



Reçu le :  
27 octobre 2009  
Accepté le :  
14 juillet 2010  
Disponible en ligne  
22 septembre 2010



## Utilisation de la corticothérapie postnatale chez le nouveau-né prématuré dans la prévention et le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire : état des lieux et conduite à tenir<sup>☆</sup>

The use of postnatal corticosteroid therapy in premature infants to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: Current situation and recommendations

P.-H. Jarreau<sup>a</sup>, M. Fayon<sup>b</sup>, O. Baud<sup>c</sup>, E. Autret-Leca<sup>d</sup>, M. Danan<sup>e</sup>,  
A. de Verdelhan<sup>e,\*</sup>, A. Castot<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Service de médecine néonatale de Port-Royal, centre hospitalier Cochin-St-Vincent-de-Paul, 123, boulevard de Port-Royal, 75014 Paris, France

<sup>b</sup> Service de pneumologie pédiatrique, groupe hospitalier Pellegrin, place Amélie-Raba-Léon, 33000 Bordeaux, France

<sup>c</sup> Service de néonatalogie, hôpital Robert-Debré, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France

<sup>d</sup> Service de pharmacologie clinique, CHU Bretonneau, 2 boulevard Tonnellé, 37044 Tours cedex, France

<sup>e</sup> Service évaluation et surveillance du risque et information sur les médicaments, Afssaps, 143/147, boulevard Anatole-France, 93285 Saint-Denis, cedex, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

### Summary

In the last few years, several studies related to the benefit/risk balance of postnatal corticosteroids administered to premature neonates for prevention or treatment of bronchopulmonary dysplasia (BPD) have been published. These data encourage caution, given the risk of long-term adverse neurodevelopmental outcomes. In the meantime, the clinical profile of BPD has been altered based on the progress made in the pre- and postnatal care of premature infants. In 2006, a survey conducted in France in neonatal centers showed that corticosteroids were still frequently used (57% of the centers) following various protocols in very preterm-born infants for respiratory impairment. To promote safer practices and rational use of corticosteroids in the prevention and treatment of BPD in preterm-born neonates, we reviewed the available data in order to establish recommendations. Systemic administration of corticosteroids for prevention or treatment of BPD: (i) should not be used during the

### Résumé

Ces dernières années, un certain nombre de données sur le rapport bénéfique/risque de la corticothérapie postnatale chez le nouveau-né prématuré dans la prévention et le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) ont été publiées. Ces données incitent à la prudence, notamment en raison des conséquences neurodéveloppementales de l'administration de certains corticoïdes. Par ailleurs, le profil de la DBP a été modifié par les progrès de la prise en charge anté- et postnatale de la prématurité. Une enquête menée en 2006 dans l'ensemble des services de néonatalogie français a montré une utilisation fréquente (57 % des centres) de la corticothérapie chez le grand prématuré pour une indication respiratoire, selon des modalités diverses. Dans le souci d'inciter à une utilisation mesurée et plus sûre des corticoïdes chez le nouveau-né prématuré dans la prévention et le traitement de la DBP, cette revue permet de faire le point sur l'état actuel des données et propose les indications pour

<sup>☆</sup> Texte reproduit avec l'autorisation de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). Les recommandations sont également disponibles sur le site Internet de l'Afssaps : [www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr) (rubrique publications/recommandations).

\* Auteur correspondant.

e-mail : [arnaud.de-verdelhan@afssaps.sante.fr](mailto:arnaud.de-verdelhan@afssaps.sante.fr)

first 4 days of life; (ii) is not indicated in the first 3 weeks of life nor (iii) in extubated infants (nasal ventilation or oxygen therapy). The systemic administration of steroids can only be considered after the first 3 weeks of life in very preterm-born ventilator-dependent infants to facilitate extubation (or prevent reintubation related to the severity of BPD). Postnatal dexamethasone administration studied in several randomized clinical trials was shown to have an unfavorable benefit/risk profile, mainly because of the long-term adverse neurocognitive outcomes. Very few studies have been conducted with betamethasone in the postnatal period. According to sparse data, this drug might be as efficacious as dexamethasone, but its long-term risk profile is unknown. It should be noted that following prenatal administration, the benefit/risk profile of betamethasone is better than that of dexamethasone, especially with regard to neurocognitive development. Intravenous hydrocortisone administered at an early stage for the prevention of BPD is being evaluated and should not be administered in this indication, except within clinical trials approved by the ethics committee. No other corticosteroids have been evaluated in the postnatal period in respiratory indications. In conclusion, in the situations described above for which systemic corticosteroids could be justified, the use of betamethasone (or hydrocortisone) appears to be better. As usual, the lowest possible dose of corticosteroids should be administered for the shortest possible duration. The betamethasone-equivalent dose of 0.125 mg/kg/day for 3 days is deemed adequate. If inhaled, corticosteroid therapy may facilitate extubation. Neither its efficacy in respiratory diseases nor its long-term risk profile has been so far established.

