

ENTRE ÉTHIQUE ET PRATIQUE :

RÉFLEXIONS À PROPOS DE LA PRISE EN CHARGE D'UN ENFANT AVEC TRISOMIE 18 (SYNDROME D'EDWARDS)

JANKOWSKI M (1), LEFÈVRE C (2), HENNUY N (3), RIGO V (2)

RÉSUMÉ : La trisomie 18 ou syndrome d'Edwards est la deuxième trisomie autosomale la plus fréquente. Le phénotype associe des dysmorphies, des malformations congénitales, dont la plus commune est la cardiopathie, et une atteinte neuro-développementale sévère. Au vu d'une survie médiane de 2 à 14,5 jours, elle a été historiquement considérée létale et la prise en charge a longtemps été palliative. Cette approche a été proposée pour une petite fille dont le diagnostic a été confirmé en post-natal. Ses parents étaient, dans un premier temps, en désaccord avec la stratégie de prise en charge. Après discussions, ils ont accepté une thérapeutique basée sur des soins de confort. Dans certains pays, une prise en charge intensive est cependant proposée pour des patients sélectionnés. De multiples études ont récemment démontré que des mesures, telles que la chirurgie cardiaque réparatrice, pouvaient prolonger la durée de vie. Le bénéfice en termes de qualité de vie reste cependant très incertain. Un débat est donc ouvert concernant l'orientation thérapeutique à recommander pour ces enfants. Une multitude d'arguments sont développés autour des quatre principes fondamentaux de bioéthique : l'autonomie, la bienfaisance, la non-malfaisance et la justice. Non seulement le choix de la thérapeutique, interventionnelle ou palliative, mais également la personne responsable de cette décision sont controversés.

MOTS-CLÉS : *Trisomie 18 - Néonatalogie - Éthique - Thérapeutique - Soins palliatifs*

BETWEEN ETHICS AND PRACTICE :
THOUGHTS ABOUT THE CLINICAL MANAGEMENT OF AN INFANT WITH TRISOMY 18 (EDWARDS SYNDROME)

SUMMARY : Trisomy 18, also known as Edwards syndrome, is the second most common autosomal trisomy. The phenotype includes dysmorphism, congenital malformations and severe neurological impairment. The most common malformation is congenital heart disease. With a median survival of 2 to 14.5 days, trisomy 18 has been historically considered as lethal and care has long been palliative. This approach was proposed to a little girl with postnatal diagnosis. Initially, the child's parents disagreed with the management strategy. After further discussions, the parents agreed on a therapeutic approach based on comfort care. Intensive care is, however, offered in selected patients in other countries. Multiple studies have recently shown that measures such as cardiac repair increase survival. Impact on quality of life remains, however, highly uncertain. The therapeutic orientation for these children remains the subject of ethical dilemma. A multitude of arguments are developed around the four fundamental principles of bioethics: autonomy, beneficence, nonmaleficence, and justice. Not only the choice of care (interventional or palliative) but also the person responsible for this decision are controversial.

KEYWORDS : *Trisomy 18 - Neonatology - Ethics - Therapeutic - Palliative care*

INTRODUCTION

La trisomie 18, ou syndrome d'Edwards, est la deuxième trisomie autosomale la plus fréquente, après le syndrome de Down (1). Sa prévalence est estimée entre 1/3.600 et 1/10.000 selon les études (1, 2). Son phénotype, variable, est marqué par un retard de croissance intra-utérin, des dysmorphies crâniot faciales, un chevauchement caractéristique des doigts, des pouces sous-développés, un sternum court et des pieds en piolet. Des anomalies structurelles et fonctionnelles multiples sont également présentes. Les plus fréquentes sont les cardiopathies congénitales et les malformations néphro-urinaires. Le développement neurologique est caractérisé par la présence d'un handicap sévère tant cognitif que moteur (1, 3). Actuellement, un dépistage anténatal systématique est réalisé

par NIPT («test prénatal non invasif») à partir de 12 semaines de grossesse (4). Sa sensibilité est cependant moindre pour le syndrome d'Edwards (97,4 %) que pour le syndrome de Down (99,3 %) (5). En cas de positivité du test ou d'anomalies morphologiques évocatrices à l'échographie, une amniocentèse est nécessaire pour confirmer le diagnostic. Une fois le diagnostic établi, une interruption médicale de grossesse (IMG) est proposée aux parents. Selon les études, l'IMG est réalisée dans 86 % des cas (1).

