

Utilisation de la corticothérapie  
post-natale chez le nouveau-né  
prématuré dans la prévention  
et le traitement de la dysplasie  
broncho-pulmonaire :  
état des lieux et conduite à tenir

Octobre 2010

Agence française  
de sécurité sanitaire  
des produits de santé



## Messages clés

### 1. Quelles indications et non indications pour la corticothérapie systémique (parentérale ou orale) ?

En dehors d'un essai clinique ayant obtenu l'accord d'un Comité de protection des personnes (CPP), la corticothérapie par **voie systémique** :

- ne doit pas être utilisée dans les 4 premiers jours de vie en prévention des troubles respiratoires durables ;
- n'a pas d'indication dans les 3 premières semaines de vie pour le traitement de la DBP ;
- n'a pas d'indication chez les enfants extubés (ventilation nasale ou oxygénothérapie).

Elle ne peut être envisagée **qu'après les 3 premières 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).

### 2. Quel corticoïde choisir par voie systémique ?

- La dexaméthasone 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 en postnatal ayant été très peu étudiée, on ignore son rapport bénéfice/risque. Cependant, les quelques données disponibles suggèrent une efficacité comparable à celle de la dexaméthasone et un profil de risque inconnu à long terme. En administration anténatale le rapport bénéfice/risque de la bétaméthasone est supérieur à celui de la dexaméthasone en particulier sur le développement neurocognitif de l'enfant.
- L'hydrocortisone injectable administrée précocement en prévention de la DBP est en cours d'évaluation et ne doit pas être administrée pour cette indication en dehors d'un essai thérapeutique contrôlé ayant obtenu l'accord d'un CPP.
- 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 bétaméthasone (ou l'hémisuccinate d'hydrocortisone) en cas de nécessité clinique définie au point 1.**

### 3. Quelle dose utiliser ?

La survenue d'une insuffisance surrénalienne est le plus souvent imprévisible. Il convient d'utiliser le corticoïde à la dose la plus faible possible pendant la durée la plus courte possible. Au vu des quelques données disponibles, la dose de 0,125 mg/kg/j équivalent bétaméthasone pendant 3 jours semble suffisante.

### 4. Quelle est la place de la corticothérapie inhalée ?

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.

## Introduction

La Dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est une des complications les plus fréquentes liées à la grande prématurité. Le profil de la maladie a changé au cours des vingt 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<sup>1</sup>.

Initialement décrite par Northway il y a plus de 40 ans<sup>2</sup>, la DBP concernait des enfants ayant un âge gestationnel moyen de 32 Semaines d'aménorrhée (SA), n'ayant reçu ni corticoïdes anténataux, ni surfactant et ventilés avec des techniques inadaptées. Elle correspondait alors à une pathologie dont la part iatrogène était importante, impliquant notamment une oxygénothérapie à des taux élevés et une ventilation mécanique agressive. Cette DBP a été la forme principale observée durant les 25 à 30 années suivantes et était caractérisée par une dépendance importante et prolongée à la ventilation mécanique endotrachéale. Certains enfants justifiaient même d'une trachéotomie et d'une ventilation mécanique de plusieurs mois voire années.

Face à la gravité de cette pathologie, plusieurs essais, publiés dans les années 80, démontraient l'efficacité de la corticothérapie post-natale pour sevrer de leur machine des enfants ventilés mécaniquement par voie endotrachéale depuis plusieurs semaines<sup>3,4</sup>, ouvrant une période d'utilisation très large de ces traitements, notamment pour diminuer la sévérité de la DBP et le besoin de ventilation. Mais dès 1989, une équipe britannique notait sur l'imagerie cérébrale l'apparition d'images périventriculaires anormales après utilisation de corticoïdes chez de grands prématurés<sup>5</sup>.

