU-DESSOUS DE 32 SEMAINES DE GESTATION, le quotient intellectuel est proportionnel à l'âge gestationnel, selon deux études épidémiologiques, l'une réalisée en Allemagne sur une population d'enfants prématurés nés en 1985-1986 et suivis jusqu'à l'âge de cinq ans (étude bavaroise), l'autre réalisée en Angleterre sur une population d'enfants nés en 1995 et suivis jusqu'à l'âge de six ans (étude EPICure).

montré que la stimulation de souriceaux pendant les premiers jours (en les donnant à une souris qui lèche beaucoup ses petits, alors que leur mère ne les léchait pas) augmente leur résistance au stress et leurs capacités cognitives.

Des programmes d'intervention précoce sont mis en place pour stimuler les enfants prématurés durant ces fenêtres temporelles, tels que la visite régulière à la maison d'une assistante sociale ou d'une puéricultrice qui enseignerait à l'enfant diverses compétences et l'aiderait à développer son langage. Ce type de programme s'est révélé particulièrement efficace dans le cas d'enfants prématurés nés dans un milieu socio-économique défavorisé.

Même si la plupart des enfants prématurés se développent presque normalement et semblent avoir la même qualité de vie que les enfants nés à terme, la question de l'interruption du traitement des enfants les plus prématurés se pose. La limite de viabilité officielle arrêtée par l'Organisation mondiale de la santé est de 22 semaines de gestation. Les enfants nés plus tôt n'ont pas de surfactant pulmonaire et leur membrane alvéolaire, trop épaisse, ne permet pas les échanges gazeux. Toutefois, la volonté est grande de sauver la vie de tous les enfants, quel que soit leur pronostic de vie. Plusieurs arguments justifient cette attitude. D'une part, nombre de très grands prématurés ont été particulièrement désirés : ils sont souvent le fruit d'une longue période de tentatives de procréation médicalement assistée, qui a pu durer plusieurs

années. D'autre part, l'exclusion d'enfants handicapés rappelle, pour beaucoup, les sombres périodes de l'histoire marquées par l'eugénisme.

En France, des recommandations de la Fédération nationale des pédiatres néonatalogistes ont été publiées en 2001, après un long travail de réflexion entamé en 1986. Elles prévoyaient l'absence de réanimation avant 22 semaines de gestation et la possibilité de recourir à un arrêt de vie des enfants prématurés présentant de graves lésions cérébrales ou des maladies génétiques. Des propositions plus récentes prévoient que la situation des enfants nés entre 23 et 25 semaines soit examinée au cas par cas avec les parents et que tous les enfants nés à partir de 26 semaines soient réanimés. Des codes éthiques similaires ont été établis aux Pays-Bas, en Belgique et en Suisse. La Suède, en revanche, refuse cette limitation. En 2009, un anesthésiste pédiatrique de Stockholm a été arrêté et mis en garde à vue pendant une semaine, accusé d'avoir euthanasié par surdose de sédatif un très grand prématuré atteint de graves lésions cérébrales.

Quelle limite de viabilité ?

En Grande-Bretagne, le Conseil de bioéthique de Nuffield a statué que la vie humaine doit être préservée indépendamment de l'âge gestationnel, tant que le nouveau-né « a la capacité de respirer soit indépendamment, soit avec une assistance respiratoire ». Néanmoins, lorsque l'enfant est né entre 23 et 24 semaines de gestation révolues, les parents ont le droit de choisir qu'il soit réanimé et placé en soins intensifs.

Toutefois, dans un avenir proche, le choix de l'apparition de la respiration, même assistée, comme limite de viabilité pourrait se révéler douteux. Les enfants nés avant 23 semaines de gestation pourraient être maintenus en vie à l'aide d'une ventilation liquide des poumons. De même, des fœtus extraits de l'utérus maternel survivront peut-être grâce à une oxygénation extérieure de leur sang, au moyen d'un placenta artificiel. Utiliser la respiration comme seul critère de viabilité sera alors peut-être aussi obsolète que définir la mort selon le seul critère d'un arrêt cardiaque définitif.

Une autre limite de viabilité a été proposée par Michael Gazzaniga, président du Conseil américain de bioéthique dans les années 2000, et par Jean-Pierre

L'AUTEUR



Hugo LAGERCRANTZ est pédiatre de l'Unité de recherche néonatale de l'Institut Karolinska, au sein de l'Hôpital pour enfants Astrid Lindgren de Stockholm, en Suède.

