

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Administration oropharyngée de colostrum chez les grands prématurés

LEE J *et al.* Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics*, 2015;135:e357-366.

Le colostrum produit par la mère dans les premiers jours suivant la naissance de l'enfant contient des concentrations augmentées d'IgA sécrétoires, de facteurs de croissance, de lactoferrine, de cytokines anti-inflammatoires par rapport au lait de mère mature. Ces composants immunoprotecteurs seraient d'autant plus concentrés dans le colostrum des mères d'enfants prématurés par rapport à celles d'enfants nés à terme. La plupart des grands prématurés ne reçoivent pas de colostrum du fait de leur instabilité clinique fréquente les premiers jours de vie, favorisant potentiellement une augmentation de la susceptibilité aux infections et aux conditions inflammatoires. L'administration oropharyngée de colostrum par son contact direct avec les tissus lymphoïdes pourrait stimuler le système immunitaire immature du nouveau-né.

Le but de ce travail était d'évaluer les effets immunologiques d'une administration oropharyngée de colostrum chez des grands prématurés.

Il s'agit d'un essai randomisé, en double aveugle, placebo-contrôle, réalisé en Corée du Sud entre janvier 2012 et décembre 2013. Des nouveau-nés de moins de 28 SA sans malformations congénitales, recevaient 48 à 96 h après la naissance, soit 0,2 mL de colostrum, soit 0,2 mL d'eau stérile toutes les 3 heures pendant 72 h. L'administration était faite à l'aide d'une seringue appliquée contre la muqueuse jugale et dirigée vers l'oropharynx. L'alimentation trophique était débutée le plus tôt possible par du lait de femme ou une formule pour prématuré. Des prélèvements salivaires et urinaires de facteurs immunologiques étaient réalisés. La survenue des différentes complications dues à la prématurité était comparée entre les groupes.

Au total, 48 nouveau-nés ont été randomisés en deux groupes ; 21 ont complété le protocole dans le groupe colostrum et placebo. Les enfants ont reçu en moyenne 24 doses. L'âge médian de gestation était de 26 SA + 5 jours (23 SA + 1-27 SA + 6) et le poids médian de 815 g (400-1 450 g) sans différence entre les deux groupes. De même, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes concernant le score d'Appgar, le mode de délivrance, l'utilisation de surfactant et l'administration d'une alimentation avant, pendant et après la période d'étude. Les taux urinaires d'IgA et lactoferrine à 1 semaine étaient significativement augmentés dans le groupe colostrum par rapport au groupe contrôle, et restaient plus élevés à 15 jours. Les taux urinaires d'IL1β

(cytokine pro-inflammatoire) étaient également significativement diminués à 2 semaines dans le groupe colostrum par rapport au groupe contrôle.

Dans la salive, les concentrations d'IgA et d'EGF étaient significativement augmentées à 1 semaine, mais retrouvaient un niveau identique à celles du groupe contrôle à 2 semaines. En revanche, les taux salivaires d'IL8 et TGF-β1 étaient significativement diminués à 2 semaines dans le groupe colostrum. Une diminution significative du nombre de sepsis (50 % *versus* 92 % ; $p = 0,003$) était notée dans le groupe colostrum par rapport au contrôle. Cette différence restait significative après analyse en régression logistique, prenant en compte les facteurs confondants potentiels (ventilation mécanique, utilisation de corticoïdes, de probiotiques, d'anti-H2). Aucune différence en revanche n'était observée en termes de survenue d'ECUN, de dysplasie bronchopulmonaire, d'hémorragie intraventriculaire, de rétinopathie du prématuré et du temps nécessaire pour atteindre une alimentation entérale complète. Par ailleurs, aucun effet indésirable n'est survenu après administration du colostrum ou du placebo par voie oropharyngée.

Cette étude met en évidence que l'administration oropharyngée de colostrum pourrait avoir un effet bénéfique sur la survenue des sepsis chez les grands prématurés en diminuant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires et en augmentant le taux circulant de facteurs immunoprotecteurs. Le faible effectif de cette série est la principale limite de ce travail pour pouvoir conclure à un réel bénéfice de cette pratique.

Causes et délai de survenue des décès chez les grands prématurés de 2000 à 2011

PATEL RM *et al.* Causes and timing of death in extremely premature infants from 2000 through 2011. *N Engl J Med*, 372;4:331-340.