Au vu d'une mortalité de 50 à 68 % après une semaine de vie et d'une survie médiane de 2 à 14,5 jours (1, 2, 6), le syndrome d'Edwards a été historiquement qualifié de «létal». La prise en charge de ces enfants est donc restée exclusivement palliative jusqu'à dans les années 90 (1, 6). Cependant, jusqu'à 10 % des enfants présentent une survie à 1 an (6, 7). Certains centres étrangers proposent des thérapeutiques interventionnelles, allant parfois jusqu'à la chirurgie cardiaque correctrice (8). Le débat concernant la prise en charge la plus adaptée pour ces patients devient de plus en plus présent, suite en partie à une évolution des demandes parentales (9).

(1) Service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.

(2) Service de Néonatalogie, CHU Liège, Belgique.

(3) Service de Néonatalogie, soins palliatifs néonataux, CHU Liège, Belgique.

CAS CLINIQUE

La patiente est née d'une grossesse unique chez une mère de 37 ans. La grossesse, peu suivie, est marquée par la découverte, à 30 semaines d'âge gestationnel, de plusieurs anomalies : une malformation cardiaque complexe, un polyhydramnios, un rein unique, une artère ombilicale unique et un retard de croissance intra-utérin sévère. Devant ce tableau polymalformatif, un diagnostic invasif par amniocentèse est proposé, mais il est refusé par les parents de même que le NIPT, non remboursé en Belgique à l'époque. L'accouchement est organisé dans un centre permettant la prise en charge de la cardiopathie à la naissance, mais les parents ne suivent pas cette recommandation.

Une fille de 1.460 g naît à 37 semaines et 5 jours d'âge gestationnel. Elle présente une adaptation marginale à la vie extra-utérine, avec nécessité d'un support ventilatoire. L'examen clinique met en évidence un souffle systolique, des pouls fémoraux faiblement palpés ainsi que plusieurs dysmorphies : un chevauchement des doigts et des orteils, une syndactylie des 2^{ème} et 3^{ème} orteils, un pli palmaire transverse, des pieds en piolet, un micro-rétrognatisme et un palais ogival. L'échographie cardiaque à la naissance confirme la présence d'une cardiopathie complexe : large communication interventriculaire de «l'inlet» (+/- 1cm) se prolongeant vers «l'outlet», avec un large canal artériel à shunt bidirectionnel et une suspicion de coarctation de l'aorte. Le diagnostic de trisomie 18 est suspecté cliniquement puis confirmé par une analyse génétique. Au vu du pronostic péjoratif, une prise en charge palliative basée sur des soins de confort est décidée par l'équipe médicale. Le diagnostic ainsi que la décision de prise en charge palliative sont longuement et à plusieurs reprises expliqués aux parents. Cependant, bien qu'ils comprennent le pronostic et l'impact sur la qualité de vie de leur enfant, ceux-ci s'opposent à la limitation de soins.

L'évolution de la patiente est marquée par la présence d'une détresse respiratoire secondaire à une décompensation cardiaque nécessitant un traitement médicamenteux et par l'apparition progressive d'un syndrome obstructif causé par le micro-rétrognatisme pris en charge par support ventilatoire non invasif. Plusieurs malaises avec bradycardie et désaturation lors de régurgitations sont constatés. L'enfant présente également des troubles de l'oralité et de la déglutition, entraînant le recours à une alimentation entérale exclusive par sonde naso-gastrique. Sur le plan neurologique, en plus de l'hypotonie, de l'hypo-

réactivité globale et de la microcéphalie retrouvées classiquement dans le cadre de la trisomie 18, la patiente présente un inconfort croissant requérant un traitement antalgique morphinique avec majoration progressive des doses.