© 2010 Published by Elsevier Masson SAS.

## 1. Introduction

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est une des complications les plus fréquentes de la grande prématurité. Le profil de la maladie a changé au cours des 20 dernières années, notamment grâce aux progrès de la prise en charge périnatale et de la réanimation néonatale. L'atteinte respiratoire des enfants se caractérise par un arrêt et une altération du développement alvéolaire pulmonaire [1]. Initialement décrite par Northway et al., il y a plus de 40 ans [2], la DBP concernait des enfants ayant un âge gestationnel moyen de 32 semaines d'aménorrhée (SA), n'ayant reçu ni corticoïdes anténatals ni surfactant et ventilés avec des techniques inadaptées. La part iatrogène était importante, notamment l'oxygénothérapie à taux élevés et la ventilation mécanique agressive. Cette DBP a été la forme principale observée durant les 25 à 30 années suivantes et était caractérisée par une dépendance impor-

lesquelles il est acceptable de recourir à la corticothérapie. Ainsi, la corticothérapie par voie systémique ne doit plus être utilisée dans les 4 premiers jours de vie, dans le but de prévenir des troubles respiratoires durables et n'a pas d'indication pour le traitement de la DBP dans les 3 1<sup>res</sup> semaines de vie et chez les enfants extubés (ventilation nasale ou oxygénothérapie). Elle ne peut être envisagée qu'après les 3 1<sup>res</sup> semaines de vie chez les très grands prématurés dépendants d'une ventilation mécanique dans le seul but d'aider à l'extubation (ou d'éviter une réintubation secondaire liée à la sévérité de la DBP). La dexaméthasone (DXM) en postnatal a fait l'objet de nombreuses études cliniques randomisées qui suggèrent un rapport bénéfice/risque défavorable, en raison de ses effets indésirables, notamment neurocognitifs, à long terme. La bétaméthasone (BMT) ayant été très peu étudiée en postnatal, on ignore son rapport bénéfice/risque. Cependant, les quelques données disponibles suggèrent une efficacité comparable à celle de la DXM et un profil de risque inconnu à long terme. En administration anténatale, le rapport bénéfice/risque de la BMT est supérieur à celui de la DXM, en particulier sur le développement neurocognitif. L'hydrocortisone injectable administrée précocement en prévention de la DBP est en cours d'évaluation et ne doit pas être administrée pour cette indication. Les autres corticoïdes n'ont pas été évalués en postnatal dans les indications respiratoires. Au vu des données actuelles, il semble donc préférable d'utiliser la BMT (ou l'hémisuccinate d'hydrocortisone) en cas de nécessité. Il convient d'utiliser le corticoïde à la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible. D'après les quelques données disponibles, la dose de 0,125 mg/kg/j d'équivalent BMT pendant 3 j semble suffisante. La corticothérapie inhalée permet de faciliter l'extubation mais son efficacité en termes de morbidité respiratoire et son profil de risque à long terme ne sont pas établis.

© 2010 Publié par Elsevier Masson SAS.

**Mots clés :** Corticothérapie, Dysplasie bronchopulmonaire, Nouveau-né, Prématurité

tante et prolongée à la ventilation mécanique endotrachéale. Certains enfants justifiaient même d'une trachéotomie et d'une ventilation mécanique de plusieurs mois, voire plusieurs années.

Face à cette gravité, plusieurs essais publiés dans les années 1980 démontraient l'efficacité de la corticothérapie postnatale pour sevrer de leur machine des enfants ventilés mécaniquement par voie endotrachéale depuis plusieurs semaines [3,4], ouvrant une période d'utilisation très large de ces traitements, notamment pour diminuer la sévérité de la DBP et le besoin de ventilation. Cependant, dès 1989, une équipe britannique notait sur l'imagerie cérébrale l'apparition d'images périventriculaires anormales après l'utilisation de corticoïdes chez de grands prématurés [5].

Les années 1990 ont été caractérisées par une transformation progressive de la DBP liée aux progrès de la prise en charge (corticothérapie anténatale, surfactant exogène, améliora-

tions des techniques de ventilation mécanique). Cette « nouvelle dysplasie » [6] est différente des 1<sup>res</sup> descriptions, tant sur le plan physiopathologique que clinique. De nos jours, elle touche essentiellement des extrêmes prématurés, au cerveau et aux poumons d'autant plus fragiles qu'ils sont plus immatures. Les enfants dysplasiques sont actuellement ventilés beaucoup moins longtemps qu'il y a 20 ans et le plus souvent de manière non invasive. La DBP se caractérise aujourd'hui essentiellement par une oxygénodépendance de quelques semaines à quelques mois. Cela modifie l'analyse du rapport risque/bénéfice de la thérapeutique par rapport à celle qui était faite pour la forme ancienne de DBP.

