

Néonatalogie : quoi de neuf ?



→ **P.H. JARREAU, E. LOPEZ**
Service de Médecine et Réanimation
Néonatales de Port-Royal, GH Cochin,
Hôtel-Dieu-Broca, PARIS.

Risques des anti-acides

Une étude italienne publiée dans *Pediatrics* [1] vient nous rappeler fort opportunément que l'utilisation trop large des anti-acides, pour des indications le plus souvent très contestables, n'est pas dénuée de dangers. Les auteurs rappellent en introduction que l'acidité gastrique a un effet protecteur contre les infections, qu'à l'inverse l'utilisation d'anti-acides augmente le risque infectieux chez l'enfant comme chez l'adulte et que les anti-acides n'ont pas d'AMM en période néonatale.

Il s'agit du suivi prospectif dans 4 centres italiens de 274 enfants ayant entre 24 et 32 SA d'âge gestationnel à la naissance (401 à 1500 g de poids de naissance). Ont été relevées les entérocolites ulcéro-nécro-

santes (ECUN) et les infections prouvées bactériologiquement et associées à des signes cliniques. Ont été exclus les enfants présentant une malformation ou un déficit immunitaire, une ECUN ou une infection secondaire avant l'inclusion dans l'étude, ainsi que ceux ayant reçu moins de 7 jours de ranitidine et ayant été hospitalisés moins de 8 semaines. Au total, 91 d'entre eux avaient été exposés à la ranitidine, et 183 n'en avaient pas reçu. Les indications de la ranitidine étaient la prévention d'une "pathologie peptique de stress" dans 42 cas et le traitement d'une suspicion de reflux gastro-œsophagien dans 49. Les caractéristiques générales des patients en termes de poids de naissance, d'âge gestationnel et de pathologies préalables à l'inclusion dans l'étude étaient identiques dans les 2 populations.

Les taux globaux d'infections secondaires sont de 35,4 % chez les enfants exposés à la ranitidine versus 9,8 % chez les non-exposés. Dans le détail, les sepsis (hémoculture positive) étaient observés chez 25,3 % des enfants ayant reçu de la ranitidine contre 8,7 % chez les enfants n'en ayant pas reçu, les infections urinaires chez 7,7 % vs 0,5 % et les pneumopathies chez 4,4 % vs 0,5 %. Toutes ces différences sont significatives. L'analyse des germes retrouvés montre que l'exposition à la ranitidine augmente significativement les infections à bacilles Gram-. Il existait une corrélation non significative entre les doses de ranitidine utilisées et le risque infectieux.

Le taux d'ECUN était lui aussi significativement augmenté avec 9,8 % chez les enfants exposés à la ranitidine versus 1,8 %, soit un risque relatif 6,6 fois supérieur chez les enfants exposés.

Enfin, la mortalité était 6 fois plus importante chez les enfants exposés à la ranitidine.

Les auteurs rappellent que certains de ces résultats ne sont pas nouveaux, en particulier pour les infections [2-3], et que les indications de ces traitements en période néonatale sont rarement adaptées ou appuyées sur une bonne évaluation de la balance risque-bénéfice.

Cessons donc de traiter des apnées, qui ne sont pas liées au reflux gastro-œsophagien, par des traitements dangereux (et inefficaces sur les apnées).

Quel est le meilleur volume cible en ventilation avec volume garanti ?

L'utilisation du volume garanti en ventilation conventionnelle est proposée par un certain nombre d'équipes. Si dans ce mode, la pression maximale est fixée, le réglage d'un volume cible permet de faire varier cette pression pour éviter le volutrauma. Le volume cible est difficile à déterminer. L'équipe d'Anne Greenough propose de déterminer le meilleur volume cible en se basant sur le travail respiratoire (WOB).

>>> Dans une première étude parue en 2009 [4], l'évaluation a été faite sur 20 enfants très prématurés (âge gestationnel médian 27 semaines d'aménorrhée [SA], extrêmes 25 à 32) de moins d'une semaine, en cours de sevrage de la ventilation endotrachéale (âge médian 3,5 jours), soit en ventilation assistée contrôlée intermittente (VACI) à fréquence lente, soit en VAC, sur un

respirateur SLE 5 000 (10 enfants dans chaque mode ventilatoire). Il faut noter que l'insufflation était assujettie au volume cible et s'interrompait lorsque celui-ci était atteint. Le WOB, mesuré par le produit pression transdiaphragmatique-temps, était étudié avant la mise en mode volume garanti, puis pour des volumes de 4, 5 ou 6 mL/kg appliqués dans un ordre randomisé, chaque enfant étant son propre témoin. De manière attendue, le volume courant expiré augmentait avec l'augmentation du volume cible, de même que la pression d'insufflation, alors que la fréquence respiratoire diminuait. En conséquence, le volume-minute ne variait pas. Le WOB était augmenté par rapport aux valeurs de base pour un volume cible de 4 mL/kg, non différent à 5 mL/kg et diminué significativement à 6 mL/kg. Partant du principe qu'un travail respiratoire trop important pendant le sevrage risque de compromettre celui-ci, soit en retardant l'extubation, soit en conduisant à un échec de celle-ci, les auteurs concluent qu'en phase de sevrage, si le volume garanti est utilisé, il est justifié d'utiliser un volume cible élevé de 6 mL/kg.