Plusieurs réunions multidisciplinaires (l'équipe des soins continus, la néonatalogue référente et la psychologue) et avec les parents sont organisées afin d'établir un projet commun de prise en charge pour l'enfant. Après plusieurs semaines et en accord avec la famille, seuls des actes médicaux pouvant améliorer le confort de la patiente sont réalisés. Le projet est alors d'autonomiser les parents dans la prise en charge de leur enfant afin de permettre un retour au domicile encadré par l'équipe des soins continus et le médecin traitant. Finalement la patiente décède vers 3 mois de vie, à l'hôpital, dans les bras de sa maman, d'un arrêt cardiorespiratoire dans un contexte de régurgitation. Aucune manœuvre de réanimation n'est entamée en accord avec la famille.

DISCUSSION

Ce cas clinique illustre le caractère délicat de la prise en charge des enfants atteints de trisomie 18. En effet, si dans un premier temps les soins de confort semblent être le choix adéquat, l'opposition des parents entraîne une adaptation de la prise en charge initiale. Cependant ce changement de stratégie provoque des divergences au sein de l'équipe médicale et infirmière. De nombreuses discussions multidisciplinaires et entrevues avec les parents ont été nécessaires pour établir un projet commun centré sur une prise en charge adaptée spécifiquement à la patiente.

Les soins de confort étant la règle dans notre pays, aucune thérapeutique intensive n'a été proposée aux parents. Selon la littérature, de nombreux centres sont prêts à offrir une prise en charge dite «interventionnelle» ou «intensive», principalement au Japon et en Amérique du Nord (1); c'est-à-dire un support ventilatoire, une ventilation invasive, de l'oxygène, une réanimation cardiopulmonaire, une alimentation entérale, et une chirurgie dont le but est de prolonger la survie, «comme pour n'importe quel autre enfant» (9). Les malformations cardiaques congénitales touchant 80 à 100 % de ces enfants, la chirurgie cardiaque réparatrice est l'une des mesures en question (1, 10, 11). Bien que le rôle de la cardiopathie congénitale sur la mortalité reste discuté (10), plusieurs études (7, 11, 12) ont rapporté une amélioration de la

survie chez les enfants opérés. La médiane de survie y est de 243 à 278 jours (8, 11) et entre 87 % et 100 % des patients rentrent au domicile (8, 12). Le poids, l'âge à l'intervention et le sexe féminin semblent être les facteurs principaux déterminant le pronostic de ces patients (11). Par ailleurs, en analysant le devenir à long terme de ces enfants rentrés au domicile, soit un groupe très sélectionné, Peterson et coll. ont mis en évidence un âge médian de survie de 16 ans (12).

En cas de prise en charge intensive sans chirurgie cardiaque, la durée de vie est également améliorée, avec une survie médiane de 152 jours et une survie à un an chez 25 % des patients (13). Cette augmentation de survie a-t-elle un impact sur la morbidité ? La réponse n'est pas claire compte tenu du peu de données présentes dans la littérature. Kosho et coll. ont toutefois mis en évidence que, bien que leur survie ait été prolongée, l'extubation était impossible pour 71 % des enfants intubés (13). Enfin, il faut considérer les éventuels biais de sélection de ces études de survie : les enfants sélectionnés pour la chirurgie ont généralement des malformations cardiaques simples avec peu de comorbidités (3) et la majorité ont déjà passé la médiane de survie (7) au moment de leur intervention chirurgicale. De plus, le nombre de patients inclus dans ces cohortes est faible. Une étude randomisée, sans doute quasi impossible à réaliser, pourrait permettre de mieux évaluer l'impact de ces prises en charge.

En opposition à la thérapeutique intensive, qu'elle inclue ou non la chirurgie cardiaque, la seconde option de prise en charge est palliative, autrement appelée «soins de confort». L'objectif est «d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur famille face aux conséquences d'une maladie potentiellement mortelle. Ils n'entendent ni accélérer ni repousser la mort» (14). On retrouve une grande variété d'interventions comme : le peau-à-peau à la naissance, l'administration d'oxygène, le support alimentaire et les médications. La présence d'un diagnostic anténatal semble encourager cette prise en charge palliative avec des enfants qui sont uniquement séchés et placés en peau-à-peau alors que les enfants dont le diagnostic est posé en postnatal bénéficient de support alimentaire, d'oxygène, et d'autres mesures qui sont poursuivies après le diagnostic, dans une optique de confort (15).