Les années 90 ont été caractérisées par une transformation progressive de la DBP du fait des progrès de la prise en charge (corticothérapie anténatale, surfactant exogène, améliorations de la ventilation mécanique). Cette « nouvelle dysplasie »<sup>6</sup> est différente des premières 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 donc actuellement essentiellement par une oxygénodépendance modérément prolongée de quelques semaines à quelques mois. Ceci modifie l'analyse du rapport risque/bénéfice d'un traitement par rapport celui qui était analysé dans la forme ancienne de DBP.

## Données publiées cliniques (et expérimentales) sur les effets des corticoïdes administrés en postnatal pour prévenir ou traiter la DBP

### CORTICOTHÉRAPIE 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).

#### EFFETS BÉNÉFIQUES DE LA CORTICOTHÉRAPIE POSTNATALE PAR DÉXAMÉTHASONE

Suite à l'hypothèse de Jobe et Ikegami<sup>7</sup>, la maladie pulmonaire chronique pourrait être liée à une inflammation de la membrane alvéolo-capillaire 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 dexaméthasone, 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, trois 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 aveugle « produit versus placebo ») concernent quasi toutes la dexaméthasone.

La DXM postnatale réduit les besoins de ventilation mécanique à 28 jours de vie et à 36 semaines d'aménorrhée 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'oxygène-dépendance à terme et aucun des schémas thérapeutiques n'est associé à une réduction de la mortalité néonatale<sup>8-9,10</sup>.

## EFFETS DÉLÉTÈRES CÉRÉBRAUX ET RÉTINIENS DE LA CORTICOTHÉRAPIE POSTNATALE PAR DEXAMÉTHASONE

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

► **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<sup>11</sup>.**

De nombreuses études ont montré une augmentation de l'incidence des lésions de la substance blanche et de l'infirmité motrice cérébrale en cas d'administration précoce de dexaméthasone chez le nouveau-né prématuré. Un suivi d'une cohorte d'enfants traités précocement pendant 4 semaines par dexaméthasone montre une réduction de la taille, du périmètre crânien, des performances motrices et du quotient de développement à l'âge scolaire<sup>12</sup>.

En utilisant les techniques d'IRM volumétrique, Murphy et collaborateurs ont quantifié à l'âge théorique du terme l'influence d'une administration parentérale postnatale de dexaméthasone sur la croissance cérébrale et le développement cortical chez les enfants ne présentant pas de lésion de la substance blanche ou d'hémorragie intra-ventriculaire<sup>13</sup>. Il montra que l'administration de glucocorticoïdes induit 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 dexaméthasone (faibles<sup>14</sup> ou élevées<sup>15</sup>), les troubles neurocognitifs et l'IMOC (infirmité motrice d'origine cérébrale) à l'âge de 2 ou 4-11 ans, étaient plus fréquents dans le groupe 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 métarégression en sous-groupes publiée par Doyle avec les données des essais cliniques disponible en 2005, conclut que, les lésions d'IMOC sont plus fréquentes dans le groupe traité quand la DXM est administrée précocement, mais que cette différence disparaît en cas d'administration tardive de DXM. L'analyse suggère aussi que la DXM augmente le risque composite « IMOC ou décès » quand le risque de DBP est inférieur à 35%, mais qu'elle ne l'augmente pas quand celui-ci est élevé. Cela signifierait qu'en cas de risque important de DBP, l'administration de DXM de recours, n'aggraverait pas significativement le risque neuro-cognitif 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 péri-ventriculaire 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 dexaméthasone : inhibition des facteurs de croissance et une augmentation de l'apoptose, influence sur la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique en période périnatale, altération de la myélinisation et/ou modification de l'affinité du récepteur de type 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 spécialité de la dexaméthasone ne puissent pas reproduire *in vivo* l'effet neurotoxique qu'on leur connaît *in vitro*.

### ► Effet délétère sur la rétinopathie de la prématurité (ROP)

Selon la méta-analyse de la Cochrane database (2003) sur l'administration tardive de la corticothérapie post-natale (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, par contre, mis en évidence d'augmentation significative des cas de cécité.

