



Reçu le :  
21 mai 2008  
Accepté le :  
25 mars 2009  
Disponible en ligne  
1 mai 2009

## Corticothérapie postnatale chez le prématuré : étude des pratiques des centres français de néonatalogie en 2006

Glucocorticoïde therapy in premature infants: French practices in 2006

E. Autret-Leca<sup>1,\*</sup>, S. Bauer<sup>1</sup>, C. Alberti<sup>3</sup>, A.-P. Jonville-Béra<sup>1</sup>, Y. Aujard<sup>4</sup>, L. Bensouda-Grimaldi<sup>1,2</sup>, O. Baud<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

<sup>2</sup> Service de pharmacologie clinique, centre régional de pharmacovigilance et d'information sur le médicament, université François-Rabelais, 2, boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex 9, France

<sup>3</sup> Unité d'épidémiologie clinique, hôpital Robert-Debré, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris cedex 19, France

<sup>4</sup> Inserm Avenir U676, service de réanimation et pédiatrie néonatales, hôpital Robert-Debré, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 48, boulevard Sérurier, 75935 Paris cedex 19, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

### Summary

**Background and aim.** In 1999, 80% of French neonatal centers used corticosteroids, mainly betamethasone (BMT), to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia (BPD) [Lee SK, McMillan DD, Ohlson A, et al. Variations in practice and outcomes in the canadian NICU Network 1996–1997. *Pediatrics* 2000;106:1070–9]. As many data suggested a low risk–benefit ratio, an updated assessment of this use was necessary [Desnoullez L, Empana J, Anceschi M, et al. Prise en charge de l'immaturation pulmonaire en néonatalogie : enquête sur les pratiques européennes. *Arch Pediatr* 2005;12:4–9; Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (less than 96 h) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001146; Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004;350:1304–13; Lin YJ, LKin CH, Wu JM, et al. The effects of early postnatal dexamethasone therapy on pulmonary outcome in premature infants with respiratory distress syndrome: a 2-year follow-up study. *Acta Paediatr* 2005;94:310–16].

**Methods.** Questionnaires addressing the use of and indications for corticosteroids were sent to all French neonatal centers.

**Results.** The study was conducted over 5 months (July to November 2006). Of 202 questionnaires sent out, 186 (92%) were completed. Of these 186 centers, 147 (79%) had a standard protocol for corticosteroid use, covering systemic and inhaled steroids (76

### Résumé

**Justification.** En 1999, 80 % des services de néonatalogie français utilisaient des glucocorticoïdes (GC), principalement la bêtaméthasone, pour prévenir ou traiter la dysplasie bronchopulmonaire (DBP). De nombreuses données suggérant une faible relation bénéfice–risque, un état des lieux actualisé de cette pratique était nécessaire.

**Matériels et méthodes.** Un questionnaire portant sur les pratiques et les indications des GC a été envoyé par chaque service prenant en charge des nouveau-nés.

**Résultats.** L'étude a été réalisée sur 5 mois (juillet à novembre 2006). Sur 202 questionnaires envoyés, 186 (92 %) ont été complétés. Parmi ces 186 services, 147 (79 %) avaient un protocole d'utilisation des GC, 76 par voie systémique et inhalée, 30 par voie systémique exclusive et 41 par voie inhalée exclusive. L'indication des GC était à visée hémodynamique dans 42 cas (40 %), préventive de la DBP dans 1 cas (1 %), curative précoce (j4 à j21) dans 23 cas (22 %) et curative tardive (au-delà de j21) dans 74 cas (70 %). Le GC utilisé à visée hémodynamique était toujours l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Le GC utilisé à visée curative précoce était essentiellement la bêtaméthasone (21 sur 23). La durée de traitement était inférieure à 4 j dans 10 centres (43 %). Le GC utilisé à visée curative tardive était essentiellement la bêtaméthasone (67 sur 74). La durée de traitement était inférieure à 4 j dans 29 centres. Le GC inhalé était essentiellement le budésonide.