BIBLIOGRAPHIE

Born too soon, OMS, www.who.int, 2012.

L'enquête nationale périnatale 2010 : les naissances en 2010 et leur évolution depuis 2003, Rapport INSERM-DREES-DGS, DREES, 2011.

Too little, too late ?, EFCNI, EU Benchmarking report 2009-2010.

P.-Y. Ancel et al., Devenir à l'âge scolaire des enfants grands prématurés. Résultats de l'étude Épipage, *BEM*, vol. 16-17, pp. 198-200, 2010.

H. Lagercrantz, *Le cerveau de l'enfant*, Odile Jacob, 2008.

H. Lagercrantz et J.-P. Changeux, *The emergence of human consciousness : From fetal to neonatal life*, *Pediatric Res.*, vol. 65, pp. 255-260, 2009.

Changeux, neurobiologiste de l'Institut Pasteur, alors président du Conseil consultatif national d'éthique. Un fœtus ou un enfant prématuré pourraient être déclarés viables dès que leur cerveau serait suffisamment développé pour manifester un état de conscience minimal. Toutefois, cette définition soulève une nouvelle question : comment définir la conscience ?

De façon simple, on peut la décrire comme une perception sensorielle de son corps, de soi et du monde. Mais selon le philosophe Henri Bergson, la conscience humaine implique aussi de « retenir ce qui n'est déjà plus, anticiper sur ce qui n'est pas encore » (*L'énergie spirituelle*, 1919).

Tant William James, fondateur de la psychologie en Amérique à la fin du XIX^e siècle, que Sigmund Freud en Autriche voyaient les nouveau-nés comme des êtres inconscients par essence, car non conscients d'eux-mêmes ou du monde extérieur. Aujourd'hui, on sait que le nouveau-né perçoit son corps et est capable de se différencier d'autrui. Il est aussi, jusqu'à un certain degré, conscient du monde extérieur et manifeste une forme de mémoire. De plus, nous avons montré par imagerie cérébrale (*voir l'encadré page 80*) qu'il existe, dans le cerveau du nouveau-né, une activité spontanée au sein de l'espace interne de synthèse, de

maintien et de partage des données. Cette région cérébrale, aussi nommée espace de travail neuronal global, regroupe les régions centrales – formation réticulaire et thalamus – à partir desquelles des neurones se projettent vers le cortex cérébral. Cette activité pourrait correspondre au flux de conscience de l'enfant.

Il est difficile de se persuader que le fœtus est conscient, car il dort la plupart du temps, vit avec un faible apport en oxygène (*in utero*), la quantité d'oxygène absorbée équivaut à celle que l'on respire au sommet de l'Everest) et est maintenu sous sédation par diverses neurohormones. Mais un très grand prématuré peut être plus

LES SOINS DE DÉVELOPPEMENT : ÊTRE À L'ÉCOUTE DE L'ENFANT

Depuis les années 1980, l'idée que des soins individualisés favoriseraient le développement des enfants prématurés, mise en œuvre aux États-Unis sous le nom de programme néonatal individualisé d'évaluation et de soutien au développement (NIDCAP), a été reprise dans plusieurs pays, notamment la Suède, l'Angleterre et la Belgique. En France, où il a été introduit en 1998 par Jacques Sizun au CHU de Brest, ce programme est désormais implanté dans plus d'une dizaine de services de néonatalogie, qui poursuivent en parallèle des recherches sur cette thématique.

Tout a commencé en 1982, quand Heidelise Als, psychologue de l'Hôpital pour enfants de Boston, aux États-Unis, a émis l'hypothèse que les agressions subies par l'enfant prématuré en réanimation – douleur, lumière, bruit, manipulations, séparation de la mère... – pouvaient perturber son développement, car son système nerveux im-

mature est encore incapable de filtrer ces stimulus. Depuis, les soins de développement visent, d'une part, à placer l'enfant au centre de l'organisation et, d'autre part, à impliquer les parents au maximum en les intégrant à la vie de leur enfant au sein du service.