Les soins palliatifs ont longtemps été la recommandation pour les enfants atteints de trisomie 18 (16). Néanmoins, depuis plusieurs années, un débat est né. Plusieurs valeurs fondamentales d'éthique biomédicale semblent animer cette controverse. La première est le

principe de *bienfaisance*, c'est-à-dire l'obligation d'agir pour le bien-être du patient (17). Pour certains auteurs (3, 4, 10), l'association d'un taux de mortalité élevé et la présence d'un handicap neuro-développemental sévère chez tous les survivants (1, 6) justifient une thérapeutique palliative. En effet, même si les méthodes intensives montrent une amélioration de la survie, celle-ci reste très faible. Par ailleurs, en cas de survie, l'enfant présente un handicap sévère qui n'est pas modifié par l'intervention invasive (3, 12). Étant donné que la qualité de vie est, pour beaucoup, associée à la mesure d'un déficit physique ou cognitif (18), les possibilités d'avenir offertes aux survivants sont qualifiées de «sombres». Contrairement à la correction chirurgicale des cardiopathies liées au syndrome de Down (19), aucune étude n'objective actuellement une amélioration des indicateurs de qualité de vie dans le cas d'un syndrome d'Edwards. De ce fait, les manœuvres utilisées pour prolonger cette survie sont définies par certains comme futiles (3) car n'entraînant pas un bénéfice pour le patient.

Autour de ce même principe de bienfaisance, les partisans interventionnistes développent une série d'autres arguments. Le premier est l'hypothèse que le haut taux de mortalité de cette maladie soit causé par le caractère palliatif de la prise en charge (18). Janvier et coll. (15) ont d'ailleurs démontré que le facteur principal de mortalité chez ces enfants est la présence d'un diagnostic *in utero* qui induit une limitation très importante de la prise en charge à la naissance. Le second argument est le caractère controversé de la mesure de la qualité de vie (18, 20). Si pour certains, elle est le reflet des capacités cognitives et physiques, d'autres l'évaluent différemment. Fréquemment, la qualité de vie des bébés est mesurée par le biais de leurs parents; or, selon Pallotto et Lantos, beaucoup de ces familles décrivent leur enfant comme heureux et confortable (20).

Le deuxième principe de bioéthique faisant l'objet de désaccord est la *non-malfaisance*, le fait de «ne pas nuire» (17). À ce sujet, les protagonistes opposés aux thérapeutiques interventionnelles évoquent la possibilité d'induire un préjudice chez certains enfants par le biais de procédures invasives : douleurs, inconfort, éloignement parental et morbidités surajoutées (3, 8). Il est toutefois très difficile d'étayer ou de contrer cette affirmation car, comme mentionné précédemment, très peu d'études prennent la morbidité des pratiques intensives en considération. Cependant, il est rapporté que la mortalité peropératoire est jusqu'à quatre fois plus élevée chez ces patients avec trisomie 18 par

rapport à une population contrôlée et atteint plus de 10 % (3). D'autres mettent en évidence les complications éventuelles de ces chirurgies cardiaques telles que le besoin d'un pacemaker permanent et le retard de fermeture d'incision sternale. Enfin, plusieurs enfants restent dépendants d'une ventilation mécanique (12, 13). Il est donc probable que pour certains enfants, la chirurgie cardiaque et les autres mesures associées soient préjudiciables.