Plusieurs études ultérieures, dont notamment une étude rétrospective<sup>16</sup> ou une étude cas-témoins<sup>17</sup> avec la DXM, ont conclu à une augmentation significative du risque de la ROP dans le groupe traité par rapport au groupe non traité [OR = 2.9 [1.17–7.28]] et ce d'autant que la durée de l'administration de la dexaméthasone était plus longue (> 2 semaines) et la dose cumulée était plus élevée (> 7 mg/kg DXM).

## AUTRES EFFETS INDÉSIRABLES

► **L'hyperglycémie et l'hypertension artérielle** en 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 hématomèse et perforation digestive en l'absence d'entérocolite ulcéro-nécrosante, notamment observées en cas d'administration très précoce de dexaméthasone, voire en association à un traitement par inhibiteurs de cyclo-oxygénases pour la fermeture du canal artériel.

### ► Croissance staturo pondérale

Si la croissance staturo-pondérale est ralentie pendant l'administration de DXM, le retard est en général récupéré après l'arrêt du traitement.

### ► Risque d'insuffisance surrénale

La survenue d'une insuffisance surrénalienne induite par la corticothérapie est le plus souvent imprévisible. Le risque en est ce d'autant important qu'il existe une immaturité de l'axe hypophyso-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.

## **EFFETS ENCORE MAL DÉFINIS : CONSÉQUENCES RESPIRATOIRES À TERME DE LA DXM EN POST-NATAL**

Quelques études cliniques se sont intéressées aux effets des corticoïdes postnataux sur l'évolution pulmonaire à long terme. À titre d'exemple, à l'âge de 2 ans, il n'y avait pas de différence clinique, gazométrique ou fonctionnelle significative chez les prématurés ayant reçu 28 jours de DXM (à partir de J1 postnatal), par rapport aux témoins<sup>18</sup>. Selon une étude du suivi respiratoire à l'âge de 8-11 ans<sup>19</sup>, les EFR sont 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<sup>20</sup> sont bien connus et sont temps-, dose- et corticoïde-spécifiques<sup>21, 22</sup>. Chez le rat, l'augmentation de la dose de DXM de 0,1 à 0,5 microgrammes par jour, de J4 à J13 de vie, réduit de moitié la superficie de la zone d'échanges gazeux pulmonaire à J14<sup>23</sup>. L'exposition post-natale à la DXM augmente le risque d'hypertension artérielle pulmonaire à l'âge adulte<sup>24</sup>. Dans le même modèle, l'altération du développement alvéolaire induite par l'hydrocortisone est moins marquée par rapport à la DXM, à dose équivalente<sup>25</sup>. Les anomalies alvéolaires précoces produites par de fortes doses de DXM, pendant une durée brève, sont totalement réversibles à long terme<sup>26</sup>.

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 leur 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 importante que celle des conduits aériens (croissance dysanap-tique).

**Les études à court terme ont permis de démontrer l'intérêt de la DXM pour la fonction respiratoire du nouveau-né. Cependant les effets de la DXM sur le développement pulmonaire ne sont pas suffisamment caractérisés et les données de suivi montrent des effets délétères sur le développement neurocognitif, ce qui conduit à déconseiller son utilisation.**

## **DONNÉES SUR LE 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 issues, quand elles existent, essentiellement d'études cliniques non randomisées voire d'analyse rétrospective 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.

► **Pour la bétaméthasone (BMT)**, les résultats encourageants observés versus DXM en administration **anténatale**<sup>27</sup> et certaines données expérimentales animales ont conduit à son utilisation en post-natal, bien qu'à ce jour, les données permettant de valider cette pratique ne soient pas disponibles. Quelques études cliniques récentes à son sujet ont été publiées.