Bien qu'une amélioration du taux de survie des enfants prématurés soit observée, cette population reste exposée à une mortalité néonatale élevée. Le taux de décès diminue pour chaque semaine de gestation supplémentaire. Dans les années 1990, la principale cause de décès des grands prématurés était l'immaturité avec une évolution défavorable survenant dans les 12 premières heures.

L'amélioration de la prise en charge notamment ventilatoire pourrait avoir diminué les décès de causes pulmonaires en augmentant en contrepartie les décès dus à d'autres causes. Dans la mesure où aucune grande cohorte n'est disponible, les auteurs ont évalué aux États-Unis les causes et le délai de survenue de décès chez des grands prématurés de 2000 à 2011.

Tous les nouveau-nés nés au cours de la période étudiée dans un centre hospitalier de recherche spécialisé en néonatalogie, avec un âge gestationnel entre 22 SA et 28 SA + 6 jours, répondaient aux critères d'inclusion. Les enfants inclus étaient suivis de manière prospective de la naissance jusqu'à 120 jours de vie ou jusqu'à un éventuel décès, ou jusqu'à la sortie d'hospitalisation. Les enfants hospitalisés au-delà des 120 premiers jours de vie avaient un suivi jusqu'à 1 an. Les causes des décès étaient réparties en entités distinctes : immaturité, syndrome de détresse respiratoire, entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN), dysplasie bronchopulmonaire (DBP), infection, atteinte du système nerveux central (SNC), anomalies congénitales ou autres. Les causes de décès ont été évaluées sur la période globale, puis sur trois périodes : 2000-2003, 2004-2007 et 2008-2011.

Sur la période globale d'observation, 22 248 enfants répondant aux critères d'inclusion sont nés dans un des 25 centres participant à l'étude. Parmi ceux-ci, 6 075 (27,3 %) sont décédés au cours de l'hospitalisation néonatale. L'âge gestationnel, le poids de naissance et le sexe des enfants décédés n'étaient pas différents au cours des trois périodes. Par rapport aux naissances vivantes, un âge gestationnel < 25 SA et l'absence de corticothérapie anténatale étaient significativement plus fréquents chez les enfants ayant une évolution défavorable. De 2000 à 2011, on observait une augmentation significative du nombre de femmes recevant des corticoïdes en anténatal, de naissance par césarienne et une diminution de l'antibiothérapie prénatale. Le taux d'utilisation de la ventilation haute fréquence passait de 28,3 % entre 2000 et 2003 à 38,5 % entre 2008 et 2011 ; en revanche, il n'existait pas de différence dans l'utilisation du surfactant sur les trois périodes. Le taux de mortalité restait stable de 2000-2003 à 2004-2007, mais diminuait signifi-

cativement de 9,6 % (285 à 258 morts pour 1 000 naissances) de 2004-2007 à 2008-2011. L'âge du décès (âge médian 3 jours) ne variait pas entre les trois périodes.

Le nombre de décès pour 1 000 naissances vivantes dus à une détresse respiratoire et à une DBP restaient stables entre 2000-2003 (83) et 2004-2007 (84), mais diminuait à 68 entre 2008-2011 ($p = 0,002$). De même, une diminution des décès causés ou compliqués par une infection, liés à une atteinte du SNC ou à une immaturité diminuait significativement de 2000-2003 à 2008-2011. En contrepartie, le nombre de mort par ECUN passait de 23 en 2000-2003 à 30/1 000 naissances vivantes entre 2008-2011 ($p = 0,04$). L'immaturité, avec une mort dans les 12 premières heures de vie, était la cause de décès la plus fréquente pour les prématurés de 22-23 SA. Une détresse respiratoire était la principale cause de décès entre 12 h et 28 jours chez les 24-27 SA. Le nombre de décès attribués à une ECUN ou à des anomalies congénitales augmentait avec l'âge gestationnel.

Dans ce travail reprenant une large cohorte de grands prématurés, une diminution du taux de décès était notée de 2000 à 2011, principalement les morts par immaturité et de causes respiratoires. En parallèle, les décès attribués à une ECUN augmentaient. Bien qu'il existe probablement un biais dans la classification des décès, les causes étant souvent multifactorielles, la diminution des décès au cours de ces 10 dernières années semble surtout due aux meilleures techniques de ventilation.

J. LEMALE

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