

SYNOPSIS

RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE (RIPH)

VERSION N°6.0 DU 04/11/2023

Réserver au promoteur	N° Inserm	C19-29
	Qualification réglementaire	<input checked="" type="checkbox"/> RIPH du 1° médicament <input type="checkbox"/> RIPH du 1° médicament thérapie innovante <input type="checkbox"/> RIPH du 1° dispositif médical <input type="checkbox"/> RIPH du 1° hors produit de santé

Intitulé de la recherche Titre abrégé et/ou acronyme	TREOCAPA « PROPHYLACTIC TREATMENT OF THE DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM INFANTS BY ACETAMINOPHEN » “Traitement prophylactique du canal artériel par acétaminophène chez des enfants prématurés”	
N° EudraCT	2019-004297-26	
Investigateur principal / coordonnateur	Pr Jean-Christophe ROZE	
Recherche	<input type="checkbox"/> Monocentrique <input checked="" type="checkbox"/> Multicentrique	<input type="checkbox"/> Française <input checked="" type="checkbox"/> Européenne /Internationale : 16 pays

Le présent dossier concerne un essai européen de phase II/III, multicentrique, randomisé, en double aveugle, visant à évaluer le traitement prophylactique par le paracétamol (acétaminophène) dans les 5 premiers jours de vie chez les enfants extrêmement prématurés.

OBJECTIFS

Objectifs primaires :

Phase II : La phase II a pour objectif de définir la dose minimale efficace de paracétamol pour la fermeture du canal artériel au jour 7 ou avant chez les enfants prématurés nés à 23-26 semaines d'aménorrhée.

Phase III : L'objectif primaire est une augmentation de la survie sans morbidité sévère à 36 semaines d'âge postmenstruel (ou à la sortie, si elle est survenue avant) de 50 % (dans le groupe placebo) à 60 % dans le groupe ayant reçu le traitement prophylactique par le paracétamol dans les 5 premiers jours de vie.

Objectifs secondaires :

Phase II :

- Tolérance du paracétamol à chacune des doses
- Pharmacocinétique du paracétamol et évaluation de la courbe concentration-réponse (c.-à-d. exposition au paracétamol versus délai avant fermeture du canal artériel ou réduction de la taille du canal)
- Évaluation de la relation entre la concentration en paracétamol et la survenue d'une toxicité

Phase III :

- Le traitement prophylactique précoce par le paracétamol réduit le score de douleur et la consommation d'opiacés durant les 5 premiers jours de la vie.
- Le traitement prophylactique précoce par le paracétamol réduit le nombre de traitements de secours pour la PCA (AINS, chirurgie, procédure transcathéter).
- Le traitement prophylactique précoce par le paracétamol réduit les besoins en catécholamines,

opioïdes et nutrition parentérale.

- Pharmacocinétique du paracétamol (chez 50 enfants prématurés)

CONTEXTE :

La naissance prématurée est une cause significative de morbidité et de mortalité chez le nourrisson et l'enfant. En dépit des avancées technologiques et des efforts déployés par les spécialistes de la santé de l'enfant au cours des 20 dernières années, le risque de décès et de handicap demeure élevé chez les enfants extrêmement prématurés, avec 15 % à 30 % de mortalité et, chez les survivants, au moins 20 % à 30 % de risque de morbidité.

Le canal artériel est ouvert à la naissance chez tous les nouveau-nés. Sa constriction et sa fermeture font partie du processus normal d'adaptation postnatale. Cependant, dans de nombreux cas, chez les enfants extrêmement prématurés, la constriction du canal artériel ne se fait pas. Ce défaut de constriction précoce persiste souvent et est un bon élément prédictif de survenue ultérieure d'une persistance symptomatique du canal artériel (PCA), avec la mortalité et la morbidité qui lui sont associées.