Dès la naissance, puis régulièrement, l'équipe médicale effectue une observation de l'enfant très attentive et sur des points précis afin de décrypter son comportement, ses réactions au stress provoqué par son nouvel environnement et les capacités qu'il développe peu à peu pour le réguler. Elle met alors en place des mesures pour soutenir son développement tout en limitant les nuisances et en évitant la surenchère des traitements.

Les réactions de l'enfant sont multiples : la lumière le réveille ou l'empêche de trouver le sommeil ; les bruits le font sursauter, trembler ou se tortiller, ils le réveillent, augmen-

tent son rythme cardiaque, ou parfois même provoquent une apnée qui peut entraîner changement de couleur et désaturation du sang en oxygène. Si l'enfant se tortille, pleure souvent et a du mal à respirer, peut-être est-ce parce que sa posture est mauvaise et qu'il cherche des appuis, ou que les soins perturbent son sommeil, par exemple.

Jour après jour, l'environnement de l'enfant est adapté à tous ces signes, et les soins calés au mieux sur les rythmes de l'enfant. À l'aide d'une couverture enveloppant la couveuse, il est maintenu dans une pénombre proche de la luminosité intra-utérine, puis peu à peu acclimaté aux cycles jour/nuit. Dans l'entourage de l'enfant, on limite au maximum les bruits (machines, personnes). La posture de l'enfant dans la couveuse ou lors des manipulations est aussi étudiée afin de déterminer celles qui le perturbent le moins. Les données physiologiques

(température, pression, oxygénation, rythme cardiaque) sont par ailleurs enregistrées en permanence.

Enfin et surtout, les parents sont présents le plus possible, de jour comme de nuit, et sont acteurs des soins : ils apprennent à reconnaître les signes comportementaux de leur enfant, ils aident à changer sa couche ou le dispositif de respiration installé autour de son nez, ils participent à sa toilette et à son alimentation, et portent leur enfant en peau à peau le plus souvent possible, sur de longues périodes (plus d'une heure).

Quel que soit le débat concernant l'impact de ces soins sur le développement neurologique, nous ne reviendrons pas en arrière, car une chose est sûre : cette stratégie diminue considérablement le stress tant des enfants que des parents.

Maliha Badr

*pédiatre néonatalogue
du Service de néonatalogie
du CHU de Montpellier*

LES ENFANTS PRÉMATURÉS

sont maintenus dans la pénombre grâce à une couverture posée sur la couveuse.



ON ADAPTE la posture de l'enfant en fonction de ses réactions, par exemple en lui permettant de porter sa main à sa bouche.

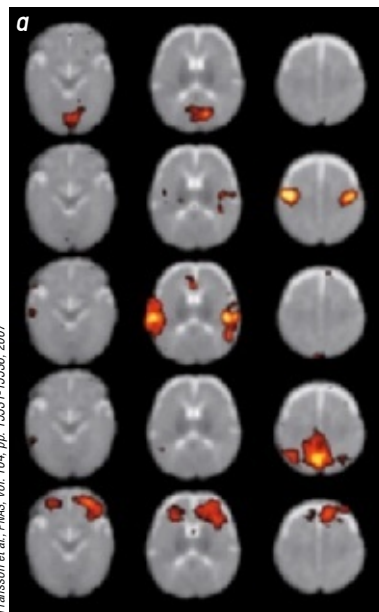


À partir de quand un enfant prématuré est-il conscient ? Des médecins tentent de répondre à cette question en analysant l'activité cérébrale des enfants prématurés, d'une part, à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique (a), d'autre part, en mesurant par électroencéphalographie les potentiels électriques émis par le cortex.

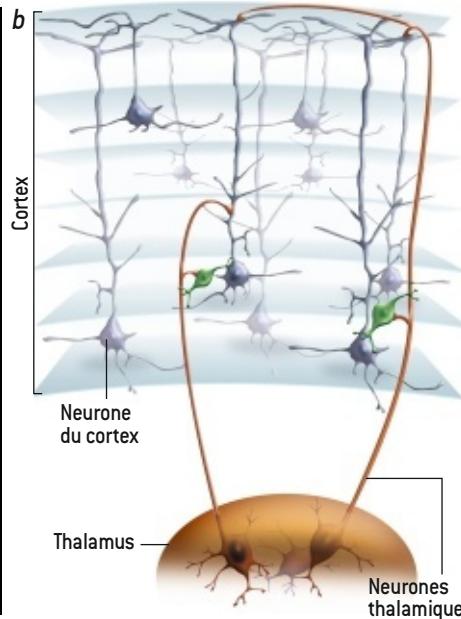
À l'Institut Karolinska à Stockholm en Suède, Peter Fransson et son équipe ont ainsi observé en 2007, en scannant le cerveau de 12 enfants très grands prématurés endormis, cinq réseaux d'activité cérébrale spontanée dans diverses régions du cortex cérébral (en a, l'acti-

tivité des cinq réseaux, un par ligne). Les enfants ont été observés à un âge équivalent à celui de la naissance à terme.