\* Auteur correspondant.

e-mail : autret-leca@med.univ-tours.fr

units), only systemic steroid therapy (30 units) and only inhaled steroids (41 units). Systemic corticosteroids were used in 106 centers for hemodynamic purposes in 42 cases (40%), prevention of BPD in 1 case (1%), early treatment of BPD (day 4 to day 21) in 23 cases (22%) and late treatment of BPD (after day 21) in 74 cases (70%). Hemisuccinate hydrocortisone (HSHC) was the only corticoid used for hemodynamic failure. The steroid used for early treatment of BPD was BMT (21 out of 23). The duration of treatment was less than 4 days in 10 centers (43%). The steroid most often used for late treatment was BMT (67 out of 74). The duration of treatment was less than 4 days in 29 centers, between 4 and 8 days in 22 centers, and longer than 8 days in 26 centers. Among 117 centers administering corticosteroids by inhalation, 74% used budesonide. Use of corticosteroids was higher in teaching hospitals (86%) than in others (49%), likely due to the immaturity of the neonates hospitalized in these centers.

**Conclusion.** We showed a still frequent use of corticosteroids in preterm infants in France but only after the fourth day of life to treat BPD and not as a prevention therapy. We also found a marginal use of DXM in accordance with both short-term and long-term adverse side effects, suggesting an unbalanced risk–benefit ratio even though it has a beneficial effect on respiratory status. Our findings indicate the need for national recommendations and trials to assess oral BMT treatment in premature neonates with BPD.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

## 1. Introduction

Depuis plus de 20 ans, il est habituel d'utiliser les glucocorticoïdes (GC) dans les pathologies respiratoires sévères des prématurés. Aux États-Unis, en 1995–1996, 19 à 28 % des prématurés étaient traités par GC [1]. En 1999, 67 % des centres de néonatalogie européens utilisaient des GC pour traiter la dysplasie bronchopulmonaire (DBP). La bêtaméthasone (BMT) était utilisée dans deux tiers des cas et les cures répétées étaient une pratique répandue [2]. Cette utilisation est peu en accord avec les données d'efficacité et de tolérance des GC, particulièrement de la dexaméthasone (DXM), molécule la plus étudiée. Il est montré que la DXM facilite l'extubation, a un effet bénéfique sur la ventilation et diminue l'incidence des DBP [3]. Toutefois, les effets indésirables précoces (digestifs, hyperglycémie, hypertension artérielle) et à long terme (retard de croissance staturopondérale et de développement neuropsychologique) suggèrent un rapport bénéfice–risque insuffisant [4–6]. Ce sont probablement ces données qui ont conduit à substituer la DXM par la BMT. Cette attitude était confortée par la moindre fréquence de leucomalaciques périventriculaires chez les enfants exposés in utero à la BMT par rapport à ceux exposés à la DXM [7–9].

La fréquence du recours à la corticothérapie était plus élevée dans les CHU probablement en raison de la gravité et de l'incidence de la très grande prématurité dans ces établissements.

**Conclusions.** Cette étude montre un recours fréquent à la corticothérapie systémique ou inhalée malgré un niveau de preuve faible et le quasi abandon de la dexaméthasone au profit de la bêtaméthasone, ce qui est en accord avec les effets indésirables rapportés à court et long terme. Des recommandations nationales semblent donc nécessaires pour mieux encadrer l'utilisation et évaluer l'intérêt à long terme de la bêtaméthasone chez le prématuré.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Glucocorticoïde, Prématurité, Nouveau-né, Dysplasie bronchopulmonaire, Bêtaméthasone, Dexaméthasone

L'ensemble de ces données a amené, en 2002, les académies canadienne et américaine de pédiatrie à préciser que la DXM n'était pas recommandée pour prévenir ou traiter la DBP, que son utilisation ne devait s'envisager que dans le cadre d'essais randomisés en double insu avec comme critère de jugement principal la survie sans troubles du développement à long terme [10]. Une évaluation neurodéveloppementale à long terme des nouveau-nés traités par DXM et des essais cliniques évaluant d'autres GC, systémiques et inhalés, ont été également fortement recommandés. En France, les GC ne disposent pas d'autorisation de mise sur le marché (AMM) spécifique dans la prévention ou le traitement de la maladie pulmonaire chronique du prématuré et il n'existe pas de recommandation sur leur utilisation. En 1999, les corticoïdes étaient cependant utilisés par 80 % des centres français pour traiter la DBP, en particulier la DXM (84 %) [2].

Au vu de ces données, il paraissait nécessaire de faire un état des lieux actualisé en 2006 de l'utilisation des corticoïdes prescrits en période postnatale dans les centres de néonatalogie français.

L'objectif de cette étude était de faire un état des lieux de l'utilisation des corticoïdes dans les services de néonatalogie français afin de les confronter aux données de la littérature

et de juger, le cas échéant, si des recommandations françaises seraient opportunes.

## 2. Matériels et méthodes

L'étude a été financée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Un questionnaire portant sur l'existence ou non de protocoles d'utilisation de la corticothérapie en néonatalogie a été élaboré (Élisabeth Autret-Leca et Olivier Baud). Étaient renseignés :

- les caractéristiques de la structure (type, adresse, nombre de lits dédiés à la néonatalogie, nombre annuel de prématurés admis) ;
- l'existence d'un protocole d'utilisation d'une corticothérapie postnatale et ses indications : à visée hémodynamique, préventive ou curative des DBP sévères.

Pour chaque indication, était demandé : le corticoïde utilisé (nom, posologie, voie d'administration, durée) et l'âge gestationnel auquel les nouveau-nés étaient traités. L'utilisation d'une corticothérapie inhalée était également recherchée. La dose de corticoïde inhalé a été exprimée en microgramme par jour ( $\mu\text{g}/\text{j}$ ). Ainsi, lorsqu'elle était donnée en  $\mu\text{g}/\text{kg}$  par jour, nous avons considéré un poids de 2 kg et lorsqu'elle était donnée en  $\mu\text{g}/\text{aérosol}$ , nous avons considéré un nombre de 2 aérosols par jour.

Le recueil des questionnaires a été réalisé par le service de pharmacologie clinique de Tours. Ce questionnaire, accompagné d'une lettre expliquant les raisons et les modalités de l'enquête, a été envoyé à chaque chef de service de néonatalogie, de réanimation néonatale et de réanimation pédiatrique français. Lorsque les réponses au questionnaire étaient incomplètes ou discordantes, un courrier a été envoyé pour un complément d'information. Après validation, les questionnaires ont été saisis dans une base Acces<sup>®</sup> pour analyse statistique. Les variables qualitatives étaient décrites sous forme d'effectifs (pourcentages) et les variables quantitatives sous forme de médiane (minimum-maximum).

## 3. Résultats

L'enquête s'est déroulée sur 5 mois (du 1<sup>er</sup> juillet 2006 au 30 novembre 2006). Parmi les 265 questionnaires envoyés, 202 correspondaient réellement aux services cibles de l'enquête. Sur ces 202 questionnaires, 186 (92 %) étaient complets et 16 sont restés sans réponse (fig. 1). L'analyse a donc porté sur 186 questionnaires.

La structure responsable de la réponse au questionnaire était une unité de niveau IIa 79 fois (42 %), de niveau III 79 fois

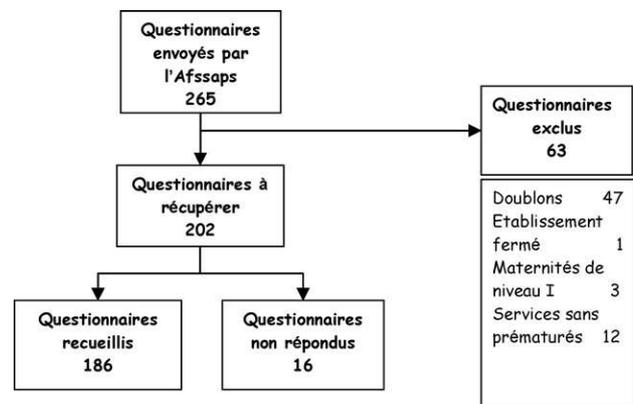


Figure 1. Situation des questionnaires.

(42 %) et de niveau IIb 42 fois (23 %). La somme des pourcentages est supérieure à 100 % car 9 unités associaient réanimation néonatale et réanimation pédiatrique, 2 unités associaient réanimation néonatale et néonatalogie de niveau IIb, 1 unité associait réanimation pédiatrique et néonatalogie de niveau IIb et 1 unité associait néonatalogie de niveau IIb et néonatalogie de niveau IIa. Le nombre médian de lits dédiés à la néonatalogie était de 12 par service (4–65) et le nombre médian de prématurés admis chaque année était estimé à 200 par service (20–1200).

Sur les 186 unités, 147 ont déclaré disposer d'un protocole d'utilisation des GC qui concernait la corticothérapie systémique et inhalée (76 services), uniquement la corticothérapie systémique (30 services) et uniquement la corticothérapie inhalée (41 services).

Ainsi, 106 services (57 %) utilisaient une corticothérapie systémique et 80 d'entre eux (75 %) disposaient d'un protocole écrit. L'indication d'une corticothérapie systémique était à visée hémodynamique dans 42 cas (40 %) dont 4 fois exclusivement dans ce but ; préventive de la DBP dans 1 cas (1 %) ; curative précoce (j4–j21) dans 23 cas (22 %), dont 13 fois exclusivement précoce et curative tardive (au-delà de j21) dans 74 cas (70 %), dont 25 fois exclusivement tardive.

La corticothérapie à visée hémodynamique utilisée dans 42 services a toujours été l'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) qui était prescrit pour une durée inférieure (32 services) ou supérieure (10 services) à 48 h. Les nouveau-nés avaient été traités à un âge gestationnel inférieur à 28 semaines d'aménorrhée (SA) dans 37 services (88 %), entre 28 et 32 SA dans 24 services (57 %) et à plus de 32 SA dans 7 services (17 %).

La corticothérapie à visée préventive de la DBP n'avait été utilisée avant 48 h de vie que dans 1 unité. Le corticoïde était l'HSHC (1 mg/kg par jour), par voie intraveineuse puis orale. La durée du traitement était inférieure à 8 j et l'âge

**Tableau I**  
**Modalités d'utilisation de la corticothérapie (CTC) en fonction de la région.**

	Total	IDF	Nord-est	Ouest	Sud-est	Sud-ouest	DOM
Nombre d'unités utilisant une corticothérapie postnatale	186	35 (19 %)	47 (25 %)	26 (14 %)	48 (26 %)	21 (11 %)	9 (5 %)
Nombre d'unités en CHU (%)	42 (23 %)	8 (23 %)	7 (15 %)	9 (35 %)	10 (21 %)	6 (29 %)	2 (22 %)
CTC postnatale systémique	106	24 (69 %)	25 (53 %)	17 (65 %)	22 (46 %)	10 (48 %)	8 (89 %)
Existence d'un protocole	80	21 (60 %)	18 (38 %)	13 (50 %)	13 (27 %)	8 (38 %)	7 (78 %)
CTC hémodynamique	42	16 (46 %)	6 (13 %)	7 (27 %)	7 (15 %)	4 (19 %)	2
CTC préventive DBP	1	0	0	0	0	0	1
CTC curative précoce	23	4	7	4	1	2	5
CTC curative tardive	74	19 (54 %)	18 (38 %)	12 (46 %)	12 (25 %)	8 (38 %)	5 (56 %)
CTC inhalée	117	26 (74 %)	25 (53 %)	21 (81 %)	24 (50 %)	15 (71 %)	6 (67 %)

IDF : Île-de-France ; DOM : départements d'outre-mer.

gestationnel auquel les nouveau-nés avaient été traités était inférieur à 28 SA.

La corticothérapie systémique à visée curative précoce (entre j4 et j14) des DBP sévères utilisée dans 23 services était la BMT (21 fois), l'HSHC (2 fois), la prednisolone (2 fois) et la DXM (1 fois). La durée du traitement était en moyenne inférieure à 4 j dans 10 services (43 %) ; entre 4 et 8 j dans 6 services (26 %) et supérieure ou égale à 8 j dans 9 services (39 %). Le traitement avait été donné à un âge gestationnel inférieur à 28 SA dans 18 services (78 %), entre 28 et 32 SA dans 18 services (78 %) et supérieur ou égal à 32 SA dans 6 services (26 %). La date d'initiation du traitement était comprise entre j4 et j7 (5 fois) ou entre j7 et j14 (20 fois). Après l'arrêt du traitement, le cortisol plasmatique avait été mesuré dans 5 services et 1 test au Synacthène® était réalisé dans 1 service.

La corticothérapie systémique à visée curative tardive utilisée dans 74 services était la BMT (67 fois), l'HSHC (4 fois), la prednisolone (4 fois), la DXM (3 fois) et la prednisone (2 fois). La durée du traitement était inférieure à 4 j dans 29 services, entre 4 et 8 j dans 22 services et supérieure ou égale à 8 j dans 26 services. Le traitement était donné à un âge gestationnel inférieur à 28 SA (53 unités), entre 28 et 32 SA (41 unités) et supérieur ou égal à 32 SA (22 services).

**Tableau II**  
**Modalités d'utilisation de la corticothérapie (CTC) en fonction de l'appartenance CHU/non CHU.**

	CHU (n = 42)	Non CHU (n = 144)
CTC postnatale systémique	36 (86 %)	70 (49 %)
Existence d'un protocole	31 (74 %)	49 (34 %)
CTC hémodynamique	20 (48 %)	22 (15 %)
CTC préventive DBP	0	1
CTC curative précoce	10 (24 %)	13 (9 %)
CTC curative tardive	29 (69 %)	45 (31 %)
CTC inhalée	33 (79 %)	84 (58 %)

DBP : dysplasie bronchopulmonaire.

La corticothérapie inhalée utilisée dans 117 services était, par ordre décroissant, le Pulmicort® (74 % des unités), le Bécotide® (45 %) et le Flixotide® (8 %). Le GC était donné à un âge postnatal inférieur à 28 j (22 fois), entre 28 j et 36 SA (65 fois) et supérieur ou égal à 36 SA (53 fois).

La fréquence du recours à la corticothérapie postnatale suivait un gradient est-ouest (tableau I) et était plus élevée dans les CHU (tableau II), probablement en rapport avec la sévérité et l'incidence de la très grande prématurité dans ces établissements. La tendance était similaire mais moins marquée pour la corticothérapie inhalée. Au sein des unités utilisant la corticothérapie postnatale il existait une nette différence entre l'Île-de-France et la province : les unités d'Île-de-France recourant plus systématiquement à la corticothérapie à visée hémodynamique.

#### 4. Discussion

Le taux de réponse très élevé (92 %) obtenu dans cette étude nationale assure la représentativité des données collectées. Elle montre une utilisation importante (57 %) des GC par voie systémique chez le grand prématuré avec une très large prépondérance de la BMT et l'abandon de la prévention précoce de la DBP par les GC et de la DXM. L'abandon de la prévention systématique de la DBP par les services de néonatalogie français est en accord avec les données actuelles de la science. En effet, l'administration précoce (avant j4) a fait l'objet de 17 essais randomisés, 65 % multicentriques et 94 % en double insu, soit un total de 3033 prématurés inclus [3]. La DXM (14 études) et l'hydrocortisone (3 études) ont été comparées au placebo. La DXM (0,5 mg/kg par jour pendant des durées de traitement variables), si l'on exclut les 8 essais dont les effectifs sont inférieurs à 100 sujets, améliore les constantes respiratoires, diminue la prévalence de la persistance du canal artériel, des DBP à 28 j de vie (16 % vs 40 %,

$p < 0,05$ ) et à 36 semaines d'âge post-conceptionnel (15 % vs 28 %,  $p < 0,05$ ) mais ne modifie pas la mortalité. Elle augmente la prévalence des infections nosocomiales, des hyperglycémies, de l'hypertension artérielle transitoire et des hémorragies digestives et cérébrales. Faisant l'hypothèse que la mauvaise tolérance s'expliquait par des doses trop élevées, une dose plus faible de DXM (0,15 mg/kg par jour) a été comparée au placebo entre le premier et le quatrième jour de vie. L'essai a été arrêté après l'inclusion de 220 patients en raison de la survenue plus fréquente dans le groupe DXM d'hypertension artérielle (13 % vs 5 %), d'hyperglycémie (23 % vs 12 %), d'hémorragie (5 % vs 2 %) et de perforations digestives (13 % vs 4 %). Le critère principal d'évaluation (décès ou maladie pulmonaire à 36 semaines d'âge post-conceptionnel) était non significativement différent entre les groupes DXM et placebo (63 % vs 69 %). L'hydrocortisone ne modifie pas la survie sans DBP, la durée de ventilation assistée, ni l'incidence des effets indésirables par rapport au placebo [11,12].

Notre travail montre également un abandon de la DXM, probablement en raison des effets indésirables graves de ce GC en postnatal comme en anténatal. Le risque neurologique de la DXM a été suspecté sur les retards de développement psychomoteurs observés à l'âge scolaire chez des enfants traités en période néonatale. De plus, chez 18 prématurés d'âge gestationnel compris entre 23 et 31 semaines, l'IRM cérébrale a montré une réduction de la substance grise chez les 7 d'entre eux traités par DXM. Ces troubles s'expliqueraient [13,14] par un ralentissement de la croissance cérébrale et du processus de myélinisation mis en évidence chez l'animal, par un effet neurodégénératif et par un déséquilibre de la synthèse de certains facteurs trophiques pouvant compromettre la capacités des neurones et des cellules gliales à lutter contre une agression hypoxo-ischémique ou hypoglycémique [15]. Le rôle des excipients, en particulier des sulfites, présents dans les spécialités de DXM utilisées en Europe et en Amérique du Nord, est une autre hypothèse [13]. Ainsi, Baud et al. [8] ont montré que la DXM (qui ne contient pas de sulfites) augmentait l'incidence des leucomalacies périventriculaires, par rapport à la BMT, dans 2 cohortes d'enfants exposés in utero [8,9]. La même équipe, sur des cultures neuronales de fœtus de souris à 14 j de gestation [16], a montré que la DXM sans sulfites et la BMT n'augmentaient pas la mort cellulaire par rapport à une solution témoin.

Bien que peu évaluée, la BMT est très souvent utilisée par voie systémique chez le grand prématuré après le quatrième jour de vie sans preuves scientifiques claires d'efficacité et surtout d'innocuité [17]. Elle devrait donc faire l'objet d'essais

d'efficacité avec un suivi neurodéveloppemental et de la croissance. En effet, les données de la littérature portent essentiellement sur l'utilisation de la DXM. La DXM administrée entre le quatrième et le 21<sup>e</sup> jour de vie a fait l'objet de 8 essais randomisés, 37 % multicentriques et 62 % en double insu, chez 765 prématurés (poids : 500 à 1500 g, nés à moins de 32 semaines de gestation) nécessitant une ventilation assistée [18]. La DXM améliorait les paramètres ventilatoires, diminuait l'incidence des DBP (à 28 j de vie et à 36 semaines d'âge post-conceptionnel) et augmentait la survie (à 28 j de vie, à 36 semaines d'âge post-conceptionnel et à la sortie de l'hôpital). Elle tendait également à favoriser les effets indésirables (hyperglycémie, hypertension artérielle, hypertrophie ventriculaire gauche, infection et retard de croissance). L'administration tardive, au-delà de 21 j de vie de DXM [11], a fait l'objet de 9 essais randomisés, 22 % multicentriques et 89 % en double insu, chez un total de 560 prématurés ventilés et/ou oxygénodépendant (8 mg/kg par jour). La DXM diminuait la durée de la ventilation assistée, de l'oxygénodépendance à 36 semaines d'âge post-conceptionnel et la mortalité d'origine pulmonaire mais pas la mortalité globale. La DXM était associée par rapport aux groupes témoins à plus d'effets indésirables (hyperglycémie, hypertension artérielle, infection et retard de croissance pendant le traitement) [19,20]. Enfin, la DXM administrée après 21 j de vie, était associée par rapport au placebo, à une fréquence accrue d'infirmité motrice cérébrale à 3 ans (20 % vs 16,5 %) [21] et à 5 ans (24 % vs 9 %). L'utilisation assez large de la corticothérapie inhalée (63 %) manque également de base scientifique. En effet, la béclo-métasone, la fluticasone et le budésonide au cours des 2 premières semaines de vie ont fait l'objet de 5 essais ayant inclus 429 prématurés. Ils ne modifiaient ni la fréquence des DBP à 28 j et à 36 semaines d'âge post-conceptionnel, ni la durée d'intubation mais ils réduisaient le recours à une corticothérapie ultérieure (RR = 0,78 [0,62–0,99]) et la mortalité (RR = 0,63 [0,37–1,09]), sans augmenter les effets indésirables immédiats [22]. La corticothérapie inhalée prescrite après 2 semaines de vie dans 2 essais totalisant 58 enfants, favorisait l'extubation (RR = 0,38 [0,20–0,72]) [22]. Les 3 essais ayant comparé corticothérapie systémique (DXM) et inhalée (budésonide ou béclo-métasone) vont dans le sens d'une meilleure prévention de la DBP et d'un effet ventilatoire plus rapide de la DXM par voie orale au prix de plus d'hypertension artérielle et d'hyperglycémies [22]. Enfin [23], ont été comparés chez 570 prématurés, 12 j de DXM (0,5 mg/kg par jour pendant 3 j puis diminuée progressivement) ou de budésonide inhalé (800 µg/kg par jour). La DXM par rapport au budésonide ne modifiait ni le critère composite

(OR = 0,86 [0,6–1,2]) ni la mortalité (OR = 1,42 [0,93–2,16]). Enfin, aucune étude n'a évalué les effets de la corticothérapie inhalée sur le suivi neurodéveloppemental et la croissance. L'utilisation de l'hydrocortisone en cas de défaillance hémodynamique précoce chez le grand prématuré était fréquente dans cette enquête alors que les preuves sont insuffisantes pour recommander ce médicament dans l'hypotension artérielle réfractaire. En effet, dans un essai randomisé, l'hypotension réfractaire a été plus fréquente chez les enfants traités par hydrocortisone que chez ceux ayant reçu de la dopamine en traitement de première ligne de l'hypotension [24].