L'utilisation prophylactique d'indométacine ou d'ibuprofène limite la survenue ultérieure d'une PCA mais ne réduit pas la mortalité/morbidité (**Schmidt 2001**, **Gournay, Lancet. 2004**, **Van Overmeire, Lancet 2004**), et peut être associée à une hypertension pulmonaire (**Gournay, Lancet. 2002**). L'approche prophylactique reposant sur l'indométacine (**Fowlie, Cochrane 2010**) ou sur l'ibuprofène (**Ohlsson, Cochrane 2018**) n'est pas recommandée. Kluchow et Evans ont proposé un traitement précoce, durant les 12 premières heures de vie, chez les enfants prématurés présentant un canal artériel de taille importante. Dans le cadre d'un essai randomisé, multicentrique, en double aveugle, contrôlé contre placebo (**Kluchow, Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2014**), ils ont montré que le traitement précoce ciblé sur la base de l'échographie cardiaque pour la PCA de taille importante en utilisant l'indométacine est réalisable et sûr, celui-ci conduisant à une réduction des hémorragies pulmonaires précoces et du traitement médical ultérieur, mais restant sans effet sur le critère primaire de mortalité ou d'échographie crânienne anormale. Un deuxième essai randomisé, multicentrique, en double aveugle, contrôlé contre placebo, l'étude TRIOCAP (**NCT01630278**), a montré (*article en préparation*) que le traitement précoce ciblé sur la base de l'échographie cardiaque à l'aide d'ibuprofène pour une PCA de taille importante aboutissait à une réduction des hémorragies pulmonaires précoces et du traitement médical ultérieur, mais était sans effet sur la mortalité ou la morbidité néonatale. Néanmoins, deux études observationnelles ont indiqué que **l'ignorance de la PCA durant les premiers jours de la vie est associée à une augmentation de la mortalité (Rozé, JAMA 2015) ou de la mortalité et de la morbidité (Leibowitz, J of Pediatrics 2017)**. Par conséquent, si le traitement prophylactique par l'indométacine ou l'ibuprofène ne peut être recommandé, une prise en charge conservatrice précoce (durant les 3 premiers jours) ne peut pas non plus être recommandée. Au-delà du jour 7, le traitement de routine précoce de la PCA, comparé à la prise en charge conservatrice, n'a pas amélioré les résultats (**Clyman, J of Pediatrics 2018**). La ligature chirurgicale précoce du canal artériel est associée à des hémorragies intra-ventriculaires (HIV) sévères et des décès. La fermeture précoce du canal à l'aide d'un dispositif trans-vasculaire chez les nouveau-nés de très petite taille (moins de 750 g) n'est pas réalisable à ce jour.

L'utilisation d'un médicament agissant sur le canal artériel mais entraînant moins d'effets indésirables, à savoir le **paracétamol**, pourrait constituer une alternative sûre. Ainsi, **le traitement prophylactique précoce du canal artériel à l'aide de paracétamol** pourrait représenter, pour de nombreux néonatalogistes, une chance de réduire la mortalité et la morbidité en diminuant l'hyperdébit pulmonaire et pourrait éviter la réduction du flux cérébral et mésentérique, par suite du shunt gauche-droite à travers le canal, sans exposition à des médicaments provoquant des effets secondaires sévères.

PROCÉDURES DE L'ÉTUDE :

La phase II est une phase de recherche de dose visant à évaluer la dose minimale efficace (DME) de paracétamol pour la fermeture du canal artériel persistant chez les nouveau-nés dont l'âge gestationnel est inférieur à 27 semaines. Cette partie de l'étude sera menée dans 2 pays (France et Finlande). La durée de recrutement estimée sera de 6 mois, en vue d'inclure **30 enfants prématurés** nés à 23-26 semaines d'aménorrhée. Quatre doses de charge/d'entretien différentes seront testées. Le premier niveau sera de 20 mg/kg puis 7,5 mg/kg quatre fois par jour (4x/j), ce qui correspond à la posologie sélectionnée pour les nouveau-nés à ≤ 27 SA au cours de la phase III d'après les données provenant de Finlande (**Härkin, J Pediatr. 2016**). Les 2^e, 3^e et 4^e niveaux de dose correspondront à une augmentation de 25 %, 50 % et 75 % par rapport au premier niveau :

