

Analyse bibliographique

Existe-t-il une association entre l'exposition au tabac en anténatal et la survenue d'un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez l'enfant ?

SOURANDER A, SUCKSDORFF M, CHUDAL R *et al.* Prenatal cotinine levels and ADHD among offspring. *Pediatrics*, 2019;143:in press.

Il est maintenant prouvé que le tabac a un effet néfaste sur le développement fœtal, avec un risque augmenté de prématurité ou de retard de croissance intra-utérine. Le tabac expose aussi à des complications obstétricales, des morts subites du nouveau-né et une susceptibilité aux infections. Malgré les mesures de santé publique, environ 7 % des femmes continuent à fumer pendant leur grossesse, aux États-Unis comme en Europe. Certaines études ont rapporté une association entre le tabagisme durant la grossesse et la survenue d'un trouble du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH) chez l'enfant, mais les facteurs confondants familiaux n'étaient pas pris en compte ; de plus, l'exposition au tabac est souvent rapportée par la mère mais jamais mesurée. La cotinine, métabolite de la nicotine, est un biomarqueur qui quantifie les taux d'exposition à la nicotine.

Le but de ce travail était d'évaluer une possible association entre les taux de cotinine chez la mère lors de sa grossesse et la survenue d'un TDAH chez l'enfant, puis de voir si cet effet était dose-dépendant.

Il s'agit d'une étude de cohorte cas-contrôles menée chez des femmes avec une grossesse simple survenue entre le début 1998 et la fin 1999. Un suivi de leur enfant avec, notamment, la recherche d'un TDAH a été réalisé jusqu'à la fin 2011. Toutes les femmes testées avaient un prélèvement sanguin vers 10 SA (de 8 à 12 SA) servant au dosage de la cotinine. Un taux < 20 ng/mL était la référence, un taux > 50 ng/mL signalait une exposition élevée, et entre ces 2 taux une exposition modérée. Le diagnostic de TDAH était établi à partir de la classification internationale des maladies. Chaque enfant diagnostiqué avec ce trouble était apparié à un contrôle né au même moment et au même endroit. Les covariables suivantes étaient prises en compte : statut socio-économique de la mère, âges et antécédents psychiatriques ou de TDAH des parents, prise de substances toxiques, âge gestationnel de l'enfant, poids de naissance.

1 079 enfants nés entre 1998 et 1999 ont été diagnostiqués avec un TDAH à l'âge moyen de 7,3 ans (de 2 à 13,7). Les taux moyens de cotinine étaient de 27,4 ng/mL (de 0 à 427,7) dans le groupe exposé *versus* 11,3 ng/mL dans le groupe contrôle (de 0 à 320). Une corrélation a été retrouvée entre la consommation de tabac rapportée et les taux sériques de cotinine. Le statut socio-économique, la prise de toxiques chez la mère, des

troubles psychiatriques chez les parents et un petit poids de naissance pour l'âge gestationnel étaient associés à la survenue d'un TDAH et à des taux plus élevés de cotinine. Après ajustement sur ces cofacteurs, il y avait une association significative entre les taux de cotinine et la survenue d'un TDAH avec un OR de 1,09 (IC 95 % : 1,06 à 1,12). En cas d'exposition élevée à la cotinine, l'OR ajusté pour développer un TDAH était de 2,21 (IC 95 % : 1,63 à 2,99). Il existait également une corrélation nette entre le taux de cotinine et la survenue d'un TDAH. Pour les femmes qui avaient les 10 % de taux de cotinine les plus élevés, l'OR ajusté pour le développement d'un TDAH était alors de 3,34 (IC 95 % : 2,02 à 5,52).

Ce travail montre une association entre l'exposition à la nicotine pendant la grossesse, évaluée par le dosage de la cotinine sérique, et le risque de survenue d'un TDAH chez l'enfant, et cela même après ajustement sur différents facteurs confondants. Une relation dose-effet de cette association est également mise en évidence.

L'ajout de lactoferrine par voie entérale a-t-elle un intérêt dans la prévention des complications de la prématurité ?

ELFIN trial investigators group. Enteral lactoferrin supplementation for very preterm infants: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2019;393:423-433.