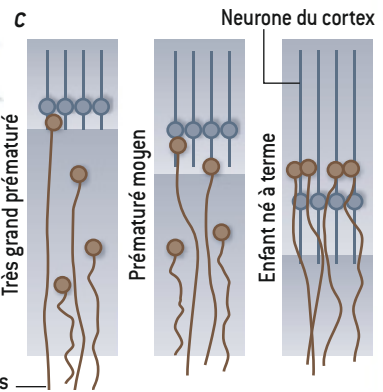
À Helsinki en Finlande, des neuroscientifiques ont montré en 2005, en comparant les électroencéphalogrammes d'enfants très grands prématurés, prématurés moyens et nés à terme, que les proportions d'activité spontanée et d'activité corticale varient en fonction de l'âge gestationnel. Cela refléterait le fait que plus l'enfant est prématuré, moins les connexions entre le thalamus et le cortex (b) sont nombreuses (c). L'activité spontanée apparaîtrait quant à elle vers la 24^e semaine de gestation.



Fransson et al., PNAS, vol. 104, pp. 15531-15536, 2007



CHEZ L'ADULTE, le cortex est relié au thalamus. Des neurones thalamiques se projettent vers le cortex, où ils établissent des contacts synaptiques avec des neurones corticaux (b). Plus un enfant est prématuré, moins ces connexions sont nombreuses (c).



Raphaël Querrel (b) ; d'après Vanhatalo et Kalja, Sem. in Fetal & Neonat. Med., vol. 11, pp. 471-478, 2006 (c)

conscient qu'un fœtus d'âge gestationnel correspondant. Le cortex cérébral d'enfants nés dès la 25^e semaine de gestation réagit à des stimulations sensorielles ou douloureuses. Le cortex cingulaire antérieur, impliqué dans le ressenti de la douleur, et d'autres aires de l'espace de travail neuronal global sont aussi activées – un autre indice suggérant que les enfants prématurés sont sensibles à la douleur. De plus, éveillés dès la 26^e semaine, ils semblent fixer le regard plus longtemps sur les visages humains qu'ailleurs. Enfin, ils manifestent un comportement d'évitement, par exemple en réaction à un bruit, ce qui suggère qu'ils sont conscients d'eux-mêmes.

L'étude du comportement de très grands prématurés pris en charge dans le cadre des soins de développement a fini de convaincre les médecins : ces enfants sont des personnes conscientes qui requièrent le même respect que les patients adultes. Néanmoins, d'un point de vue neuroanatomique, il est difficile de croire qu'un enfant est conscient avant 24 semaines de gesta-

tion, c'est-à-dire avant que les connexions entre le thalamus et le cortex soient établies. Autour de la 23^e semaine, les neurones projetés par le thalamus vers le cortex immature semblent « attendre » avant de croître jusqu'à la plaque corticale. Puis, peu à peu, les connexions se font et des potentiels électriques apparaissent sur les électroencéphalogrammes. Il n'est pas certain que ces connexions s'établissent aussi bien hors de l'utérus : les rares enfants nés avant 23 semaines de gestation et ayant survécu présentent des troubles neuropsychiatriques et un retard mental.

La conscience comme critère ?

Comme on l'a vu, l'émergence de la conscience pourrait déterminer une limite de viabilité. Dans nombre de pays, l'interruption de grossesse est légale jusqu'à 22 à 24 semaines de gestation, avant que le fœtus puisse être conscient. Partout, il devrait être autorisé de refuser ou d'inter-

rompre les soins intensifs aux enfants qui n'ont jamais été conscients et dont le cortex cérébral est si endommagé (cela peut se voir par imagerie par résonance magnétique) que l'on ne peut espérer mieux que l'apparition d'une conscience rudimentaire.