- dose de charge de 20 mg/kg, puis 7,5 mg/kg/6 heures pendant 5 jours (total = 20 doses)
- dose de charge de 25 mg/kg, puis 10 mg/kg/6 heures pendant 5 jours (total = 20 doses)
- dose de charge de 30 mg/kg, puis 12 mg/kg/6 heures pendant 5 jours (total = 20 doses)
- dose de charge de 35 mg/kg, puis 15 mg/kg/6 heures pendant 5 jours (total = 20 doses)

La première cohorte de patients sera traitée au niveau de dose initial le plus faible. Le Comité de surveillance et de suivi des données (DSMB, Data Safety Monitoring Board) et le statisticien seront tous deux informés de la réponse thérapeutique observée et de la sécurité du traitement. Le statisticien utilisera ces données pour réestimer la probabilité de succès postérieure. Le DSMB sera alors informé de la recommandation statistique concernant le niveau de dose suivant à utiliser dans la cohorte suivante de 3 patients. La décision d'augmenter, de réduire ou de maintenir la dose au même niveau reviendra au DSMB, qui sera libre de suivre ou non la recommandation statistique. La dose ne pourra pas être augmentée de plus d'un niveau, mais les réductions de dose pourront être plus importantes.

À l'inclusion, les données de base (grossesse, naissance et transfert) et les résultats biologiques de l'analyse des gaz et électrolytes sanguins, de la numération formule sanguine complète, des AST / ALT, de la bilirubine, de la créatinine/urée effectués dans les soins de routine avant la dose de charge seront enregistrés.

Après l'inclusion, la pression artérielle systémique sera mesurée avant l'administration de la première dose de paracétamol. L'enfant prématuré recevra ensuite une dose de charge de paracétamol. Un premier échantillon sanguin sera prélevé juste après la fin de la perfusion de la dose de charge (T15min) afin d'analyser le taux plasmatique de paracétamol (0.2mL) et les ALAT/ASAT (0.1 à 0.3mL au regard des règles de laboratoire locales. Toutes les 6 heures (+/- 15min), pendant les 5 premiers jours de vie, chaque enfant prématuré recevra une perfusion de paracétamol, soit un total de 20 doses administrées. La pression artérielle systémique sera mesurée 30, 60, 90 et 120 minutes après chaque dose.

Chaque jour, une échographie cardiaque sera réalisée. Après la dose 10, un deuxième échantillon sanguin (**0,3 mL à 0,5 mL** selon les pratiques du laboratoire de biologie local) sera recueilli afin d'analyser le taux plasmatique de paracétamol et les taux d'ALAT et d'ASAT.

Lors de la visite 1, en jour 3, l'eCRF sera complété pour la période allant du jour 1 au jour 3. Quelques « fonds de tubes » de sang prélevé dans le cadre des soins courants seront conservés pour d'autres analyses du taux plasmatiques de paracétamol. Cela sera effectué dans les centres où cette procédure est possible. Après la dernière dose de paracétamol, un échantillon sanguin de **0,2 mL** (idéalement, 6 heures après le début de la dernière perfusion) sera prélevé afin d'analyser le taux plasmatique de paracétamol.

Lors de la visite 2, au jour 5, l'eCRF sera complété pour la période allant du jour 4 au jour 5. Une échographie cardiaque sera réalisée après la dernière dose de paracétamol. Les données d'une échographie cérébrale effectuée dans le cadre des soins courants pendant la première semaine suivant la première dose et les résultats biologiques de l'analyse des gaz et électrolytes sanguins, de la numération formule sanguine complète, des AST / ALT, de la bilirubine, de la créatinine/urée effectués dans les soins de routine entre la dose 5 et la dose 12 seront enregistrés.