## 2. Données cliniques et expérimentales sur les effets des corticoïdes administrés en postnatal pour prévenir ou traiter la dysplasie bronchopulmonaire

### 2.1. Corticothérapie par voie systémique

Les données d'efficacité et de tolérance de la corticothérapie parentérale ou entérale administrée en postnatal chez le prématuré pour une indication respiratoire, qui ont été évaluées et validées, concernent essentiellement, voire quasi exclusivement la dexaméthasone (DXM).

#### 2.1.1. Effets bénéfiques de la dexaméthasone

Conformément à l'hypothèse de Jobe et Ikegami [7], la maladie pulmonaire chronique pourrait être liée à une inflammation de la membrane alvéolocapillaire perturbant l'alvéolarisation, résultat des circonstances de naissance (chorioamniotite, rupture des membranes amniotiques), de la ventilation mécanique et de l'oxygénothérapie et des surinfections pulmonaires. L'administration postnatale de DXM, outre sa remarquable efficacité sur les troubles hémodynamiques initiaux, a été préconisée afin de réduire cette inflammation prénatale et postnatale, et donc de prévenir ou de traiter la DBP.

Durant au moins 20 ans, 3 types de cure de corticoïdes ont été préconisés :

- un traitement très précoce durant les 96 premières heures de vie dans le but de prévenir l'installation de troubles respiratoires durables et suivi d'une diminution rapide ;
- un traitement modérément précoce des troubles respiratoires persistants entre le 7<sup>e</sup> et le 14<sup>e</sup> jour de vie ;
- un traitement tardif après la 3<sup>e</sup> semaine de vie, généralement utilisé chez les enfants présentant une assistance ventilatoire persistante en raison d'une DBP sévère.

Dans les méta-analyses de la *Cochrane Database*, les études retenues (randomisées, conduites en insu « produit versus placebo ») concernent quasi toutes la DXM. La DXM postnatale réduit les besoins de ventilation mécanique à 28 j de vie et à 36 SA d'âge corrigé. Une réduction significative du recours à

l'administration tardive de stéroïdes est observée avec la même fréquence, quel que soit le type de traitement initial. Néanmoins, les cures précoces ou modérément précoces ne s'accompagnent pas d'une réduction de l'oxygénodépendance à terme et aucun des schémas thérapeutiques n'a été associé à une réduction de la mortalité néonatale [8–10].

Les bénéfices respiratoires documentés dans ces études doivent cependant être analysés en fonction des effets délétères observés lors du traitement postnatal par glucocorticoïdes.

#### 2.1.2. Effets délétères de la dexaméthasone

##### 2.1.2.1. Effets cérébraux

L'effet délétère le plus préoccupant est la réduction de la croissance cérébrale observée en imagerie, suivi de l'augmentation de l'incidence de troubles du développement psychomoteur [11]. De nombreuses études ont montré une augmentation de l'incidence des lésions de la substance blanche et de l'infirmité motrice d'origine cérébrale (IMOC) en cas d'administration précoce de DXM chez le nouveau-né prématuré. Le suivi d'une cohorte d'enfants traités précocement pendant 4 semaines par DXM a montré une réduction de la taille, du périmètre crânien, des performances motrices et du quotient de développement à l'âge scolaire [12]. En utilisant les techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) volumétrique, Murphy et al. ont quantifié à l'âge théorique du terme l'influence d'une administration parentérale postnatale de DXM sur la croissance cérébrale et le développement cortical chez des enfants ne présentant pas de lésion de la substance blanche ou d'hémorragie intraventriculaire [13]. Ils ont montré que l'administration de glucocorticoïdes induisait une diminution de la croissance cérébrale touchant à la fois le cortex et les noyaux gris centraux. Les suivis d'études cliniques publiés récemment montrent que, quelle que soit la dose de DXM (faible [14] ou élevée [15]), les troubles neurocognitifs et l'IMOC à l'âge de 2 ou 4–11 ans étaient plus fréquents dans le groupe traité par DXM que dans le groupe placebo mais que le critère composite associant risque de « troubles neurocognitifs et décès » était similaire dans les 2 groupes. Par ailleurs, la méta-analyse avec régression en sous-groupes, publiée par Doyle et al. avec les données des essais cliniques disponible en 2005, concluait que les lésions d'IMOC étaient plus fréquentes dans le groupe traité quand la DXM était administrée précocement mais que cette différence disparaissait en cas d'administration tardive de la DXM. L'analyse suggérait aussi que la DXM augmentait le risque composite « IMOC ou décès » quand le risque de DBP était inférieur à 35 % mais qu'elle ne l'augmentait pas quand celui-ci était élevé. Cela signifierait qu'en cas de risque important de DBP, l'administration de DXM de recours n'aggraverait pas significativement le risque neurocognitif qui est déjà élevé chez ces patients dans un état très sévère.

Expérimentalement, il existe de multiples arguments démontrant que les stéroïdes peuvent perturber la maturation cérébrale lorsqu'ils sont administrés au cours du développement, avec notamment augmentation de l'apoptose développementale spontanée, perturbation de l'équilibre de la différenciation neuronale en faveur de la neurotransmission GABAergique et atteinte des fonctions neuroendocrines à l'âge adulte chez le rat. L'effet des facteurs de risque impliqués dans la genèse des lésions de leucomalacie périventriculaire au cours du développement peut aussi être aggravé par les stéroïdes. C'est le cas de l'hypoxie-ischémie, de l'hypoglycémie et de l'accumulation de glutamate aboutissant à la cascade excitotoxique.

De nombreux mécanismes pourraient être impliqués dans la toxicité de la DXM : inhibition des facteurs de croissance et augmentation de l'apoptose, influence sur la perméabilité de la barrière hématoencéphalique en période périnatale, altération de la myélinisation ou modification de l'affinité du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate, principal acide aminé excitateur responsable de la cascade excitotoxique. Indépendamment de la molécule active, il ne peut pas être exclu que les sulfites présents comme excipient dans la préparation de DXM ne puissent pas reproduire in vivo l'effet neurotoxique qu'on leur connaît in vitro.

#### 2.1.2.2. Rétinopathie de la prématurité

Selon la méta-analyse de la *Cochrane Database* (2003) sur l'administration tardive de la corticothérapie postnatale (DXM versus placebo dans toutes les études cliniques considérées), il y a dans le groupe traité, une augmentation des rétinopathies sévères de la prématurité qui est à la limite de la signification statistique. Il n'a pas été, en revanche, mis en évidence d'augmentation significative des cas de cécité. Plusieurs études ultérieures, dont notamment une étude rétrospective [16] ou une étude cas témoins [17] avec la DXM, ont conclu à une augmentation significative du risque de la rétinopathie de la prématurité (RP) dans le groupe traité par rapport au groupe non traité (odds ratios [OR] = 2,9 [1,17–7,28]) et ce, d'autant que la durée de l'administration de la DXM était plus longue (> 2 semaines) et la dose cumulée plus élevée (> 7 mg/kg DXM).

#### 2.1.2.3. Autres effets indésirables

L'hyperglycémie et l'hypertension artérielle sont des complications à court terme relativement banales et traitables. Plus sévères sont les complications cardiaques à type de cardiomyopathie hypertrophique et les complications gastro-intestinales incluant hématomérose et perforation digestive en l'absence d'entérocolite ulcéronécrosante, notamment observées en cas d'administration très précoce de DXM, voire en association à un traitement par inhibiteurs de cyclo-oxygénases pour la fermeture du canal artériel. Concernant la croissance staturopondérale, si elle est ralentie pendant l'administration de DXM, le retard est en

général récupéré après l'arrêt du traitement. Enfin, la survenue d'une insuffisance surrénalienne induite par la corticothérapie est le plus souvent imprévisible. Le risque est d'autant plus important qu'il existe une immaturité de l'axe hypophysio-corticosurrénalien liée à la prématurité. Il convient d'utiliser le corticoïde à la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible.

#### 2.1.3. Conséquences respiratoires à terme de la dexaméthasone

Quelques études cliniques se sont intéressées aux effets des corticoïdes utilisés en postnatal sur l'évolution pulmonaire à long terme. À titre d'exemple, à l'âge de 2 ans, il n'y avait pas de différences cliniques, gazométriques ou fonctionnelles significatives chez les prématurés ayant reçu 28 j de DXM à partir du 1<sup>er</sup> jour postnatal, par rapport aux témoins [18]. Selon une étude du suivi respiratoire à l'âge de 8–11 ans [19], les explorations fonctionnelles respiratoires (EFR) étaient meilleures chez les prématurés traités par DXM que chez ceux qui avaient reçu le placebo. Cependant, ces résultats sont difficiles à valider car à l'heure actuelle, il n'y a pas de moyen fiable pour apprécier la croissance alvéolaire en clinique.