La survie et la qualité de vie des enfants prématurés sont les premiers objectifs des recherches sur leur prise en charge. La meilleure connaissance du développement cérébral, en particulier grâce à l'amélioration des techniques de neuro-imagerie, notamment l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle et la magnétoencéphalographie, devrait aider à ajuster les traitements. Les programmes de soin de développement devraient aussi favoriser les connexions neuronales et l'organisation des circuits neuronaux de l'enfant, en particulier lors des périodes critiques de son développement. On connaît déjà des médicaments qui allongent ces fenêtres temporelles et, par là-même, les phases durant lesquelles ces soins sont les plus bénéfiques. ■

L'Institut Langevin « Ondes et Images »

Unité mixte de recherche ESPCI ParisTech – CNRS

L'excellence d'aujourd'hui

Double lauréat
du Grand Emprunt –
Investissements d'avenir:

- Equipex « UltraBrain »
- Labex « Wifi »

5 entreprises
et plusieurs centaines
d'emplois créés en 10 ans

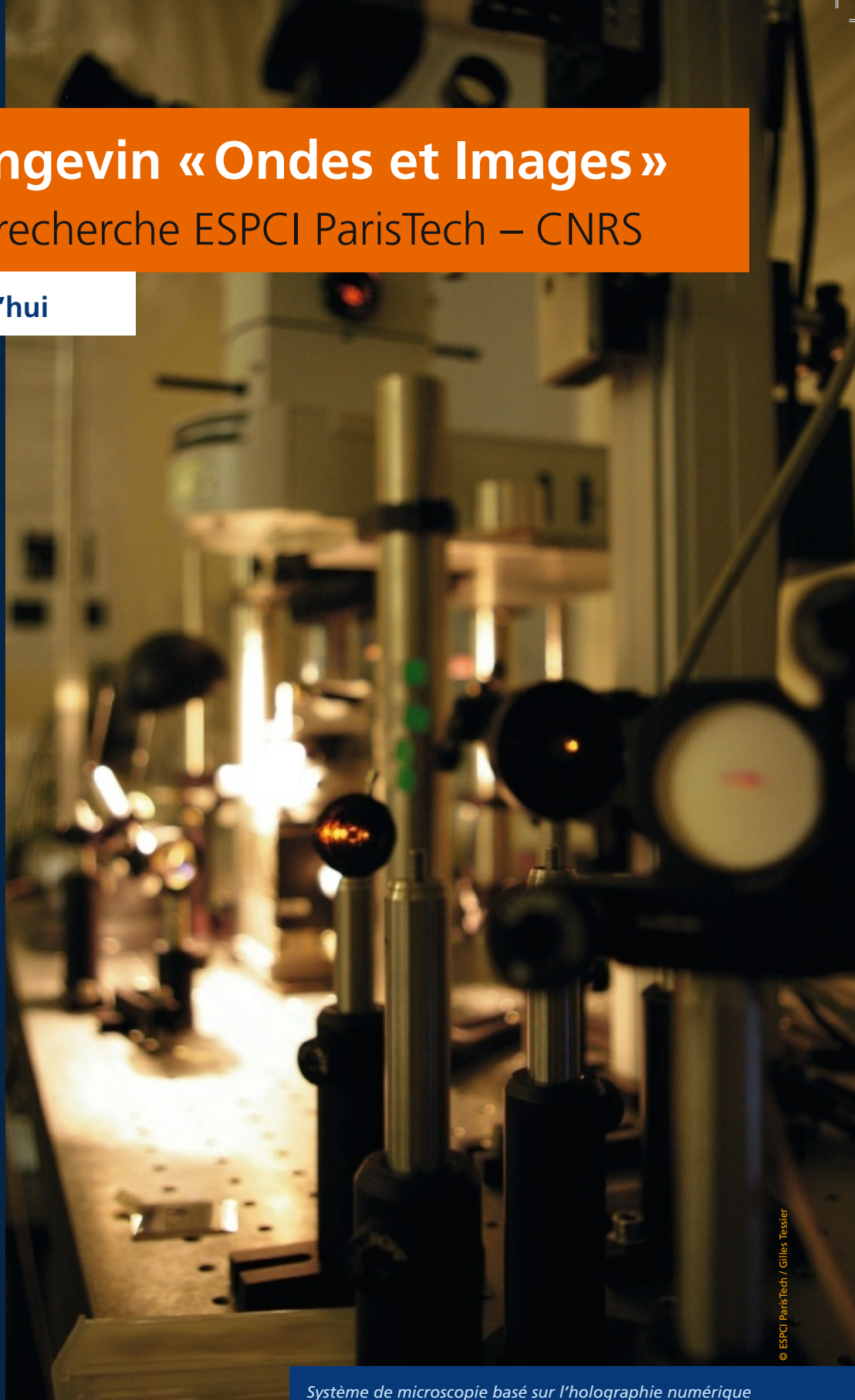


Mathias Fink, directeur

Professeur ESPCI

Médaille de l'Innovation
2011 du CNRS

Prix Yves Rocard 2011 de la
Société française de physique



*Système de microscopie basé sur l'holographie numérique
mis au point par Gilles Tessier, enseignant-chercheur*

Des cellules souches pour réparer et régénérer les tissus ?

Laure Coulombel

Les cellules souches, qui ont la capacité de donner naissance à plusieurs types de cellules, portent de nombreux espoirs thérapeutiques. Certains semblent réalistes, d'autres hors de portée... du moins pour l'instant.

Quand on sectionne les tentacules de l'hydre, ils repoussent. Quand on coupe ce petit animal en deux, il se transforme en deux hydres. La queue du lézard ou les pinces des homards réapparaissent. On pourrait aussi citer la salamandre ou encore la plupart des végétaux capables de régénérer un organe, voire un individu entier, à partir de seulement quelques cellules différenciées. Malheureusement, l'homme adulte n'a pas ce talent, et se contente de réparer, souvent mal, ses tissus lésés ou vieillissants. Les « cellula madre » – les cellules mères ou souches – suscitent aujourd'hui beaucoup de fascination, mais aussi de confusion et de débats. C'est qu'on leur prête sinon ce pouvoir de régénération, du moins un potentiel de réparation (dont la réalité n'est pas toujours démontrée), mais aussi que, sous ce terme unique de cellule souche, se cache une multitude de cellules distinctes et dont les capacités sont variées.