Lors de la visite 3, en jour 7, le CRF sera complété et les informations relatives au critère d'évaluation

primaire (fermeture ou non du canal artériel) seront envoyées par e-mail aux spécialistes de l'unité de recherche EA7323 « Évaluation des thérapeutiques et pharmacologie périnatale et pédiatrique », Université Paris-Descartes, Paris, France. Les données d'une échographie cérébrale réalisée en soins de routine, avant 36 semaines d'âge post-menstruel ou avant la sortie si celle-ci se produit avant seront enregistrées dans l'eCRF. Les résultats du dernier examen ophtalmologique effectué en soins de routine avant 36 semaines d'âge post-menstruel ou avant la sortie si elle se produit avant, sera noté dans l'eCRF. Pour finir, nous collecterons les résultats biologiques de l'analyse des gaz et électrolytes sanguins, de la numération formule sanguine complète, des AST / ALT, de la bilirubine, de la créatinine/urée effectués dans les soins de routine après l'administration de la dernière dose.

Lors de la visite 4 à 36 semaines d'âge postmenstruel, une évaluation de la morbidité (bronchodysplasie pulmonaire [BDP], lésions cérébrales, rétinopathie du prématuré, entérocologie nécrosante) sera réalisée. À la fin de l'hospitalisation, les données cliniques relevées à la sortie d'hôpital seront enregistrées.

La phase III est un essai de supériorité randomisé, multicentrique, en double aveugle, contrôlé contre placebo, comportant deux groupes formés avec un ratio de 1:1, visant à établir une augmentation de 10 % du pourcentage de survie sans morbidité sévère à 36 semaines d'âge postmenstruel. Dans le groupe de traitement actif, 20 mg/kg puis 7,5 mg/kg quatre fois par jour (4x/j) seront administrés dans le groupe d'âge gestationnel de 27-28 semaines (posologie confirmée par l'analyse des données PK/PD issues de la précédente étude finlandaise) et la dose sélectionnée à l'issue de la phase II sera administrée dans le groupe d'âge gestationnel de 23-26 semaines. Une méthodologie séquentielle par groupes, avec un total de 3 analyses (2 analyses intermédiaires et une finale), et la fonction de dépense du risque alpha selon la méthode O'Brien-Fleming ont été choisies pour l'essai. En parallèle, une analyse séquentielle bayésienne est prévue pour les critères d'évaluation de la sécurité.

À l'inclusion, les données de base (grossesse, naissance et transfert) et les résultats biologiques de l'analyse des gaz et électrolytes sanguins, de la numération formule sanguine complète, des AST / ALT, de la bilirubine, de la créatinine/urée effectués dans les soins de routine avant la dose de charge seront enregistrées.

Un échantillon génétique facultatif est réalisé à la naissance (en cas de consentement prénatal uniquement).

Après l'inclusion, la randomisation sera effectuée et chaque enfant recevra une dose de charge de paracétamol ou de placebo avant d'avoir atteint 12 heures de vie. Après la dose de charge d'acétaminophène, un supplément de 0,1 à 0,3 ml de sang sera prélevé en supplément d'un échantillon de sang effectué en soins de routine afin d'effectuer une analyse des ASAT / ALAT. Toutes les 6 heures, pendant les 5 premiers jours de vie, chaque enfant prématuré recevra une perfusion de paracétamol ou de placebo, pour un total de 20 doses administrées. Après la dose 10 d'acétaminophène, un supplément de 0,1 à 0,3 ml de sang sera prélevé, en supplément d'un échantillon de sang effectué en soins de routine afin d'effectuer une analyse des ASAT / ALAT de nouveau. Quelques « fonds de tubes » de sang prélevé dans le cadre des soins courants seront conservés pour analyser le taux plasmatique de paracétamol chez les 50 premiers enfants prématurés (25 dans chaque groupe d'âge gestationnel) choisis, hospitalisés dans l'USIN, participant à la phase II. Cela sera effectué dans les USIN où cette procédure est possible.

Lors de la visite 1, en jour 7, les données décrivant les soins prodigués à l'enfant seront enregistrées au jour le jour du jour 0 au jour 7 dans l'eCRF, y compris les résultats biologiques de l'analyse des gaz et électrolytes sanguins, de la numération formule sanguine complète, des AST / ALT, de la bilirubine, de la créatinine/urée effectués dans les soins de routine entre les doses 5 et 12 et après la dose 20. Aux environs du jour 7 (entre le jour 6 et le jour 10), **une échographie cardiaque** sera réalisée.

Un échantillon de selles facultatif est effectué entre le 21^e et le 28^e jour.

Lors de la visite 2, en jour 28, un récapitulatif des différents soins reçus par l'enfant entre le jour 8 et le jour 28 sera enregistré. Les données d'une échographie cérébrale réalisée en soins de routine, avant 36 semaines d'âge post-menstruel ou avant la sortie si celle-ci se produit avant seront enregistrées dans l'eCRF. Pour finir, les résultats du dernier examen ophtalmologique effectué en soins de routine avant 36

semaines d'âge post-menstruel ou avant la sortie si elle se produit avant, sera noté dans l'eCRF

Lors de la visite 3 à 36 semaines d'âge postmenstruel ou de la sortie avec retour au domicile, selon l'échéance atteinte en premier, une évaluation de la morbidité (BDP, lésions cérébrales, rétinopathie, entérocolite nécrosante) sera réalisée pour évaluer le critère primaire. À la fin de l'hospitalisation, les données cliniques relevées à la sortie d'hôpital seront enregistrées.

POPULATION DE L'ÉTUDE

Description :

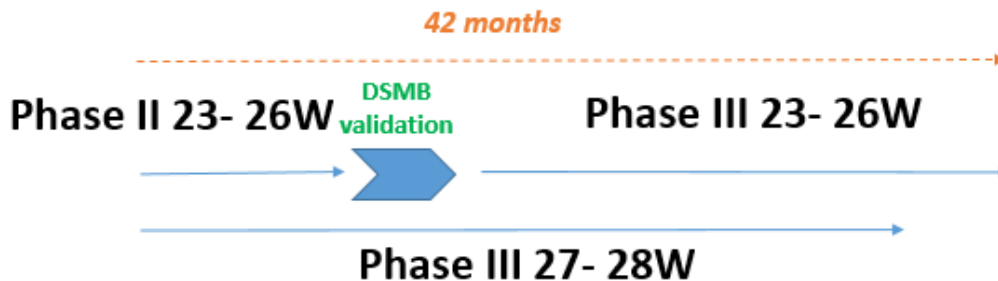
- La population d'étude de la phase II sera constituée de 30 enfants prématurés ayant un âge gestationnel de 23 à 26 semaines (10 patients avec un âge gestationnel de 23-24 semaines, 10 patients avec un âge gestationnel de 25 semaines et 10 patients avec un âge gestationnel de 26 semaines).
- La population d'étude de la phase III sera constituée de 794 enfants prématurés ayant un âge gestationnel de 23 à 28 semaines avec au moins 396 enfants prématurés ayant un âge gestationnel de 23 à 26 semaines.

Justification du nombre de sujets inclus :