Lors de leurs hospitalisations, souvent longues et avec de nombreux gestes invasifs, les grands prématurés (nés avant 32 SA) sont exposés à des infections tardives (survenant plus de 72 h après la naissance) dont la prévalence est estimée à plus de 20 %. Ces complications augmentent le risque de mortalité et de morbidité et ont un impact non négligeable sur le développement neurologique et la durée d'hospitalisation.

La lactoferrine, glycoprotéine de la famille de la transferrine, est un composé présent dans le lait maternel. Il est impliqué dans la réponse innée aux infections en inhibant notamment l'adhésion microbienne et la formation de microfilm, et en stimulant la croissance des probiotiques ainsi que l'expression d'enzymes digestives. Du fait de la faible quantité de lait consommée durant les premiers jours de vie, les prématurés reçoivent très peu de lactoferrine.

En 2017, une revue *Cochrane* reprenant 6 essais randomisés-contrôlés sur l'administration entérale de lactoferrine bovine avait montré une diminution de 40 % du risque d'infection tardive et une réduction de 60 % d'entérocolite ulcéro-nécrosante (ECUN). Cependant, la méthodologie de ces études était de faible qualité et la population très hétérogène.

■ Analyse bibliographique

Le but de ce travail était de confirmer ces données chez des grands prématurés avec un travail plus rigoureux. Il s'agit d'un essai randomisé-contrôlé, placebo-contrôle, réalisé au Royaume-Uni entre 2014 et 2017 dans 37 unités de soins ayant inclus des grands prématurés de moins de 72 h de vie, sans anomalie congénitale ni pathologie prévoyant un jeûne prolongé. Les nouveau-nés ont été randomisés avec un système d'appariement strict pour recevoir par voie entérale soit de la lactoferrine bovine à la dose de 150 mg/kg/j (maximum de 300 mg), soit un placebo (saccharose) jusqu'à 34 SA. L'objectif principal était d'évaluer pendant toute la durée du séjour hospitalier la survenue d'une infection tardive confirmée sur le plan biologique ou suspectée cliniquement. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la mortalité, les morbidités liées à la prématurité et la durée d'hospitalisation.

Sur les 2 203 enfants inclus, les données ont pu être analysées chez 1 093 nourrissons dans le groupe lactoferrine et 1 089 dans le groupe placebo. 28,9 % des enfants du groupe lactoferrine ont eu une infection confirmée par la microbiologie ou suspectée sur la clinique *versus* 30,7 % dans le groupe placebo. Le risque ratio (RR) ajusté pour l'objectif principal était de 0,95 (IC 95 % : 0,86 à 1,04). Les analyses de sous-populations réparties par âge gestationnel ou type de lait reçu n'ont pas montré de différences significatives entre les groupes. Les analyses de comparaison *a posteriori* n'ont pas montré non plus de différences significatives entre les groupes concernant le type de micro-organismes responsables de l'infection, ni de résultats différents si les enfants recevaient de façon concomitante des probiotiques ou non.

Concernant les objectifs secondaires, il n'y avait pas de différences significatives entre les groupes pour le taux de mortalité avec un RR de 1,05 (de 0,66 à 1,68), le taux d'ECUN avec un RR à 1,13 (de 0,68 à 1,89) ou encore de dysplasie bronchopulmonaire, RR à 1,01 (de 0,90 à 1,13). Il n'y avait également pas de différence entre les groupes sur la durée d'hospitalisation. 16 effets secondaires sérieux sont survenus, 6 dans le groupe lactoferrine et 10 dans le groupe placebo. Dans le groupe lactoferrine, un enfant a présenté des rectorragies et un autre est décédé après une perforation intestinale, il n'a pas été possible d'exclure un lien avec l'intervention.

Contrairement aux résultats retrouvés dans une méta-analyse récente, cet essai randomisé contrôlé à la méthodologie rigoureuse ne retrouve pas d'intérêt à une supplémentation entérale en lactoferrine des prématurés de moins de 32 SA pour la prévention des infections tardives et des complications liées à la prématurité. Son utilisation ne peut donc être préconisée en pratique clinique.



J. LEMALE

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