La plupart des données expérimentales animales disponibles mettent en évidence des effets délétères de la corticothérapie sur le poumon. Les effets sur l'alvéolisation [20] sont bien connus et sont temps-, dose- et corticoïde-spécifiques [21,22]. Chez le rat, l'augmentation de la dose de DXM de 0,1 à 0,5 µg/j, de j4 à j13 de vie, réduit de moitié la superficie de la zone d'échanges gazeux pulmonaires à j14 [23]. L'exposition postnatale à la DXM augmente le risque d'hypertension artérielle pulmonaire à l'âge adulte [24]. Dans le même modèle, l'altération du développement alvéolaire induite par l'hydrocortisone (HC) est moins marquée par rapport à la DXM, à dose équivalente [25]. Les anomalies alvéolaires précoces produites par de fortes doses de DXM, pendant une durée brève, sont totalement réversibles à long terme [26].

L'effet des corticoïdes sur les autres aspects du développement pulmonaire a été nettement moins bien étudié. L'arbre trachéobronchique principal étant entièrement constitué dès 17 SA, il est probable que la limitation de sa croissance se fait plutôt par une limitation de l'augmentation de sa longueur et de son diamètre, ce qui est radicalement différent des bronchioles respiratoires et les canaux alvéolaires qui conservent encore un potentiel de croissance jusque bien après la naissance : cette croissance alvéolaire se fait de façon plus rapide et plus importante que celle des conduits aériens (croissance dysanaptique).

Les études à court terme ont permis de démontrer l'intérêt de la DXM pour la fonction respiratoire du nouveau-né. Cependant, ses effets sur le développement pulmonaire ne sont pas suffisamment caractérisés et ses effets délétères sur le développement neurocognitif sont tels que son utilisation est déconseillée.

### 2.1.4. Rapport bénéfice/risque des autres corticoïdes disponibles par voie systémique

Les données concernant le bénéfice des autres corticoïdes disponibles par voie systémique sont peu nombreuses et essentiellement issues, quand elles existent, d'études cliniques non randomisées, voire d'analyses rétrospectives de données collectées à des temps différents. De plus, s'il n'y a pas les concernant de données sur le risque cérébral, il n'est pas démontré que leurs effets cérébraux soient moins délétères que ceux de la DXM.

#### 2.1.4.1. Bétaméthasone

Les résultats encourageants observés avec la BMT versus DXM en administration anténatale [27] et certaines données expérimentales animales ont conduit à son utilisation en postnatal, bien qu'à ce jour, les données permettant de valider cette pratique ne soient pas disponibles. Quelques études cliniques récentes ont cependant été publiées. Une étude américaine [28], non randomisée, a comparé a posteriori les effets d'un traitement avec BMT (3 j à la dose de 0,125 mg/kg/j en 1 fois) versus DXM (3 j à la dose de 0,125 mg/kg ou 4 j à la dose de 0,250 mg/kg – 2 fois/j) chez 48 prématurés ( $\leq 29$  SA) pour aider au sevrage de la ventilation mécanique après le 10<sup>e</sup> j de vie. Les auteurs ont observé une efficacité clinique comparable sur la fonction ventilatoire (réduction de la FiO<sub>2</sub> et pourcentage de patients extubés). Ils ont aussi constaté une plus faible incidence des effets indésirables à court terme dans le groupe traité par BMT, avec une prise de poids plus importante et moins d'hyperglycémies. Aucune évaluation des effets neurocognitifs à terme chez les enfants de cette étude n'est disponible à ce jour. Au vu de ces données, la dose de 0,125 mg/kg/j d'équivalent BMT pendant 3 j semble suffisante. Une étude française [29] a observé chez 12 prématurés (25,3 SA) à 34 j de vie, que 6 j de BMT induisaient une diminution du débit sanguin cérébral, faisant craindre des effets cérébraux à long terme. Il n'existe pas à ce jour de données sur la tolérance à long terme de la BMT.

#### 2.1.4.2. Hydrocortisone

L'HC injectable a fait l'objet de quelques études cliniques randomisées versus placebo, essentiellement après administration précoce, mais son rapport bénéfice/risque dans ces indications est encore en cours d'évaluation. En effet, les études [30,31] conduites avec des doses d'HC faibles (1 mg/j) débutées dans les 96 1<sup>res</sup> h de vie et administrées pendant 12 j, n'ont pas mis en évidence d'effet protecteur vis-à-vis de la DBP à 36 SA, excepté dans le sous-groupe des enfants nés dans un contexte de chorioamniotite. Le suivi à 2 ans a montré que le périmètre crânien, les volumes cérébraux en IRM et les performances neuromotrices n'étaient pas différents entre les groupes traités et non traités. Deux études randomisées HC versus

placebo, dont une en France, sont actuellement en cours, couvrant la période postnatale précoce. En revanche, il n'y a pas d'étude randomisée versus placebo ou versus DXM publiée ou en cours pour l'HC débutée à une période ultérieure de la vie.

#### 2.1.4.3. Autres corticoïdes

Pour les autres corticoïdes administrés par voie intraveineuse, il n'y a pas de données validées concernant leur administration en postnatal dans ces indications. En effet, les seules données disponibles proviennent de comparaisons a posteriori entre un groupe traité par ces corticoïdes et un groupe non traité ou traité par DXM, avec dans certains cas, appariement des patients.

### 2.1.5. Corticothérapie par voie orale

L'utilisation des corticoïdes par voie orale est très peu rapportée, bien que probablement assez utilisée. Une publication de 2008 [32] a rapporté les résultats d'une étude non randomisée avec utilisation de prednisolone par voie orale visant au sevrage de l'oxygène après 36 semaines d'âge postmenstruel. Ce traitement ne semblait être efficace que dans un sous-groupe d'enfants constitué par les moins malades.

## 2.2. Corticothérapie inhalée

Les données cliniques sur la corticothérapie inhalée sont peu nombreuses. Selon la méta-analyse de la *Cochrane Database* publiée en 2000 sur l'utilisation des corticoïdes inhalés en cas de DBP de la prématurité, il a été conclu à une efficacité des corticoïdes inhalés significativement supérieure à celle du placebo pour l'aide à l'extubation, sans augmentation détectable du risque infectieux. Selon la méta-analyse de la *Cochrane Database* publiée en 2007 de 3 études cliniques randomisées « corticoïdes par voie inhalée (budésonide ou béclométhasone) versus DXM par voie systémique » pour l'aide à l'extubation, il n'a pas été mis en évidence de différence concernant l'efficacité ou les risques liés aux corticoïdes à court terme entre les 2 groupes traités. Aucune des études analysées en 2000 et 2007 ne comportait de suivi à long terme. Il n'y a donc pas d'information sur les risques à terme des corticoïdes inhalés, notamment neurocognitifs. En revanche, aucune conclusion concernant l'efficacité des corticoïdes inhalés chez les nourrissons prématurés non ventilés ne peut être déduite des méta-analyses de la *Cochrane Database*.

En expérimentation animale, il a été noté qu'une quantité non négligeable de médicaments inhalés arrivait au niveau du poumon profond, soit directement, soit par voie systémique, du moins chez les petits animaux [33]. L'effet délétère sur le développement et la croissance pulmonaires des corticoïdes inhalés a été démontré chez le lapin [34]. Du budésonide nébulisé administré entre 1 à 5 semaines de vie entraînait un retard de croissance pulmonaire. Cependant, les propriétés mécaniques du parenchyme pulmonaire, normalisé par rapport

au volume pulmonaire, restaient inchangées (nombre et taille des alvéoles et contenu en élastine inchangés). Les voies aériennes périphériques étaient amincies, avec une diminution des attaches septales alvéolaires. L'ensemble de ces données, et notamment l'absence de suivi à long terme, ne permettent pas de recommander préférentiellement la corticothérapie inhalée par rapport à la corticothérapie systémique.

### 3. État des lieux des pratiques françaises

Une étude [35], financée par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), a été réalisée en 2006 pour faire l'état des lieux de l'utilisation des corticoïdes prescrits en période postnatale dans les centres de néonatalogie français. Un questionnaire a été adressé à l'ensemble des services de néonatalogie de niveau II et III. Les questions portaient notamment sur les corticoïdes utilisés en fonction de l'indication, leurs voies d'administration et l'âge gestationnel auquel les nouveau-nés étaient traités. Sur 202 questionnaires envoyés, 186 (92 %) ont été reçus complétés entre juillet et novembre 2006. Parmi les 106 services qui utilisaient une corticothérapie systémique, l'indication était hémodynamique pour 40 % et respiratoire pour 95 % d'entre eux, avec respectivement pour la DBP, une indication préventive (1 %), curative précoce (j4-j21) (22 %) et curative tardive (au-delà de j21) (70 %). La corticothérapie inhalée était utilisée dans 117 unités, soit seule (41 unités), soit associée à la corticothérapie systémique (76 unités). La fréquence du recours à la corticothérapie était plus élevée dans les centres hospitaliers universitaires (CHU), probablement du fait de la gravité et de l'incidence de la très grande prématurité dans ces établissements. La corticothérapie à visée préventive de la DBP n'était utilisée que dans une seule unité. Les conditions d'utilisation de la corticothérapie systémique dans les indications décrites à visée curative de la DBP étaient les suivantes :

- à visée curative précoce, le corticoïde utilisé était essentiellement la BMT (21/23). La durée de traitement était inférieure à 4 j (43 %), entre 4 et 8 j (26 %) et supérieure ou égale à 8 j (39 %). Le traitement était donné à un âge gestationnel inférieur à 28 SA (78 %), entre 28 et 32 SA (78 %) et supérieur ou égal à 32 SA (26 %) ;
- à visée curative tardive, le corticoïde utilisé était essentiellement la BMT (67/74). La durée de traitement était inférieure à 4 j (39 %), entre 4 et 8 j (29 %) et supérieure ou égale à 8 j (35 %). Le traitement était donné à un âge gestationnel inférieur à 28 SA (71 %), entre 28 et 32 SA (55 %) et supérieur ou égal à 32 SA (29 %).

