

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Évolution pédiatrique des enfants dont les mères ont eu un cancer diagnostiqué pendant la grossesse

AMANT F *et al.* Pediatric outcome after maternal cancer diagnosed during pregnancy. *N Engl J Med*, 2015;373:1825-1834.

Le développement du fœtus peut être influencé par des facteurs extérieurs au cours de la grossesse. Chez les femmes ayant un diagnostic de cancer pendant la grossesse, la maladie elle-même mais aussi les examens diagnostiques, les traitements, le stress induit par la maladie pourraient entraîner une altération du développement fœtal. On sait notamment que certaines chimiothérapies peuvent traverser le placenta et agir sur la division cellulaire, mais les données actuelles sont limitées et rétrospectives. Leurs connaissances sont pourtant essentielles, car elles peuvent influencer la décision thérapeutique dans l'utilisation de la chimiothérapie, le risque à poursuivre la grossesse, le retard de traitement pour la mère et l'induction d'une éventuelle prématurité.

Le but de ce travail est d'évaluer, de manière prospective, une cohorte d'enfants dont la mère a présenté un cancer pendant la grossesse en termes de croissance, de développement cognitif, de fonction et structure cardiaque et de comparer ces enfants à un groupe contrôle apparié dont la grossesse et l'accouchement se sont déroulés sans complication.

Dans cette étude multicentrique européenne, les deux groupes étaient appariés sur l'âge et le terme de naissance. Les données obstétricales, périnatales et oncologiques étaient recueillies pour chaque couple mère-enfant. À 18 et 36 mois, les enfants avaient un examen clinique complet, avec une étude du développement cognitif par l'échelle de Bayley. Une évaluation cardiaque (ECG et échographie) était réalisée à 36 mois.

Au total, 129 enfants sont nés d'une mère atteinte d'un cancer pendant la grossesse. L'âge maternel moyen au moment du diagnostic était de 33,4 ans et l'âge gestationnel moyen de 17,7 SA. Au cours de la grossesse, 96 enfants (74,4 %) ont été exposés à une chimiothérapie (seule ou en combinaison avec d'autres traitements), 11 (8,5 %) à une radiothérapie (seule ou en combinaison), 13 (10,1 %) à une chirurgie seule, 2 (1,6 %) à d'autres traitements et 14 (10,9 %) n'ont été exposés à aucun traitement. Les enfants du groupe exposés sont nés en moyenne à 36 SA (27-41), 79 (61,2 %) sont nés prématurés comparés à un taux de 6,8 à 8 % dans la population générale des pays ayant participé à l'étude. Onze enfants sont nés entre 27 et 31,9 SA, 16 entre 32 et 33,9 SA et 52 entre 34 et 36,9 SA. Le nombre et le type de malformations congénitales étaient similaires à la population générale. Le poids moyen était de 2 705 g, un RCIU était rapporté dans 22 % des cas

versus 15,2 % dans le groupe contrôle ($p = 0,16$). Parmi les enfants nés avec un RCIU dans le groupe exposé, on observait un rattrapage staturo-pondéral dans 63,3 % des cas à 36 mois.

Sur le plan cognitif, il n'existait pas de différence significative entre le groupe exposé et le groupe contrôle ($p = 0,08$), y compris chez les enfants dont la mère avait reçu une chimiothérapie pendant la grossesse ($p = 0,43$). Ces résultats étaient similaires avec ou sans appariement sur le sexe, l'âge du test cognitif, le pays d'origine et le niveau d'éducation parental. En revanche, l'âge gestationnel était corrélé aux performances cognitives dans les deux groupes, avec une augmentation du score de Bayley II de 2,9 points par semaine de gestation supplémentaire ($p < 0,001$). L'évaluation cardiaque à 36 mois chez 47 enfants du groupe exposé ne montrait pas d'anomalie de la structure ou de la fonction cardiaque.

Ce travail met en évidence que les enfants dont la mère a eu un diagnostic de cancer, traité ou non, pendant la grossesse ont un développement normal à 18 et 36 mois. Les traitements, notamment la chimiothérapie, n'ont pas eu d'impact sur la croissance, le développement cognitif ou encore la fonction cardiaque aux âges d'évaluation. Ces données montrent ainsi qu'une interruption de grossesse n'est pas forcément nécessaire en cas de cancer maternel. Il faut cependant être prudent car, dans cette étude, le diagnostic de cancer maternel était établi au second trimestre de grossesse ou plus tard, donc après la période d'organogenèse. De plus, les effets spécifiques de chaque médicament n'ont pas pu être évalués. Enfin, les femmes doivent être averties du risque augmenté de prématurité avec les conséquences potentielles que cela implique.