Pourquoi tant de cellules souches, comment aborder les problèmes éthiques liés à l'obtention de certaines d'entre elles, pourquoi cet objectif de médecine régé-

nératrice tarde-t-il à se concrétiser, sommes-nous prêts à assumer les risques – médicaux et économiques – de ces approches médicales inédites ? Avant d'aborder ces questions, nous allons rappeler ici les propriétés des différents types de cellules souches, leur potentiel thérapeutique, les difficultés éthiques que pose leur utilisation.

Qu'est-ce qu'une cellule souche ? C'est une cellule qui donne naissance, après de très nombreuses divisions, à un ou plusieurs types de cellules différenciées. Quand elles engendrent plusieurs types cellulaires, on les qualifie de multipotentes ou de pluripotentes, selon l'étendue de leur potentiel. Souvent, elles s'autorenouvellent, c'est-à-dire qu'elles donnent elles-mêmes naissance à de nouvelles cellules souches, constituant un réservoir cellulaire sans fin. Mais cette définition s'applique à des entités aussi différentes que des cellules souches embryonnaires, des cellules souches hématopoïétiques (qui donnent naissance aux cellules sanguines) adultes, des cellules souches mésenchymateuses (des cellules présentes dans tous les tis-

sus) ou encore des cellules souches reprogrammées à partir de cellules différenciées.

Une cellule toute puissante

Soulignons que toutes ces cellules souches ont leurs caractéristiques propres, et que cette diversité est le meilleur garant des progrès des recherches fondamentales d'aujourd'hui, et du succès des approches de la médecine régénératrice de demain. Chez l'adulte, les cellules différenciées composent l'essentiel des tissus et en assurent le fonctionnement (globules rouges, cellules du foie ou du cœur, neurones, etc.). Mais elles sont généralement incapables de se diviser, de sorte qu'on constate une perte cellulaire soit physiologique – quand l'individu vieillit –, soit accidentelle – à la suite d'une lésion. La restauration du réservoir fonctionnel de chaque type cellulaire devrait être assurée par les cellules souches et leurs descendantes directes, les cellules progénitrices. C'est le cas des cellules souches hématopoïétiques, présentes dans la moelle osseuse, qui recons-