Une étude américaine<sup>28</sup>, non randomisée, a comparé a posteriori les effets d'un traitement avec BMT (3j : 0,125 mg/kg - 1fois/j) vs DXM (3j 0,125 mg/kg ou 4j 0,250 mg/kg - 2 fois/j) chez 48 prématurés ( $\leq 29$ SA) pour aider au sevrage de la ventilation mécanique après le 10e jour 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 « corticoïdes » 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 des enfants de cette étude n'est disponible à ce jour.

Au vu de ces données, la dose de 0,125 mg/kg/j équivalent BMT pendant 3 jours semble suffisante.

Une étude française<sup>29</sup> a observé chez 12 prématurés (25,3 SA) à 34 j de vie, que 6 jours de BMT induisait 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.

► **L'hydrocortisone (OHC) injectable** a fait l'objet de quelques études cliniques randomisées versus placebo essentiellement après administration précoce, mais son rapport bénéfice/risque dans ces indications n'est pas encore établi (en cours d'évaluation). En effet, les études<sup>30, 31</sup> conduites avec des doses OHC faibles (1 mg/j) débutées dans les 96 premières heures de vie et administrées pendant 12 jours, 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 montre que le périmètre crânien, les volumes cérébraux en IRM et les performances neuromotrices ne sont pas différents entre les groupes traité et non traité. Deux études randomisées OHC versus placebo dont une en France, sont actuellement en cours, couvrant la période postnatale précoce.

Par contre, il n'y a pas d'étude randomisée versus placebo ou DXM publiée ou en cours pour OHC débuté à une période ultérieure de la vie.

► **Pour les autres corticoïdes disponibles administrés par voie IV**, il n'y a pas de données validées concernant leur administration en postnatal dans ces indications.

En effet, les seules données éventuellement 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, appariements des patients.



## ► La corticothérapie par voie orale

L'utilisation des corticoïdes par voie orale est très peu rapportée, bien que probablement assez utilisée. Une publication de 2008<sup>32</sup> rapporte 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 post-menstruel. Ce traitement ne semble être efficace que dans un sous-groupe d'enfants constitué par les moins malades.

## CORTICOTHÉRAPIE INHALÉE

---

Les données cliniques sont peu nombreuses. Selon la meta-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 et ce, 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 béclo méthasone) 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 corticoïdes à court terme entre les 2 groupes traités.

Aucune des études analysées en 2000 et 2007 ne comporte de suivi à long terme et il n'y a donc pas d'information sur les risques à terme des corticoïdes inhalés, notamment neuro-cognitifs.

Par contre, 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 arrive au niveau du poumon profond, soit directement, soit par voie systémique, du moins chez les petits animaux<sup>33</sup>. L'effet délétère sur le développement et la croissance pulmonaires des corticoïdes inhalés a été démontré chez le lapin<sup>34</sup>. Du budésonide administré par voie nébulisée entre une à cinq semaines de vie entraîne un retard de croissance pulmonaire. Cependant les propriétés mécaniques du parenchyme pulmonaire, normalisé par rapport au volume pulmonaire, restent inchangées (nombre et taille d'alvéoles et contenu en élastine inchangés). Les voies aériennes périphériques sont amincies, avec diminution des attaches septales alvéolaires.

**Les données disponibles, et notamment l'absence de suivi à long terme, ne permettent pas de recommander préférentiellement la corticothérapie inhalée par rapport à la corticothérapie systémique.**

## État des lieux des pratiques françaises

Une étude<sup>35</sup>, financée par l'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 par 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 utilisent une corticothérapie systémique, l'indication est 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 est utilisée dans 117 unités, soit seule (41 unités), soit associée à la corticothérapie systémique (76 unités). La fréquence du recours à la corticothérapie a été la plus élevée dans les 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'est utilisée que dans une seule unité.
- Les conditions de la corticothérapie par voie systémique dans les indications décrites à visée curative de la DBP, sont les suivantes :
  - à visée curative précoce, le GC utilisé est essentiellement la bétaméthasone (21/23). La durée de traitement est < 4 jours (43%), entre 4 et 8 jours (26%) et ≥ 8 jours (39%). Le traitement est donné à un âge gestationnel < 28 SA (78%), entre 28 et 32 SA (78%) et ≥ 32 SA (26%).
  - à visée curative tardive, le GC utilisé est essentiellement la bétaméthasone (67/74). La durée de traitement est inférieure à 4 jours (39%), entre 4 et 8 jours (29%) et ≥ 8 jours (35%). Le traitement est donné à un âge gestationnel < 28 SA (71%), entre 28 et 32 SA (55%) et ≥ 32 SA (29%).
- La corticothérapie inhalée utilisée comprend le Pulmicort® (74%), le Bécotide® (45%) et le Flixotide® (8%). Le glucocorticoïde est donné à un âge postnatal < 28 SA (18%), entre 28 et 36 SA (55%) et ≥ 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 dexaméthasone ce qui est en accord avec ses effets indésirables rapportés à court et long terme, mais un recours encore fréquent à la corticothérapie systémique et/ou inhalée avec l'utilisation majoritaire de la bétaméthasone comme corticoïde par voie systémique malgré un niveau de preuve faible.**

## Conclusion

### Indications classiques et recommandations actuelles, contre-indications et non-indications, Incertitudes et études en cours

L'état des pratiques françaises en 2006 a montré un recours encore fréquent à la corticothérapie systémique chez le prématuré en post-natal. Les études récentes ont montré que le rapport bénéfique de la dexaméthasone 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 post-nataux pour le traitement de la DBP<sup>36</sup>.

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 dexaméthasone, 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 (CPP) 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'hydrocortisone pendant les premiers 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 post-natal 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 une à quatre 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 dexaméthasone doit nous rappeler la nécessité d'évaluer toute thérapeutique chez le prématuré par un suivi à long terme des cohortes contrôlées.

## Bibliographie

- 1 Fauroux B. Dysplasie Bronchopulmonaire [sfip-radiopediatrie.org](http://sfip-radiopediatrie.org) 2005
- 2 Northway WH, Jr., 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, Thompson TR. 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;46:641-43.
- 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, McPhee A, Carlin JB. 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 Sep;120(3):594-602.
- 16 Kama P, Muttineni J, Angell L, Karmaus W. Retinopathy of prematurity and risk factors: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2005 Jun 28;5(1):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 Mar;97(3):322-6.
- 18 Lin YJ, Lin CH, Wu JM, Tsai WH, Yeh TF. 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 Apr;150(4):345-50.
- 20 Bourbon J, Boucherat O, Chailley-Heu B, Delacourt C. Control mechanisms of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 2005;57:38R-46R.
- 21 Bland RD, Coalson JJ. Chronic lung disease in early infancy. New York: Marcel Dekker; 2000:p 1062.
- 22 McDonald JA. 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;28:271-74.
- 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, Choukroun ML, Marthan R. 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, Burri PH. Effects of neonatal high-dose short-term glucocorticoid treatment on the lung: a morphologic and morphometric study in the rat. *Pediatr Res*. 2003 Jan;53(1):72-80.
- 27 Baud O, Fiox-L'Helias L, Kaminski M, Audibert F, Jarreau PH, Papiernik E 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, Ballabh P, Lagamma EF. Postnatal betamethasone vs dexamethasone in premature infants with bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *J Perinatol*. 2008 Dec 4. [Epub ahead of print]
- 29 Cambronie G, Mesnage R, Milie' si C, Pidoux O, Veyrec C, Picaud JC. Betamethasone impairs cerebral blood flow velocities in very premature infants with severe chronic lung disease. *J Pediatr* 2008; 152(2): 270-5.
- 30 Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, Couser RJ, Garland JS, Rozycki HJ, Leach CL, Backstrom C, