

ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE

Effet d'une faible dose d'hydrocortisone précoce sur la survie sans dysplasie bronchopulmonaire chez les très grands prématurés

Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized trial. BAUD O *et al. Lancet*, 2016;387:1827-1835.

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est une cause majeure de mortalité, de morbidité respiratoire à court et long terme et de retentissement sur le développement neurologique chez les très grands prématurés (nés entre 24 et 27 SA +6). La DBP est caractérisée par une inflammation persistante pouvant être aggravée par des facteurs postnataux entre autres, comme la ventilation mécanique, l'oxygène, les sepsis, la persistance du canal artériel. En raison de ses propriétés anti-inflammatoires, la dexaméthasone a été utilisée en prévention et en traitement de la DBP. Cependant, jusqu'à maintenant, les essais randomisés concernant son utilisation en prévention d'une DBP ont été arrêtés par manque de puissance, ou en raison d'effets secondaires comme des perforations digestives.

Le but de ce nouvel essai randomisé, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo était d'évaluer la survie sans DBP des très grands prématurés avec une petite dose d'hydrocortisone (HSHC) prophylactique.

Les prématurés nés entre 24 et 27 SA +6, dans une des 21 maternités françaises de niveau 3 participant à l'étude, ont été inclus. Les critères d'exclusion étaient une rupture des membranes avant 22 SA, un poids de naissance inférieur au 3^e percentile, une asphyxie périnatale sévère, une malformation congénitale et des anomalies chromosomiques. L'HSHC était administré à la dose de 1 mg/kg/j en deux prises pendant 7 jours, puis 0,5 mg/kg/j pendant 3 jours. Aucun enfant ne recevait d'ibuprofène dans les 24 premières heures de vie. L'objectif principal était d'évaluer la survie sans DBP à 36 SA. L'objectif secondaire était d'évaluer le taux de décès, de ligature du canal artériel et de complications potentiellement liées à l'utilisation de l'HSHC.

Sur les 1072 prématurés sélectionnés, 523 ont été inclus et randomisés entre mai 2008 et janvier 2014 (256 dans le groupe HSHC et 267 dans le groupe placebo). Les caractéristiques maternelles et néonatales des enfants étaient identiques dans les deux groupes. Après le retrait d'un patient par groupe, 153 enfants sur les 255 du groupe HSHC (60 %) avaient à 36 SA une survie sans DBP *versus* 136 sur 266 dans le groupe placebo (51 %), soit un *odds ratio* (OR) ajusté sur l'âge gestationnel de 1,48 (IC 95 % : 1,02-2,16) ($p = 0,004$). Après ajustement sur l'âge gestationnel, le nombre de patients à traiter par

HSHC pour avoir une survie sans DBP était de 12 (IC 95 % : 6-200). En faisant des analyses *post hoc*, prenant en compte le sexe, il n'y avait pas de réponse significative à l'HSHC chez les garçons. En revanche, on observait un bénéfice chez les filles qui, après ajustement sur l'âge gestationnel, était de 7 patientes traitées pour une survie sans DBP (IC 95 % : 4-23). L'existence d'une chorioamniotite pendant la grossesse ne modifiait pas les résultats.

Dans le groupe HSHC, il y avait significativement moins d'enfant intubés à la fin du traitement ($p = 0,0005$). Par ailleurs, la ligature du canal artériel était significativement moins fréquente dans le groupe HSHC ($p = 0,003$). L'analyse en régression logistique ajustée sur l'âge gestationnel retrouvait qu'un terme de 26-27 SA, un sexe féminin et le traitement par HSHC étaient des facteurs indépendants de survie sans DBP à 36 SA. En revanche, la ligature du canal artériel et un sepsis tardif étaient deux facteurs prédictifs d'un décès par DBP.

Concernant les effets secondaires, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en termes de perforation digestive, entérocolite, utilisation d'insuline, hypertension artérielle. Les lésions cérébrales recherchées sur des IRM n'étaient pas significativement différentes entre les deux groupes. Dans le groupe d'enfant de 24-25 SA, l'utilisation d'HSHC était associée à une augmentation significative de survenue d'un sepsis tardif ($p = 0,02$).

Ce nouvel essai multicentrique français met en évidence que des petites doses prophylactiques d'HSHC, dès le premier jour de vie chez des très grands prématurés, permettent une augmentation de la survie sans DBP à 36 SA, sans majoration des effets secondaires et notamment de perforation digestive. Ce traitement permettrait également de réduire le taux de ligature du canal artériel. Une étude de suivi de ces patients est actuellement en cours à l'âge corrigé de 18-22 mois.