>>> Dans une deuxième étude, parue en 2010 [5], 18 enfants de moins de 34 SA (âge gestationnel médian 29 SA, extrêmes 25 à 34) ont été étudiés dans les 48 premières heures de vie. Ils étaient ventilés en ventilation conventionnelle intermittente (VCI, pas de trigger) ou en VACI ou en VAC. L'étude du volume cible optimal a été faite selon le même principe avec la même méthodologie d'évaluation du WOB. Les résultats sont comparables concernant la pression d'insufflation, le volume courant mesuré, la fréquence respiratoire et le volume minute. Dans cette étude, en revanche, on observe une augmentation du Ti avec l'augmentation du volume cible. L'intérêt de l'augmentation du volume cible à 6 mL/kg était retrouvé dans cette étude, avec les mêmes résultats que dans l'étude précédente (WOB plus élevé avec un volume cible de 4 mL/kg comparé aux valeurs de base, sans volume

garanti, WOB plus bas significativement à 6 mL/kg). Ces résultats concernent une population différente puisque dans une phase plus aiguë que l'étude précédente.

>>> Dans une troisième étude, parue en 2012 [6], la même équipe s'est intéressée aux enfants à terme ou proches du terme. Seize enfants ont été étudiés, d'âge gestationnel médian de 38 SA (extrêmes 34 à 41) et de poids médian de 3,1 kg (extrêmes 1,5 à 4,1) à un âge post-natal médian de 5 jours (extrêmes 2 à 17). Neuf enfants étaient ventilés pour des problèmes chirurgicaux d'origine abdominale. Les mêmes résultats sont observés. Le volume cible de 6 mL/kg entraîne une diminution franche du WOB. D'une manière intéressante, le volume courant mesuré et la pression d'insufflation étaient identiques dans les conditions de base (sans volume garanti) et pour un volume cible de 6 mL/kg. Enfin, à 4 mL/kg, la ventilation était inefficace du fait d'une terminaison trop précoce de l'insufflation, la pression mesurée correspondant en fait à une expiration active.

Ces 3 études successives démontrent à l'évidence que le meilleur volume cible en ventilation en volume garanti se situe à 6 mL/kg. Mais ces résultats sont obtenus avec un seul type de respirateur, et l'utilisation d'une terminaison d'insufflation lorsque le volume cible est atteint peut modifier les conclusions à en tirer pour d'autres types d'appareils.

Le garçon (en particulier prématuré) est un être fragile, qu'il convient de traiter avec délicatesse (comme tous les garçons)

Une étude australienne nous le rappelle [7]. Il s'agit d'une cohorte longitudinale de plus de 2 500 enfants nés avant 29 SA et hospitalisés dans 10 unités de soins intensifs. Le taux de mortalité est augmenté chez les garçons (23 % vs 19 %), soit un risque de mortalité multiplié par 1,3. L'analyse en régression logistique confirme l'im-

portance du sexe dans la mortalité, à côté notamment de l'extrême prématurité (22-26 SA) et de l'hypotrophie. Les taux d'hémorragies intra-ventriculaires sévères (grades 3 et 4) et d'infections secondaires sont également augmentés significativement chez le garçon.

A moyen terme, le risque de handicap modéré à sévère évalué entre 2 et 3 ans est multiplié par 1,9 chez le garçon. On retrouve également sur le moyen terme le rôle de l'extrême prématurité et de l'hypotrophie dans une évolution défavorable.

Ces résultats ne viennent que confirmer des données déjà connues pour d'autres populations [8], en particulier sur l'évolution à long terme.

Bibliographie

1. TERRIN G, PASSARIELLO A, DE CURTIS M *et al.* Ranitidine is associated with infections, necrotizing enterocolitis, and fatal outcome in newborns. *Pediatrics*, 2012; 129: e40-e45.
2. GRAHAM PL, 3RD, BEGG MD, LARSON E *et al.* Risk factors for late onset gram-negative sepsis in low birth weight infants hospitalized in the neonatal intensive care unit. *Pediatr Infect Dis J*, 2006; 25: 113-117.
3. GUILLET R, STOLL BJ, COTTEN CM *et al.* Association of H2-blocker therapy and higher incidence of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 2006; 117: e137-e142.
4. PATEL DS, SHARMA A, PRENDERGAST M *et al.* Work of breathing and different levels of volume-targeted ventilation. *Pediatrics*, 2009; 123: e679-e684.
5. PATEL DS, RAFFERTY GF, LEE S *et al.* Work of breathing and volume targeted ventilation in respiratory distress. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2010; 95: F443-446.
6. CHOWDHURY O, RAFFERTY GF, LEE S *et al.* Volume-targeted ventilation in infants born at or near term. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012; 97: F264-266.
7. KENT AL, WRIGHT IM, ABDEL-LATIF ME. Mortality and adverse neurologic outcomes are greater in preterm male infants. *Pediatrics*, 2012; 129: 124-131.
8. MARLOW N, WOLKE D, BRACEWELL MA *et al.* Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med*, 2005; 352: 9-19.

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