Neutropénie précoce chez les enfants nés avec un retard de croissance intra-utérin

CHRISTENSEN R *et al.* Early-onset neutropenia in small for gestational age infants. *Pediatrics*, 2015;136:e1259-1267.

Les nouveau-nés présentant un retard de croissance intra-utérin (RCIU) sont à risque de développer une neutropénie dans les premiers jours après la naissance. L'incidence est difficile à évaluer car les seuils limites des polynucléaires neutrophiles varient selon les études.

Le but de ce travail rétrospectif était d'identifier, parmi les enfants nés avec un RCIU, ceux qui présentaient une neutropénie $< 1000/\mu\text{L}$ pendant la première semaine de vie, après avoir éliminé les autres causes de neutropénies néonatales (sepsis et neutropénie allo-immune), puis de déterminer la durée de cette neutropénie, le mécanisme en cause et l'évolution des enfants.

Les données des enfants nés entre 2004 et 2013 ont été recueillies. Le RCIU était défini comme sévère (< 1^{er} percentile), modéré (entre le 1^{er} et 5^e percentiles) ou léger (entre le 6^e et 10^e percentiles). La tension artérielle maternelle était précisée.

Parmi les 24 036 enfants nés pendant la période d'étude, 3 964 présentaient un RCIU. Parmi eux, 3 650 ont eu une numération formule sanguine qui retrouvait une neutropénie chez 207 d'entre eux (6 %). Une neutropénie était significativement plus fréquente chez les enfants avec un RCIU que chez les nouveau-nés sans RCIU. Parmi les 207 enfants neutropéniques, 6 ont eu une neutropénie attribuée à une autre cause. Sur les 201 restants, l'âge gestationnel moyen était de 30 ± 4 SA, avec un poids de naissance moyen de $1\,004 \pm 578$ g. Les taux de neutrophiles les plus bas étaient retrouvés au cours des 4 premiers jours de vie (moyenne $570/\mu\text{L}$); ces taux remontaient pour atteindre des seuils similaires à ceux des enfants sans neutropénie vers le 7^e jour de vie. La sévérité du RCIU n'avait pas d'influence sur le taux de neutrophiles. L'existence d'une hypertension artérielle chez la mère pendant la grossesse n'avait pas d'impact non plus sur le taux de neutrophiles. Sur les 201 nouveau-nés ayant une neutropénie, 129 (64 %) avaient également une thrombopénie < $150\,000/\mu\text{L}$ au cours de la première semaine de vie. Le ratio neutrophiles immatures/neutrophiles totaux (I/T) des enfants avec RCIU et neutropénie n'était pas différent de celui des enfants avec RCIU sans neutropénie.

Sur les 201 nouveau-nés, 34 ont été traités: 18 par des immunoglobulines intraveineuses, 11 par du rG-CSF et 5 avec ces

deux traitements en combinaison. Aucune amélioration n'a été mise en évidence, les patients traités avaient une tendance à avoir plus d'entérococolite ulcéronécrosante (ECUN) ou de sepsis tardif ($p = 0,014$). L'analyse en régression mettait en évidence qu'une neutropénie était indépendamment associée à un risque augmenté de développer une ECUN (*odds ratio* 4,01; IC [2,08-7,35] $p < 0,001$). En revanche, ce risque n'était pas retrouvé en cas de thrombopénie seule (*odds ratio* 1,16; IC [0,72-1,79] $p = 0,6$).

Ce travail, bien que rétrospectif, confirme que les enfants nés avec un RCIU sont plus à risque de développer une neutropénie dans les premiers jours de vie pendant une durée moyenne d'une semaine. De plus, l'association à une thrombopénie est fréquente, chez plus d'un patient sur 2. Le ratio I/T évoque un mécanisme en faveur d'une réduction de la production plutôt qu'une destruction ou une utilisation excessive des neutrophiles. Les traitements spécifiques n'ont pas d'intérêt et pourraient même être délétères. Enfin, parmi les enfants avec un RCIU, ceux présentant une neutropénie sont plus à risque de développer une ECUN par rapport à ceux sans neutropénie. Une surveillance particulière doit donc leur être accordée.

J. LEMALE

Service de Gastroentérologie et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Trousseau, PARIS.