La corticothérapie inhalée utilisée comprenait le Pulmicort® (74 %), le Bécotide® (45 %) et le Flixotide® (8 %). Le glucocorticoïde était donné à un âge postnatal inférieur à 28 SA (18 %), entre 28 et 36 SA (55 %) et supérieur ou égal à 36 SA (45 %). Le taux de réponse très élevé (92 %) obtenu dans cette étude nationale assure la représentativité des données collectées.

Cette étude montre le quasi-abandon de la DXM, ce qui est en accord avec ses effets indésirables rapportés à court et à long terme, mais un recours encore fréquent à la corticothérapie systémique ou inhalée, avec l'utilisation majoritaire de la BMT comme corticoïde systémique malgré un niveau de preuve faible.

### 4. Conclusion

L'état des pratiques françaises en 2006 a montré un recours encore fréquent à la corticothérapie systémique chez le prématuré en postnatal. Les études récentes ont montré que le rapport bénéfice/risque de la DXM dans cette indication n'était pas positif du fait des effets délétères sur le développement neurocognitif à long terme. Les sociétés américaines et canadiennes de pédiatrie déconseillent actuellement formellement l'usage des corticoïdes en postnatal pour le traitement de la DBP [36]. En effet, alors que l'utilisation de glucocorticoïdes en période prénatale ne doit pas être remise en cause, l'utilisation de corticoïdes systémiques, en particulier de DXM, chez le grand prématuré en période postnatale, est désormais fortement déconseillée dans le but de prévenir des troubles respiratoires durables durant les 4 premiers jours de vie et elle n'a pas d'indication pour le traitement de la DBP dans les 3 premières semaines de vie et chez les enfants extubés (ventilation nasale ou oxygénothérapie). La corticothérapie par voie systémique ne devrait se concevoir à ces périodes que dans le cadre d'essais randomisés approuvés par un comité de protection des personnes et autorisés par l'Afssaps, avec suivi à long terme des enfants (6 ans au moins). Une étude de ce type est en cours en France concernant l'administration d'HC pendant les 1<sup>ers</sup> jours de vie en prévention de la DBP.

Au total, l'aide à l'extubation après les 3 premières semaines de vie est la seule indication respiratoire où l'utilisation de corticoïdes inhalés ou systémiques en postnatal pourrait être envisagée chez les très grands prématurés dépendants d'une ventilation mécanique agressive, après plusieurs tentatives d'extubation. Dans ce cas, les corticoïdes peuvent faciliter l'extubation (ou éviter la réintubation liée à la sévérité de la DBP) mais il n'existe pas de conclusion claire sur leurs effets indésirables à long terme. Les glucocorticoïdes inhalés, administrés durant 1 à 4 semaines, semblent favoriser l'extubation d'enfants dépendants d'une ventilation mécanique mais il n'existe pas de conclusion claire sur leur intérêt chez les enfants non ventilés. L'expérience du traitement postnatal par DXM doit nous rappeler la nécessité d'évaluer toute thérapeutique chez le prématuré par un suivi à long terme des cohortes contrôlées.

### Conflit d'intérêt

Aucun.

### Remerciements

L'Afssaps a réalisé cette mise au point en collaboration avec un groupe d'experts composé, outre les auteurs précités, de : Yannick Aujard (Service de réanimation et pédiatrie néonatales – hôpital Robert-Debré – Paris), Francesco Bonsante (Service de néonatalogie et réanimation pédiatrique – CHU de Dijon), Olivier Claris (Département de néonatalogie, hôpital Femme-Mère-Enfant, Bron), Annick Clément (Service de pneumologie pédiatrique – hôpital Armand-Trousseau – Paris), Éric Dumas de la Roque (Service de néonatalogie – groupe hospitalier Pellegrin-Enfant – Bordeaux), Jean-Michel Hascoet (Service de néonatalogie – CHU de Nancy), Jean-Christophe Roze (Service de néonatalogie et réanimation pédiatrique – CHU de Nantes), Umberto Simeoni (Service de néonatalogie, hôpital de la conception AP-HM, Marseille), Laurent Storme (Service de néonatalogie, hôpital Jeanne-de-Flandre – CHU de Lille), Louis Merle (CRPV Limoges), Françoise Bavoux (CRPV Cochin-St-Vincent-de-Paul – Paris).

