

Analyse bibliographique

L'administration précoce de caféine chez les prématurés a-t-elle un impact sur leur développement neurologique ?

LODHA A, ENTZ R, SYNNEs A *et al.* Early caffeine administration and neurodevelopmental outcomes in preterms infants. *Pediatrics*, 2019;143:in press.

La caféine est couramment utilisée pour la prévention des apnées du prématuré. Des travaux initiaux ont montré que son administration entre le 3^e et le 10^e jour de vie diminuait la durée de la ventilation mécanique d'une semaine, le risque de survenue d'une dysplasie bronchopulmonaire (DBP) et augmentait la survie sans atteinte neurologique à 18-21 mois d'âge corrigé. Par la suite, des méta-analyses ont montré que son administration plus précoce améliorait le pronostic des prématurés en termes de réduction de la mortalité, de diminution de la DBP et des morbidités, mais aucun rapport n'a évalué son impact sur le développement neurologique à long terme.

Bien que quelques études aient montré des bénéfices minimes sur l'état cognitif des nourrissons ayant eu une administration précoce de caféine, l'action pharmacologique du médicament entraîne une réduction du débit sanguin cérébral et de possibles convulsions.

Le but de ce travail était d'évaluer le développement neurologique à 18-24 mois de grands prématurés ayant reçu précocement de la caféine.

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une cohorte d'enfants nés à moins de 29 SA, entre avril 2009 et septembre 2011, dans une des 26 unités canadiennes de réanimation néonatale. Les enfants nés avec des anomalies congénitales étaient exclus, ceux ayant reçu de la caféine dans les premières 48 h étaient classés dans le groupe "administration précoce". L'objectif principal était d'évaluer la survenue d'une anomalie du développement neurologique : encéphalopathie, déficit des fonctions motrices, cognitives, auditives ou visuelles et du langage. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le développement respiratoire, cardiaque et digestif des prématurés.

Sur les 3993 prématurés éligibles nés avant 29 SA, 2 108 ont été inclus, 1 545 dans le groupe "administration précoce" de caféine et 563 dans le groupe "administration tardive". Les caractéristiques maternelles ne différaient pas entre les groupes, en revanche, les prématurés du groupe "administration précoce" étaient moins souvent nés avant 24 SA, et avaient significativement des scores d'Apgar plus élevés et un poids de naissance médian plus important par rapport à l'autre groupe. La durée du traitement par caféine était, comme attendu, plus longue dans le groupe "administration précoce".

Après ajustement sur les facteurs confondants, le risque de survenue d'une anomalie du développement neurologique était plus faible dans le groupe "administration précoce" par rapport au groupe "administration tardive" en régression logistique (OR ajusté 0,68 ; IC 95 % : 0,50-0,94), et l'incidence du taux d'encéphalopathie était plus faible dans le premier groupe (3,9 % *versus* 7,9 %, $p < 0,1$), sans modification cependant dans la sévérité de l'atteinte.

De plus, les scores cognitifs < 85 étaient plus faibles dans le groupe "administration précoce" *versus* "administration tardive" avec un ORa de 0,67 (IC 95 % : 0,47-0,95). L'analyse par score de propension ne retrouvait pas de différence significative entre les 2 groupes, mais les risques de survenue d'une encéphalopathie et d'une surdité étaient plus faibles chez les prématurés recevant précocement de la caféine.

Les taux de patients présentant une DBP, un canal artériel persistant et une atteinte neurologique initiale sévère étaient plus faibles dans le groupe recevant de la caféine précocement par rapport à l'autre groupe.

Ce travail montre que, chez les prématurés nés avant 29 SA, l'administration de caféine dans les premières 48 h de vie entraîne un risque moins important d'atteinte neurologique à 2 ans d'âge corrigé par rapport à ceux recevant de la caféine plus tardivement.

L'utilisation de la crème EMLA chez les nourrissons de moins de 3 mois est-elle utile et sans danger ?

SHAHID S, FLOREZ ID, MBUAGBAW L. Efficacy and safety of EMLA Cream for pain control due to venipuncture in infants: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2019;143:in press.