En l'absence d'un consensus officiel de prise en charge, l'orientation thérapeutique est laissée à la discrétion de l'équipe médicale référente. Malgré les récentes avancées en termes de survie, la majorité des cliniciens sont en faveur d'un traitement de confort (21). Depuis quelques années, l'influence des groupes de support parentaux (22) a amélioré la considération apportée aux parents de ces enfants, les faisant devenir acteurs des décisions (18, 23). Ils sont cependant critiqués par la communauté médicale car ces groupes mettent en avant le faible pourcentage d'enfants ayant des survies prolongées, pouvant ainsi biaiser la réalité clinique (18, 20, 23). Toutefois, Janvier et coll. (15) ont objectivé que la plupart des attentes parentales sont : «de rencontrer leur enfant en vie», «de sortir de l'hôpital» et «d'être une famille», soit des attentes réalistes. Certains auteurs (6) se basent sur le principe éthique d'*autonomie*, défendant le respect des capacités de décision des individus (17), pour préconiser de laisser aux parents seuls le choix de la prise en charge. D'autres (3) dénoncent cette stratégie car ils jugent cette décision trop lourde pour être prise par les parents. De ce fait, beaucoup d'auteurs (9, 23) sont partisans d'une collaboration entre médecins et familles pour l'établissement d'un plan thérapeutique unique, centré sur l'enfant et sa maladie.

Cette individualisation de la prise en charge est elle-même sujet à controverse car elle soulève le quatrième et dernier principe fondamental de bioéthique, la *justice*, c'est-à-dire l'obligation d'équité dans l'utilisation des ressources et l'obligation de traiter les cas égaux de la même façon (17). Certains diront que cette recherche d'équité est à mettre en balance avec les autres principes de bioéthique. Cependant, les capacités humaines et matérielles des unités de soins intensifs néonataux ne sont pas infinies. La mobilisation importante de ces ressources pour des patients dont le pronostic reste péjoratif pourrait-elle réduire les chances d'autres patients dont le pronostic initial est meilleur ? Il nous manque actuellement des données suffisantes pour répondre à cette question.

Au regard de l'état actuel des connaissances médicales, ce débat est loin d'être clos. Certains protagonistes (18, 20) parlent d'une «zone grise» qui a peu de chance de s'éclaircir. En ce qui concerne la Belgique, la chirurgie cardiaque est peu pratiquée chez les enfants atteints du syndrome d'Edwards. Dans certains centres, elle a été réalisée chez quelques patients sélectionnés dans un but palliatif afin d'éviter l'inconfort lié à une surcharge vasculaire pulmonaire massive.

Le débat étant toujours ouvert, la prise en charge de ces enfants reste difficile. Le praticien doit naviguer entre les principes fondamentaux de bioéthiques. Ce sont des discussions et décisions lourdes surtout, comme dans notre expérience, lorsqu'un consensus sur le niveau de soins le plus adéquat met du temps à se dégager. Dans les situations où, comme pour notre patiente, le diagnostic se pose après la naissance, l'équipe est amenée à informer les parents et à recueillir leurs réflexions et émotions, tout en prodiguant des soins dont l'orientation risque de se modifier rapidement. Un dialogue constant entre les soignants et la famille, mais également entre soignants, est la clé de la qualité de la prise en charge.

Lorsque le diagnostic est posé *in utero*, les demandes de prise en charge post-natale sont peu fréquentes, mais deviennent régulières. Cette approche reste une alternative à l'interruption médicale de grossesse. Même si cette interruption n'était pas envisagée par les parents, le diagnostic anténatal invasif sur liquide amniotique reste intéressant. Ce diagnostic de certitude offre la possibilité d'une réflexion profonde sur les soins à prodiguer au nouveau-né. Cette réflexion permet d'anticiper avec l'équipe néonatale les objectifs de prise en charge, ainsi que les différents gestes thérapeutiques proposés et ceux qui ne seraient pas envisagés, que ce soit par les parents ou par les équipes. Dans ces situations, l'objectif initial est de permettre la rencontre de l'enfant avec ses parents. Les objectifs ultérieurs doivent être ajustés sur base de la situation et des besoins de l'enfant, en anticipant au maximum ceux-ci.

CONCLUSION

La prise en charge des patients atteints de trisomie 18 fait intervenir les quatre principes éthiques fondamentaux biomédicaux : l'autonomie, la bienfaisance, la non-malfaisance et la justice dans un débat durable. Malgré l'avancée des techniques médicales, il

est peu probable que la trisomie 18 sorte de sa «zone grise». Actuellement, une prise en charge individuelle centrée sur les besoins de l'enfant d'abord, de sa famille ensuite, semble être la stratégie thérapeutique de choix. Ces décisions de prise en charge doivent avoir des objectifs réalistes. La stratégie et les objectifs doivent être adaptables en fonction de l'évolution tout au long de la prise en charge.

