

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Facteurs de risque cardiovasculaires chez les adolescents nés prématurément

SIPOLA-LEPPÄNEN M *et al.* Cardiovascular risk factors in adolescents born preterm. *Pediatrics*, 2014;134:e1072-1081.

Environ 11 % des nouveau-nés vivants naissent prématurément dans le monde. Une augmentation du risque cardiovasculaire à l'âge adulte avec une hypertension artérielle (HTA) et une insulino-résistance a été notée chez les plus immatures et ceux présentant un très petit poids de naissance. Des différences entre les hommes et les femmes ont également été suggérées. En revanche, peu d'études ont évalué la santé à long terme des nouveau-nés avec une prématurité modérée. Ce groupe d'enfant n'est pas négligeable car, aux États-Unis, on estime que 74 % des prématurés sont nés entre 34 et 36 SA et, en Europe, plus de 80 % des prématurés sont nés entre 32 et 36 SA.

Le but de ce travail est d'évaluer si les adolescents issus de la même région de Finlande nés prématurément (quel que soit le terme) ont un risque cardiovasculaire plus important que ceux nés à terme, et de voir si des différences existent selon le sexe.

À partir de la cohorte nord-finlandaise d'enfants nés entre 1985 et 1986, 6 642 adolescents dont le terme de naissance était connu, ont pu être évalués vers l'âge de 16 ans (14,6-17 ans) en ce qui concerne leur BMI, leur tension artérielle (TA), leur profil lipidique et leur métabolisme glucidique. Parmi ceux-ci, 79 (1,2 %) étaient nés avant 34 SA (groupe 1) et 238 (3,6 %) étaient nés entre 34 et 37 SA (groupe 2). Le groupe contrôle comprenait 6 325 (95,2 %) enfants nés à terme. Une HTA était définie par des mesures $\geq 140/90$ mmHg, une pré-HTA par des valeurs $\geq 120/80$ mmHg. Les adolescents et les parents complétaient un questionnaire sur les conditions de vie et le statut socio-économique de la famille.

À l'adolescence, le poids, la taille et le BMI n'étaient pas différents entre les groupes prématurés et le groupe contrôle. On observait un niveau d'éducation moins élevé dans le groupe 1 par rapport aux autres groupes. Les filles du groupe 1 avaient une TA significativement plus élevée que dans le groupe contrôle, avec une augmentation moyenne de 6,7 mmHg de la TA systolique et de 3,5 mmHg de la TA diastolique. Une semaine de gestation supplémentaire entraînait une diminution de TA systolique de 0,5 mmHg et de la TA diastolique de 0,2 mmHg. Il n'y avait pas de différence retrouvée chez les garçons des différents groupes.

Concernant le profil lipidique, il n'était pas noté de différence selon les groupes pour les filles ; en revanche, les garçons du groupe 1 avaient des valeurs moyennes de cholestérol total

(+6,7 %), cholestérol LDL (+11,7 %) et ApoB (+12,3 %) plus élevées que dans le groupe contrôle. Les triglycérides étaient significativement plus élevés chez les garçons du groupe 2 par rapport aux autres groupes. Chez les garçons, une semaine de gestation supplémentaire correspondait à une baisse du cholestérol de 0,5 %, une baisse du LDL-cholestérol de 1 % et une baisse de l'ApoB de 1 %. Pour le métabolisme glucidique, les garçons du groupe 2 avaient des index HOMA plus élevés que les garçons du groupe contrôle.

Les différences retrouvées demeuraient similaires après ajustement sur le tabagisme maternel, le BMI, le stade pubertaire, le poids de naissance et le niveau d'éducation. Les résultats étaient également identiques après exclusion des enfants nés post-terme, avec RCIU ou de mère ayant eu un diabète gestationnel.

Cette étude met en évidence qu'il existe chez l'adolescent une association entre naissance prématurée et risque cardiovasculaire ; ce risque est en revanche différent selon les sexes. Les filles prématurées sont plus à risque d'avoir une HTA alors que les garçons ont un profil lipidique plus athérogène. Ces risques semblent d'autant plus importants que la durée de gestation est courte. Malgré le nombre important de participants, les enfants nés avant 34 SA sont peu représentés dans ce travail, et leur terme de naissance reste imprécis. Quoiqu'il en soit, une vigilance particulière doit être portée aux adolescents anciennement prématurés concernant leur risque cardiovasculaire afin de mettre en place des mesures préventives de façon précoce.