Impact d'une supplémentation en fer pendant la grossesse et les premiers mois de vie sur le développement psychomoteur de l'enfant

Iron supplementation in pregnancy or infancy and motor development: a randomized controlled trial. ANGULO-BARROSO R *et al. Pediatrics*, 2016;137 (in press).

Plusieurs facteurs nutritionnels peuvent influencer le développement psychomoteur de l'enfant. Une carence martiale, commune pendant la grossesse et dans les premiers mois de vie, pourrait avoir des effets néfastes sur le muscle et les fonctions cérébrales. En 2010, une revue d'experts reprenant huit essais randomisés, contrôlés, concluait qu'une supplémen-

tation en fer d'au moins 2 mois dans les premiers mois de vie améliorerait le développement moteur des enfants. Il existe peu de données concernant l'effet d'une supplémentation pendant la grossesse sur le développement de l'enfant, mais celui-ci aurait peu d'impact sur les fonctions motrices de l'enfant.

Le but de ce travail était d'évaluer le développement neurologique à 9 mois d'enfants recevant ou non une supplémentation en fer dans les premiers mois de vie et dont la mère avait pris ou non du fer pendant la grossesse.

Cet essai doublement randomisé, d'abord placebo *versus* fer chez la mère pendant la grossesse puis placebo *versus* fer chez l'enfant entre 6 semaines et 9 mois, a été réalisé en Chine entre 2009 et 2013, formant ainsi quatre groupes distincts de patients. Toutes les femmes enceintes incluses recevaient une supplémentation en folates et soit 300 mg de sulfate de fer, soit un placebo. Les enfants, nés à terme et en bonne santé, recevaient soit 1 mg/kg/j de protéine succinylate de fer ou un placebo. À 9 mois, tous les enfants étaient évalués sur le plan neurologique avec des échelles de performances, le score PDMS-2 (*Peabody developmental motor scales*) évaluait le développement neurologique avec les réflexes automatiques et à l'environnement, le contrôle de la posture et la locomotion. L'intégrité neurologique était étudiée avec l'échelle INFANIB (*Infant neurological international battery*) prenant en compte le tonus musculaire, le contrôle de la tête, la fonction vestibulaire, les fonctions des membres et le BRS (*Behavior rating scales*) examinant les performances motrices.

À l'âge de 9 mois, 1 196 nourrissons ont pu être évalués sur le plan neurologique : 288 dans le groupe placebo/placebo, 305 dans le groupe placebo/fer, 298 dans le groupe fer/placebo et 305 dans le groupe fer/fer. Les caractéristiques des enfants à la naissance n'étaient pas significativement différentes en termes d'âge gestationnel, de poids de naissance, d'alimentation reçue. Compte tenu du *design* de l'étude, il y avait plus

de mères avec une carence martiale à la naissance de l'enfant dans les groupes placebo/fer et placebo/placebo ($p < 0,001$), mais le taux d'hémoglobine et de fer n'était pas différent chez les nouveau-nés entre les quatre groupes. À 9 mois, le statut martial était moins bon dans les groupes n'ayant pas été supplémentés après la naissance. Cependant, une carence martiale demeurait fréquente dans tous les groupes : 59 % dans les groupes placebo/fer et fer/fer *versus* 69 % dans les groupes fer/placebo et placebo/placebo ($p < 0,001$).

Les groupes recevant du fer dans les premiers mois de vie avaient un meilleur score PDMS-2 à tous les niveaux par rapport aux deux autres groupes ($p < 0,001$). Les scores de développement neurologique étaient significativement meilleurs dans le groupe placebo/fer que dans le groupe placebo/placebo, mais aussi fer/placebo. En revanche, il n'y avait de différence significative entre les groupes placebo/fer et fer/fer. Les scores INFANIB et BRS ne retrouvaient pas de différence significative entre les groupes.

Cette étude analysant la durée et la période propices à l'instauration d'un traitement martial chez la mère et son nourrisson, afin d'améliorer les performances motrices de ce dernier, confirme qu'une supplémentation martiale chez l'enfant entre 6 semaines de vie et 9 mois améliore le développement moteur à 9 mois. Ce bénéfice semble cependant similaire, que la mère ait reçu ou non une supplémentation en fer pendant sa grossesse. Une supplémentation martiale de routine dans les premiers mois de vie semble donc nécessaire, notamment dans les populations où une carence martiale est susceptible d'être fréquente.

J. LEMALE

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