Ont participé à la réflexion : Comité d'orientation pédiatrique de l'Afssaps, présidé par Stéphane Auvin.

### Références

- [1] Fauroux B. Dysplasie bronchopulmonaire. 2005 ; <http://www.Sfip-radiopediatrie.org>.
- [2] Northway Jr WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease, bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357–68.
- [3] Mammel MC, Green TP, Johnson DE, et al. Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Lancet* 1983;1:1356–8.
- [4] Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A controlled trial of dexamethasone in preterm infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1989;320:1505–10.
- [5] 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.
- [6] Jobe AH. The new bpd: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999;46:641–3.
- [7] Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998;53:81–94.
- [8] Halliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1 [CD001146].
- [9] Halliday HL, Ehrenkranz RA. Moderately early (7–14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1 [CD001144].
- [10] Halliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1 [CD001145].
- [11] Halliday HL. Early postnatal dexamethasone and cerebral palsy. *Pediatrics* 2002;109:1168–9.
- [12] 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.
- [13] Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, et al. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics* 2001;107:217–21.
- [14] Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, et al. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator-dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:75–83.
- [15] O'Shea TM, Washburn LK, Nixon PA, et al. Follow-up of a randomized, placebo-controlled trial of dexamethasone to decrease the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: neurodevelopmental outcomes at 4 to 11 years of age. *Pediatrics* 2007;120:594–602.
- [16] Karna P, Muttineni J, Angell L, et al. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr* 2005;28(5):18.
- [17] Smolkin T, Steinberg M, Sujov P, et al. Late postnatal systemic steroids predispose to retinopathy of prematurity in very-low-birth-weight infants: a comparative study. *Acta Paediatr* 2008;97:322–6.
- [18] Lin YJ, Lin CH, Wu JM, et al. The effects of early postnatal dexamethasone therapy on pulmonary outcome in premature infants with respiratory distress syndrome: a two-year follow-up study. *Acta Paediatr* 2005;94:310–6.
- [19] Nixon PA, Washburn LK, Schechter MS, et al. Follow-up study of a randomized controlled trial of postnatal dexamethasone therapy in very low birth weight infants: effects on pulmonary outcomes at age 8 to 11 years. *J Pediatr* 2007;150:345–50.
- [20] Bourbon J, Boucherat O, Chailley-Heu B, et al. Control mechanisms of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2005;57:38R–46R.
- [21] Bland RD, Coalson JJ. In: Chronic lung disease in early infancy. New York: Marcel Dekker; 2000. p. 1062.
- [22] McDonald JA. In: Lung growth and development. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 740.
- [23] Massaro D, Massaro GD. Retinoids, alveolus formation, and alveolar deficiency: clinical implications. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:271–4.
- [24] Fanucchi MV, Plopper CG. Environmental toxicants and lung development in experimental models. In: Harding R, Pinkerton KE, Plopper CG, editors. The lung. Development, aging, and the environment. London: Elsevier; 2004. p. 345–51.
- [25] Fayon M, Jouvencel P, Carles D, et al. Differential effect of dexamethasone and hydrocortisone on alveolar growth in rat pups. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:443–8.
- [26] Tschanz SA, Makanya AN, Haenni B, et al. Effects of neonatal high-dose short-term glucocorticoid treatment on the lung: a morphologic and morphometric study in the rat. *Pediatr Res* 2003;53:72–80.
- [27] Baud O, Fiox-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.
- [28] Decastro M, El-Khoury N, Parton L, et al. Postnatal betamethasone vs dexamethasone in premature infants with bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *J Perinatol* 2009;29:297–304 [Epub ahead of print].
- [29] Cambonie G, Mesnage R, Milési C, et al. Betamethasone impairs cerebral blood flow velocities in very premature infants with severe chronic lung disease. *J Pediatr* 2008;152:270–5.
- [30] 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.
- [31] Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ, et al. Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2007;120:40–8.

- [32] Bhandari A, Schramm CM, Kimble C, et al. Effect of a short course of prednisolone in infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2008;121:e344–9.
- [33] Sorkness RL, Remus JL, Rosenthal LA. Systemic and pulmonary effects of fluticasone administered through a metered-dose inhaler in rats. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1027–32.
- [34] Kovar J, Willet KE, Hislop A, et al. Impact of postnatal glucocorticoids on early lung development. *J Appl Physiol* 2005;98:881–8.
- [35] Autret-Leca E, Bauer S, Alberti C, et al. Corticothérapie postnatale chez le prématuré : étude des pratiques des centres français de néonatalogie en 2006. *Arch Pediatr* 2009;16:999–1004.
- [36] American Academy of Pediatrics. Committee on fetus and newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330–8.