- Pour la phase II, l'étude de recherche de dose sera menée en utilisant la méthode de réévaluation continue (O'Quigley et coll., 1990). Il s'agit d'une méthode basée sur un modèle qui permet de déterminer comment la posologie du paracétamol doit être adaptée pour la cohorte de patients suivante. Un modèle logistique à un paramètre sera utilisé pour décrire la relation entre la dose de paracétamol et la probabilité d'observer une fermeture du canal artériel persistant. La dose minimale efficace (DME) sera la plus faible dose associée à la probabilité de succès estimée la plus proche de l'objectif de 60 %. L'algorithme proposé par Lee et Cheung (Clin Trials 2009) a été utilisé pour ajuster les estimations initiales. Par conséquent, un modèle logistique à un paramètre avec un intercept fixé à 3 a été utilisé pour effectuer le calcul avec une demi-largeur de l'intervalle d'indifférence de 0,1. Le squelette suivant π ($i = 1, \dots, 4$), 35 %, 60 %, 75 % et 85 % a ensuite été dérivé pour les niveaux de dose 1, 2, 3 et 4, respectivement. Les patients seront traités par cohortes de 3, avec une taille d'échantillon maximale disponible de 30 (dont 1/3 de patients ayant un âge gestationnel de 23-24 semaines, 1/3 de 25 semaines et 1/3 de 26 semaines). Cette taille d'échantillon semble raisonnable selon le critère publié par Y.K. Cheung (Chapman et Hall/CRC 29 mars 2011) avec $K = 4$ et $\theta = 0,60$, nous obtenons $N > 2 / \theta + 3 \times (K - 2)$. En outre, 400 simulations d'essai suivant différents scénarios ont été effectuées en utilisant à la fois cette taille d'échantillon et les caractéristiques opérationnelles précédemment décrites. Les simulations ont abouti à un pourcentage de sélection correcte de la DME au moins 80 % du temps.
- Pour la phase III, une méthodologie séquentielle par groupes, avec un total de 3 analyses (2 analyses intermédiaires et une finale), et la fonction de dépense du risque alpha selon la méthode O'Brien-Fleming ont été choisies pour l'essai. En utilisant cette méthodologie, pour disposer d'une puissance de 0,8 et d'un taux d'erreur de type I de 0,05 dans un test de supériorité bilatéral, 794 patients sont requis afin de détecter une différence de 10 % au niveau des pourcentages de survie sans morbidité sévère à 36 semaines d'âge postmenstruel entre les deux groupes (60 % dans le groupe de traitement contre 50 % dans le groupe contrôle). En parallèle, une analyse séquentielle bayésienne est prévue pour les critères d'évaluation de la sécurité une fois que 198, 397 et 595 patients auront été inclus.

CALENDRIER PROVISOIRE :

Durée d'inclusion : 42 mois



Durée maximale de participation des sujets : 13 semaines

Durée totale de l'étude (de la première visite du premier patient à la dernière visite du dernier patient) : 45 mois

CRITÈRES D'ÉLIGIBILITÉ

Critères d'inclusion :

- Naissance entre 23 et 26 SA pour la phase II, entre 23 et 28 SA pour la phase III
- Âge postnatal \leq 12 heures
- Consentement des parents ou du tuteur légal
- Parents bénéficiaires de la sécurité sociale ou d'une assurance santé

Critères de non-inclusion :

- Défaut de naissance / anomalie congénitale
- Syndrome transfuseur-transfusé entre jumeaux non guéri
- Suspicion d'hypoplasie pulmonaire
- Suspicion d'insuffisance hépatique (syndrome hémorragique et / ou hypoglycémie sévère)
- Instabilité clinique susceptible d'entraîner un décès rapide
- Impossibilité de débiter le traitement dans les 12 premières heures de vie
- Parents placés sous protection juridique
- Participation à un autre essai clinique impliquant l'utilisation de paracétamol dans les 5 premiers jours de vie, d'indométacine ou d'ibuprofène dans les 3 premiers jours de vie ou l'utilisation d'un traitement de secours pour la PCA non recommandé dans le cadre de l'essai TREOCAPA

CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'ÉTUDE

Le critère primaire de la phase II est la fermeture du canal artériel (CA) évaluée par échocardiographie durant les 7 premiers jours de vie, critère établi sur la base d'une fermeture du CA lors de deux échocardiographies consécutives ou d'une fermeture du CA observée à l'échocardiographie du jour 7.

Le critère primaire de la phase III est la survie sans morbidité sévère à 36 semaines d'âge postmenstruel ou lors de la sortie d'hôpital avec retour au domicile, selon l'échéance atteinte en premier. Les morbidités sévères comprennent la bronchodysplasie pulmonaire (BDP de grade 3 selon le consensus du NIH), l'entérocolite nécrosante (ECN) au stade II ou III de Bell, rétinopathie du prématuré de stade II et plus, l'hémorragie intra-ventriculaire (HIV) de grade III-IV ou la leucomalacie kystique observées à tout moment jusqu'à 36 semaines d'âge postmenstruel.