BIBLIOGRAPHIE

1. Cereda A, Carey J. The trisomy 18 syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012;**7**:81.
2. Goel N, Morris J, Tucker D, et al. Trisomy 13 and 18 - prevalence and mortality - a multi-registry population based analysis. *Am J Med Genet A* 2019;**179**:2382-92.
3. Graham E. Infants with trisomy 18 and complex congenital heart defects should not undergo open heart surgery. *J Law Med Ethics* 2016;**44**:286-91.
4. Subramaniam A, Jacobs A, Tang Y, et al. Trisomy 18. A single-center evaluation of management trends and experience with aggressive obstetric or neonatal intervention. *Am J Med Genet A* 2016;**170**:838-46.
5. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;**42**:15-33.
6. Carey J. Perspectives on the care and management of infants with trisomy 18 and trisomy 13: striving for balance. *Curr Opin Pediatr* 2012;**24**:672-8.
7. Glinianaia SV, Rankin J, Tan J, et al. Ten-year survival of children with trisomy 13 or trisomy 18: a multi-registry European cohort study. *Arch Dis Child* 2023;**108**:461-7.
8. Kaneko Y, Kobayashi J, Achiwa I, et al. Cardiac surgery in patients with trisomy 18. *Pediatr Cardiol* 2009;**30**:729-34.
9. Hasegawa S, Fry J. Moving towards a shared process: the impact of parent experiences on perinatal palliative care. *Semin Perinatol* 2017;**41**:95-100.
10. Goc B, Walencka Z, Wloch A, et al. Trisomy 18 in neonates: prenatal diagnosis, clinical features, therapeutic dilemmas and outcome. *J Appl Genet* 2006;**47**:165-70.
11. Kosiv K, Gossett J, Bai S, Collins II T. Congenital heart surgery on in-hospital mortality in trisomy 13 and 18. *Pediatrics* 2017;**140**:e20170772.
12. Peterson J, Kochilas L, Catton K, et al. Long-term outcomes of children with trisomy 13 and 18 after congenital heart disease interventions. *Ann Thorac Surg* 2017;**103**:1941-9.
13. Kosho T, Nakamura T, Kawame H, et al. Neonatal management of trisomy 18 : clinical details of 24 patients receiving intensive treatment. *Am J Med Genet A* 2006;**140**: 937-44.
14. World Heart Organisation. WHO Definition of Palliative Care. Available from : <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
15. Janvier A, Farlow B, Barrington K. Parental hopes, interventions, and survival of neonates with trisomy 13 and trisomy 18. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2016;**172**:279-87.
16. Niermeyer S, Kattwinkel J, Van Reempts P, et al. International guidelines for neonatal resuscitation : an excerpt from the guidelines 2000 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care: international consensus on science. *Pediatrics* 2000;**106**:e29.
17. Beauchamp T. Methods and principles in biomedical ethics. *J Med Ethics* 2003;**29**:269-74.
18. Lantos J. Trisomy 13 and 18 – Treatment decisions in a stable gray zone. *JAMA* 2016;**316**:396-8.
19. Matew P, Moodie D, Sterba R, et al. Long-term follow-up of children with Down syndrome with cardiac lesions. *Clin Pediatr (Phila)* 1990;**29**:569-74.
20. Pallotto I, Lantos J. Treatment decisions for babies with trisomy 13 and 18. *HEC Forum* 2017;**29**:213-22.
21. Young A, Simpson C, Warren A. Practices and attitudes of Canadian cardiologists caring for patients with trisomy 18. *Can J Cardiol* 2017;**3**:548-51.
22. Soft. Support organization for trisomy 18, 13 and related disorders. Available from: <http://trisomy.org>
23. Haug S, Goldstein M, Cummins D, et al. Using patient-centered care after a prenatal diagnosis of trisomy 18 or trisomy 13: a review. *JAMA Pediatr* 2017;**171**:382-7.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Jankowski M, service de Pédiatrie, CHU Liège, Belgique.
Email : jankowski.morgane@gmail.com