Chez les nourrissons hospitalisés, la réalisation de prélèvements sanguins est fréquente. La douleur engendrée par ceux-ci entraîne des changements physiologiques, biochimiques et comportementaux chez le jeune enfant. Ces expériences douloureuses précoces sont susceptibles d'altérer ultérieurement la perception et la réponse émotionnelle à des stimuli douloureux.

La crème EMLA contient un mélange de lidocaïne et de prilocaïne qui, en diffusant à travers la peau, va bloquer la transmission neuronale au départ des récepteurs du derme. Si cette crème est efficace chez l'enfant de plus de 3 mois, son utilisation chez l'enfant plus jeune reste plus débattue, liée notamment au risque de survenue d'une méthémoglobinémie.

■ Analyse bibliographique

Le but de cette revue systématique avec méta-analyse était de déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi de la crème EMLA chez les prématurés et les enfants nés à terme de moins de 3 mois.

Tous les essais randomisés contrôlés (ERC), retrouvés dans les bases de données jusqu'en août 2017, étudiant les effets de la crème EMLA chez des enfants prématurés (25-36 SA) et des enfants nés à terme (37-42 SA), ayant des prélèvements sanguins avant l'âge de 3 mois, ont été inclus. L'utilisation de l'EMLA était comparée à un placebo, à l'administration de saccharose ou à une tétée en cas d'allaitement maternel.

Les objectifs principaux étaient d'évaluer l'effet du traitement sur la douleur (échelles spécifiques validées) et la survenue d'une méthémoglobinémie (> 5 %). Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la durée des pleurs, la fréquence cardiaque, la saturation en O₂ et le blanchiment de la peau dû à la vasoconstriction. Deux *reviewers* indépendants ont analysé les articles.

Sur les 2 988 études initiales, 10 ERC ont été inclus avec un nombre total de 907 nourrissons.

Dans 6 études (n = 742), en comparaison de l'administration d'un placebo, du saccharose ou d'une tétée pendant le prélèvement sanguin, l'EMLA avait un bénéfice nul ou minime sur la douleur avec une différence moyenne standardisée (DMS) de 0,14 (IC 95 % : -0,17 à 0,45). Dans 4 études (n = 226), l'administration d'EMLA en comparaison d'un autre traitement entraînait un bénéfice minime à modéré sur la douleur à la fin du prélèvement sanguin (DMS : -0,26 ; IC 95 % : -0,59 à 0,07).

Concernant la méthémoglobinémie, aucune étude n'a retrouvé des taux > 5 % ou des signes cliniques spécifiques, mais dans 2 ERC (n = 134), l'administration d'EMLA par rapport à un placebo avait un effet faible à modéré pour augmenter les taux de méthémoglobine avec une DMS de 0,35 (IC 95 % : 0,04 à 0,66).

La durée totale des pleurs des nourrissons évaluée dans 6 ERC (n = 624) était comparable chez les nourrissons recevant l'EMLA ou le placebo, de même que la fréquence cardiaque et la saturation. En revanche, dans 2 ERC (n = 1 23), un blanchiment de la peau était observé après l'application d'EMLA avec une différence significative par rapport au placebo et un RR de blanchiment de 2,63 (IC 95 % : 1,58 à 4,38).

En analyse de sous-groupe, il existait dans 2 ERC (n = 149) un effet faible à modéré de l'EMLA dans la réduction de la douleur par rapport à un placebo (DMS -0,34 ; IC 95 % : -0,67 à -0,00), mais pas d'effet de l'EMLA par rapport au saccharose et à l'allaitement maternel dans 5 ERC (n = 593) chez les enfants prématurés et nés à terme (DMS 0,28 ; IC 95 % : -0,02 à 0,58), voire un effet inférieur dans le sous-groupe des enfants nés à terme (DMS 0,44 ; IC 95 % : 0,22 à 0,58).

Cette méta-analyse met en évidence que l'EMLA par rapport au placebo pourrait réduire la douleur chez les nouveau-nés pendant et après un prélèvement veineux. Cependant, l'EMLA a une efficacité inférieure à l'allaitement et au saccharose pour contrôler la douleur chez l'enfant à terme. Bien que minime, il existe de plus une élévation des taux de méthémoglobinémie et un blanchiment de la peau après son emploi. Ainsi, son utilisation a peu d'intérêt chez les nourrissons de moins de 3 mois par rapport aux techniques non pharmacologiques alternatives.



J. LEMALE

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