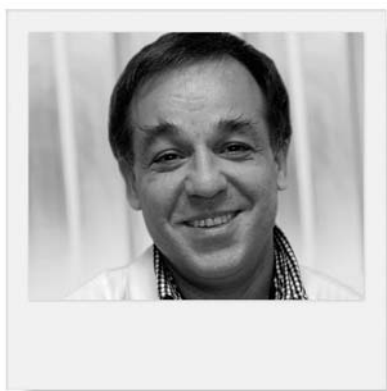


Néonatalogie : quoi de neuf?



→ **P.H. JARREAU,**
E. ZANA-TAÏEB

Service de Médecine et Réanimation
néonatales de Port-Royal,
Hôpitaux Universitaires Paris-Centre,
site Cochin, PARIS.

Deux thèmes seulement cette année dont un qui va nous occuper encore un petit moment pour adapter nos protocoles : les cibles de saturation en oxygène chez le très grand prématuré. Une foison de grands essais dans des grandes revues et des questions persistantes.

Oxygène : trop d'oxygène nuit... pas assez aussi

Trois essais randomisés récents donnent des résultats pas toujours attendus sur les risques de cibles trop basses de saturation en oxygène.

1. Le premier d'entre eux, le **SUPPORT trial** (*SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network, 2010*) [1]

Cet essai avait été évoqué dans *Réalités Pédiatriques* en 2010, mais pour la partie de l'étude consacrée à la CPAP. Il s'agit en effet d'une étude multicentrique ayant inclus aux États-Unis 1 316 patients au sein du réseau de recherche néonatale du NICHD (*National Institute of Child Health and Human Development*). Cette étude avait aussi pour but d'étudier les cibles de saturation. La population étudiée avait un âge gestationnel de 24 à 27 semaines d'aménorrhée (SA) +6 jours.

Le critère principal de jugement était la combinaison décès ou rétinopathie sévère. La randomisation était pratiquée en anténatal et séparait les enfants

en 2 groupes : l'un "cible basse" dans lequel la cible était une saturation entre 85 et 89 % ; l'autre "cible haute" dans lequel la cible était une saturation entre 91 et 95 %. L'aveugle était assuré par l'utilisation de saturateurs modifiés qui affichaient une saturation entre 88 et 92 % pour les valeurs des cibles basses ou hautes. En bref, l'équipe clinique avait pour tâche de maintenir la saturation entre 88 et 92 %, mais la saturation réelle de l'enfant était entre 85 et 89 % ou entre 91 et 95 % suivant son groupe de randomisation. Ces cibles de saturation étaient maintenues jusqu'à 36 semaines d'âge post-ménstruel, ou jusqu'à ce que l'enfant soit sevré de tout oxygène et support respiratoire pendant 72 heures. La saturation était enregistrée pendant toute l'étude.

Les résultats ne montrent pas de différences entre les 2 groupes pour le critère principal de jugement (rétinopathie sévère ou décès). Les résultats mettent en évidence une diminution significative de près de 50 % de l'incidence des rétinopathies sévères (RR 0,52 ; IC 95 % : 0,37-0,73), résultat rassurant et même encourageant mais... Patatras ! Il existe une augmentation du risque de décès en cours d'hospitalisation (RR 1,27 ; IC 95 % : 1,01-1,60). Dans les résultats secondaires, on note une diminution de près de 20 % de l'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) caractérisée sur la supplémentation en oxygène à 36 SA (RR 0,82 ; IC 95 % : 0,72-0,93). Cependant, cette diminution n'est pas observée si l'on prend la définition "physiologique" de la DBP (avec le test

de réduction de l'oxygène de Walsh) de même que sur le critère combiné DBP ou décès.

Un résultat peu attendu sur la mortalité qui a beaucoup perturbé les équipes dont les efforts étaient consacrés depuis plusieurs années à diminuer les cibles de saturation. Ce résultat était tellement inattendu que des débats éthiques ont eu lieu récemment pour savoir si les parents avaient été correctement informés des risques de rentrer dans cette étude [2, 3].

Le résultat de cet essai sur le développement des enfants entre 18 et 22 mois d'âge corrigé a été publié en 2012 [4]. Un examen a pu être réalisé chez 94 % des enfants. Sur le critère de jugement constitué par un index composite incluant décès ou handicap neuro-développemental. Ce dernier était caractérisé par des déficits sévères au test de Bayley III, un déficit moteur modéré (au moins 2 sur l'échelle GMFCS), une infirmité motrice d'origine cérébrale modérée à sévère, une atteinte sévère de la vue ou de l'audition. L'analyse des données ne montre pas de différences ni sur le critère de jugement principal ni sur les critères secondaires que sont chacun des désordres neurosensoriels pris isolément.

D'autres essais étaient en cours sur la question des cibles de saturation et ont été publiés récemment.

2. Le second essai randomisé, publié lui aussi dans le *NEJM*, est l'étude BOOST II (*Benefits of Oxygen Saturation Targeting*) [5]

Elle succède à une première étude BOOST qui visait à évaluer la cible optimale de saturation après 32 SA [6]. L'essai BOOST II est le regroupement, prévu dès l'origine, de trois essais réalisés indépendamment dans trois pays – Australie, Grande-Bretagne et Nouvelle-Zélande – ayant utilisé le même protocole. Celui-ci faisait appel,

comme l'essai SUPPORT, à un saturateur dont l'affichage avait été modifié pour cibler 88-92 % alors que les valeurs réelles étaient 85-89 % ou 91-95 %. Il a inclus 2 448 enfants au total mais a été perturbé par la découverte d'un défaut de l'algorithme utilisé qui modifiait les saturations affichées, alors que la moitié des inclusions avaient été réalisées. Cet algorithme aboutissait à ce que les pics de distribution de la saturation entre les deux groupes de randomisation soient peu différents [7].

Un nouvel algorithme correctif a dû être réalisé et, de ce fait, l'analyse a dû être réalisée sur les 3 populations : ancien algorithme, algorithme révisé et pool des 2 précédentes. Si l'on s'en tient à l'algorithme révisé, il apparaît une surmortalité avant la sortie de l'hôpital pour le groupe "cible basse" de saturation en oxygène (RR 1,45 ; IC 95 % : 1,15-1,84) et avant 36 SA. Le risque de surmortalité avant 36 SA était retrouvé dans les données poolées (2 440 enfants) avec des valeurs très proches de ce qui avait été observé dans l'étude SUPPORT (RR 1,20 ; IC 95 % : 1,00-1,44). Le risque de rétinopathie était significativement diminué dans le groupe cible basse uniquement dans les données poolées (RR 0,79 ; IC 95 % : 0,63-1,00). En revanche, celui d'entérocrites ulcéro-nécrosantes était augmenté (RR 1,31 ; IC 95 % : 1,02-1,68).

3. Le troisième essai, le COT (*Canadian Oxygen Trial*) est paru dans le *JAMA* en mai 2013 [8]

C'est un essai multicentrique ayant impliqué 6 pays (Canada, États-Unis, Argentine, Finlande, Allemagne et Israël) réalisé sur 1 200 enfants de moins de 28 SA d'âge gestationnel à la naissance. Le principe de l'essai reste le même avec un saturateur affichant des valeurs différentes des valeurs réelles entre 88 et 92 % pour les cibles testées (85-89 % et 91-95 %). L'algorithme du saturateur a été modifié en cours d'essai, suite aux observations de l'essai

BOOST II, mais les analyses n'ont pas révélé de différences entre les résultats obtenus avec les deux saturateurs. Le critère principal de jugement était un index composite comprenant le décès ou la survie avec un handicap à 18 mois d'âge corrigé. Les principaux points évalués dans le suivi étaient : la motricité, un retard de langage ou mental, une perte auditive importante ou une cécité. Il n'y avait pas de différence significative pour le critère principal de jugement (décès ou handicap à 18 mois d'âge corrigé) ni pour les critères secondaires, incluant le décès avant 18 mois, rétinopathie, dysplasie broncho-pulmonaire et entérocrites ulcéro-nécrosantes.

Trois beaux essais randomisés, publiés tous dans les revues les plus prestigieuses, avec des résultats concordants sur le risque de surmortalité avant la sortie et la réduction du risque de rétinopathie dans les cibles basses de saturation pour 2 d'entre eux. Le 3^e ne retrouve pas ces résultats, mais son critère principal de jugement était différent et donc le nombre de patients inclus calculé différemment.

Qu'en tirer ? Qu'il y a un choix difficile à faire entre rétinopathie et décès ? Les taux de rétinopathie varient d'une manière considérable d'un pays à l'autre et influent certainement sur les choix. Mais le risque à fixer des cibles de saturation trop basses semble bien réel. Dans une revue récente, l'un des auteurs de la *BOOST Study* suggère de fixer des cibles de saturation qui ne soient pas inférieures à 90 % [9]. Mais cible n'est pas alarme. Les auteurs de la *COT Study* suggèrent de fixer des alarmes basses à 85 % tout en gardant des alarmes hautes à 95 % lorsque les enfants sont sous oxygène. C'est peut-être un compromis acceptable, mais il faut aller plus profondément dans l'analyse de ces articles. La Société Française de Néonatalogie (SFN) met en place un groupe de travail sur cette question afin de proposer des recommandations.

NÉONATOLOGIE

Le devenir à long terme des enfants de la cohorte EPIPAGE

Dans l'attente des premiers résultats de la cohorte EPIPAGE 2, dont le recrutement s'est terminé il y a près de 2 ans, nous bénéficions encore de nouveaux résultats de la première enquête EPIPAGE, réalisée en 1997.

Le dernier article paru [10] réunit les données neuro-développementales cumulées à 3 âges : 2 ans (questionnaire rempli par un médecin) ; 5 ans (évaluation standardisée par un examinateur formé à l'évaluation neurologique et développementale) ; 8 ans (questionnaire parental et interrogation des maisons départementales des personnes handicapées dans 5 des 9 régions). Ce cumul permet d'avoir des données pour 90 % des enfants. En effet, les résultats étaient obtenus pour 83 % des 2480 enfants de la population initiale à 2 ans, pour 76 % à 5 ans et pour 65 % à 8 ans.

Six séquelles étaient étudiées : déficit moteur, déficits cognitifs ou des apprentissages, épilepsie, déficits neurosensoriels et leur combinaison éventuelle. Leur relation avec les anomalies neurologiques néonatales observées à l'échographie transfontanellaire et avec l'âge gestationnel était analysée.

Le taux de séquelles motrices était de 14 % (incluant des IMC modérées ou

sévères, ou d'autres troubles moteurs). Le taux de séquelles cognitives modérées à sévères était de 31 %. Ces taux étaient inversement proportionnels à l'âge gestationnel, atteignant respectivement 32 et 48 % pour la population des 24-26 SA d'âge gestationnel à la naissance. Des troubles psychiatriques étaient également relevés avec 0,5 % de troubles sévères à type d'autisme et 6 % de troubles modérés (déficits de l'attention/hyperactivité et troubles des conduites). Une épilepsie était présente chez 2 % des patients.

Au total, le risque de présenter un déficit sévère, quel qu'en soit le type, était de 11 % et un déficit modéré de 29 %. Les lésions de la substance blanche à l'ETF étaient un risque majeur d'évolution défavorable ; mais 19 enfants avec des lésions importantes à l'ETF n'avaient aucune séquelle, ces lésions étaient néanmoins le plus souvent localisées. Les lésions absentes, mineures ou modérées à l'ETF étaient plus fréquemment associées à des troubles cognitifs isolés qu'à des troubles moteurs ou à la combinaison des deux.

Ces résultats, sur une population de 1997, incitent à un suivi étroit et à la mise en place précoce de prises en charge adaptées des grands prématurés.

Bibliographie

1. CARLO WA, FINER NN, WALSH MC *et al*, Support Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research

Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*, 2010;362:1959-1969.

2. MAGNUS D, CAPLAN AL. Risk, consent, and SUPPORT. *N Engl J Med*, 2013;368:1864-1865.
3. WILFOND BS, MAGNUS D, ANTONMARRIA AH *et al*. The OHRP and SUPPORT. *N Engl J Med*, 2013;368:e36.
4. VAUCHER YE, PERALTA-CARCELEN M, FINER NN *et al*, Network Support Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Neurodevelopmental outcomes in the early CPAP and pulse oximetry trial. *N Engl J Med*, 2012;367:2495-2504.
5. KHADAWARDI E, AL HAZZANI F. Oxygen Saturation and Outcomes in Preterm Infants The BOOST II United Kingdom, Australia, and New Zealand Collaborative Groups. *J Clin Neonatol*, 2013;2:73-75.
6. ASKIE LM, HENDERSON-SMART DJ, IRWIG L *et al*. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med*, 2003;349:959-967.
7. JOHNSTON ED, BOYLE B, JUSZCZAK E *et al*. Oxygen targeting in preterm infants using the Masimo SET Radical pulse oximeter. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2011;96:F429-F433.
8. SCHMIDT B, WHYTE RK, ASZTALOS EV *et al*, Canadian Oxygen Trial Group. Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;309:2111-2120.
9. ASKIE LM. Optimal oxygen saturations in preterm infants: a moving target. *Curr Opin Pediatr*, 2013;25:188-192.
10. MARRET S, MARCHAND-MARTIN L, PICAUD JC *et al*. Epipage Study Group. Brain injury in very preterm children and neurosensory and cognitive disabilities during childhood: the EPIPAGE cohort study. *PLoS One*, 2013;8:e62683.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.