Critères secondaires :

Phase II

Les principaux critères secondaires de la phase II portent sur la tolérance du paracétamol. Nous examinerons :

- (1) les taux sériques de paracétamol
- (2) les taux sériques d'ALT et d'AST
- (3) l'évolution clinique suivie de façon prospective
- (4) les effets indésirables et les expositions médicamenteuses concomitantes pertinentes

Phase III

Les principaux critères secondaires de la phase III sont les suivants :

- (1) Nombre de traitements de secours utilisés pour fermer le canal au moyen d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), d'une intervention chirurgicale ou d'une procédure transcathéter
- (2) Pression artérielle systémique diastolique durant la première semaine
- (3) Hémorragies pulmonaires précoces et à tout moment
- (4) Consommation de catécholamines et d'opiacés durant la première semaine de vie
- (5) Volume de nutrition parentérale durant la première semaine de vie
- (6) Interaction entre l'implication parentale durant la première semaine de vie et les soins médicaux

PRODUIT MÉDICAL

Description du (des) médicament(s) de l'étude

- 1) Description du produit actif : ampoule de 10 mL en polyéthylène contenant 100 mg de paracétamol, solution pour perfusion, B BRAUN.

Voie d'administration : en perfusion sur une durée de 15 min à travers une ligne veineuse centrale déjà configurée pour les soins de routine. Si une dose est manquée ou n'est pas administrée, la dose suivante doit être administrée, en respectant un intervalle minimal de 5 heures et 30 minutes entre 2 doses.

Posologie & durée du traitement :

- **Phase II :**

Durant la phase II, une méthode de réévaluation continue (MRC) bayésienne sera utilisée pour la recherche de dose à 23-26 SA.

Le premier niveau sera une dose de charge de 20 mg/kg dans les 12 heures suivant la naissance, suivie de 7,5 mg/kg/6 heures pendant 5 jours (total = 20 doses). Les 2^e, 3^e et 4^e niveaux de dose correspondront à une augmentation de 25 %, 50 % et 75 % par rapport au premier niveau.

Ces quatre posologies conduisent toutes à une dose quotidienne ≥ 60 mg/kg par jour en phase d'entretien (après le jour 2 du traitement), ce qui correspond à la dose quotidienne intraveineuse maximale utilisée dans les essais cliniques chez les enfants prématurés présentant une PCA sans qu'une toxicité hépatique aient été rapportée.

- Phase III :
 - Dans le groupe d'âge gestationnel de 27-28 semaines, les sujets recevront une dose de charge de 20 mg/kg dans les 12 heures suivant la naissance, suivie de 7,5 mg/kg/6 heures (+/- 15min) pendant 5 jours (total = 20 doses).
 - Dans le groupe d'âge gestationnel de 23-26 semaines, la posologie correspondra à la dose minimale efficace de paracétamol pour la fermeture du canal artériel en jour 7 ou avant, telle qu'identifiée durant la phase II.

Comparateur : ☒ oui ☐ non

La phase III est une phase randomisée (1:1), en double aveugle, contrôlée contre placebo. La randomisation sera assurée par un système centralisé, accessible par l'intermédiaire d'un site web 24h/24 et 7j/7 ; l'attribution du traitement sera effectuée par le biais d'un module spécifique de l'eCRF.

2) Description du produit placebo : ampoule en polyéthylène contenant 10 mL de NaCl à 0,9 %, B BRAUN.

Voie d'administration : en perfusion sur une durée de 15 min à travers une ligne veineuse centrale déjà configurée pour les soins de routine. Si une dose est manquée ou n'est pas administrée, la dose suivante doit être administrée, en respectant un intervalle minimal de 5 heures et 30 minutes entre 2 doses.

Durée du traitement : 20 doses seront administrées, à la même fréquence que le médicament actif.