## 5. Conclusion

Cette étude témoigne de l'utilisation actuelle assez fréquente par les services de néonatalogie français d'une corticothérapie systémique chez le grand prématuré et d'un quasi abandon de la DXM au profit de la BMT et de la corticothérapie inhalée. L'utilisation de GC dans une indication respiratoire devrait obéir à des indications strictes, décidées collégialement, selon les données de la littérature ou dans le cadre d'un protocole de recherche clinique. Cette étude souligne la nécessité de recommandations nationales et d'essais évaluant la BMT orale chez les prématurés présentant une insuffisance respiratoire liée à une DBP.

### Remerciements

Remerciements au docteur Sophie Guyetant, service de pharmacologie du CHRU de Tours, qui a assuré le contrôle de qualité de l'étude.

## Références

- Lee SK, McMillan DD, Ohlson A, et al. Variations in practice and outcomes in the canadian NICU Network 1996–1997. *Pediatrics* 2000;106:1070–9.
- Desnoullez L, Empana J, Anceschi M, et al. Prise en charge de l'immaturité pulmonaire en néonatalogie : enquête sur les pratiques européennes. *Arch Pediatr* 2005;12:4–9.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001146.
- Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al. Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004;350:1304–13.
- Lin YJ, LKin CH, Wu JM, et al. The effects of early postnatal dexamethasone therapy on pulmonary outcome in premature infants with respiratory distress syndrome: a 2-year follow-up study. *Acta Paediatr* 2005;94:310–6.
- Shinwell ES, Karplus M, Reich D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F177–81.
- Crowley P. Withdrawn: prophylactic corticosteroids for preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD000065.
- Baud O, Foix-L'Helias L, Kaminski M, et al. Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med* 1999;341:1190–6.
- Spinillo A, Viazzo F, Colleoni R, et al. Two-year infant neurodevelopmental outcome after single or multiple antenatal courses of corticosteroids to prevent complications of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:217–24.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Canadian Paediatric Society. Fetus and Newborn Committee. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330–8.
- Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649–57.
- Baden M, Bauer CR, Colle E, et al. A controlled trial of hydrocortisone therapy in infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1972;50:526–34.
- Murphy BP, Inder TE, Huppi PS. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;107:217–21.
- Riva MA, Fumagalli F, Racagni G. Opposite regulation of basic fibroblast growth factor and nerve growth factor gene expression in rat cortical astrocytes following dexamethasone treatment. *J Neurochem* 1995;64:2526–33.
- Matthews SG. Antenatal glucocorticoids and programming of the developing CNS. *Pediatr Res* 2000;47:291–300.
- Baud O, Laudenbach V, Evrard P, et al. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparations on the developing mouse brain: role of preservatives. *Pediatr Res* 2001;50:706–11.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Moderately early (7–14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001144.
- Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD001145.
- Noble-Jamieson CM, Regev R, Silverman M. Dexamethasone in neonatal chronic lung disease: pulmonary effects and intracranial complications. *Eur J Pediatr* 1989;148:365–7.
- Harkavy KL, Scanlon JW, Chowdry PK, et al. Dexamethasone for chronic lung disease in ventilator- and oxygen-dependent infants: a controlled trial. *J Pediatr* 1989;115:979–83.
- Jones R, Wincott E, Elbourn D, et al. Controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: a 3-year follow-up. *Pediatrics* 1995;96:897–906.
- Halliday HL. Postnatal steroids and chronic lung disease in the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(suppl A):S245–8.
- Halliday HL, Patterson CC, Halahakoon CW, et al. A multicenter, randomized open study of early corticosteroid treatment (OSECT) in preterm infants with respiratory illness: comparison of early and late treatment and of dexamethasone and inhaled budesonide. *Pediatrics* 2001;107:232–40.
- Subhedar NV, Duffy K, Ibrahim H. Corticosteroids for treating hypotension in preterm infants *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003662.