Introduction du gluten chez les enfants à risque de développer une maladie cœliaque

VRIEZINGA SL *et al.* Randomized feeding intervention in infants at high risk for celiac disease. *N Engl J Med*, 2014;371:1304-1315.

La maladie cœliaque (MC) est une entéropathie auto-immune déclenchée par l'ingestion de gluten chez les individus génétiquement prédisposés. La prévalence de la maladie est de 1 à 3 % dans la population générale et d'environ 10 % chez les apparentés au premier degré d'un cas index. Les individus atteints ont une prédisposition génétique : 95 % des patients ont l'hétérodimère HLA-DQ2 et 5 % ont HLA-DQ8.

Le traitement repose sur un régime d'exclusion du gluten. Les résultats d'études observationnelles récentes ont mis en évidence qu'une introduction du gluten dans une "fenêtre d'opportunité de tolérance", soit entre 4 et 6 mois, diminuait le risque de survenu de MC. De plus, un rôle supposé protecteur de l'allaitement maternel a été rapporté par plusieurs travaux.

L'objectif du travail était de montrer qu'il existait à l'âge de 3 ans chez des enfants génétiquement prédisposés à développer une MC, une diminution de la fréquence de la maladie, lorsque le gluten était introduit en petite quantité entre 16 et 24 semaines de vie, au mieux lorsque l'enfant était encore allaité.

Il s'agit d'une étude prospective, randomisée, contrôlée en double aveugle menée entre 2007 et 2013 dans plusieurs pays européens. Les enfants inclus avaient tous un HLA-DQ2 ou DQ8 et un membre de la famille apparenté au premier degré atteint de MC. Les enfants prématurés, atteints de trisomie 21 ou d'un syndrome de Turner ont été exclus. Les enfants ont été randomisés pour recevoir soit 200 mg de gluten de blé, soit un placebo tous les jours pendant 8 semaines à partir de 16 semaines de vie. Par la suite, le gluten était introduit graduellement dans l'alimentation. Une mesure régulière des anticorps anti-transglutaminases et anti-gliadine était réalisée.

Au total, 944 enfants ont été randomisés pour recevoir soit du gluten (475), soit le placebo (469). Il existait une perte de suivi pour 6,2 % des patients la première année, 5,2 % la deuxième et 3,5 % la troisième. Le suivi moyen des patients était de 4 ans. Concernant l'allaitement maternel, 55,9 % des enfants étaient encore allaités à 6 mois et cela de façon exclusive dans 28,1 % des cas. Une MC a été confirmée sur le plan histologique chez 77 enfants sur les 94 ayant eu des biopsies digestives pour suspicion clinique de MC, et chez 3 enfants diagnostiqués selon les critères de l'ESPGHAN. L'âge moyen du diagnostic était de 2,8 ans ; tous les enfants atteints avaient

des anticorps anti-transglutaminases augmentés, et 59 % étaient des filles.

L'incidence cumulative de MC était de 5,2 %, 8,8 % et 12,1 % respectivement à 3, 4 et 5 ans. Une MC était plus fréquente chez les filles, l'incidence cumulative était de 7,2 % à 4 ans et de 14,5 % à 5 ans contre 3,4 % et 9,9 % chez le garçon ($p = 0,04$). L'allaitement maternel et sa durée n'influençaient pas significativement le développement de la MC. L'intervention d'administration du gluten ou non entre 4 et 6 mois n'avait pas d'influence sur la survenue d'une MC, l'incidence cumulative à 3 ans était de 5,9 % dans le groupe gluten et de 4,5 % dans le groupe placebo.

Ce travail met en évidence qu'une introduction dès 4 mois de petites quantités de gluten ne réduit pas le risque de survenue de MC à 3 ans chez des enfants génétiquement prédisposés. De plus, pour ces enfants, l'allaitement maternel n'a pas d'effet significativement protecteur dans la survenue d'une MC. L'étude confirme également une prédominance féminine de la maladie.

Cette étude remet ainsi en question les recommandations européennes actuelles d'introduction du gluten pour les enfants génétiquement à risque de développer une MC.

J. LEMALE

*Service de Gastroentérologie et Nutrition pédiatriques,
Hôpital Armand-Trousseau, PARIS.*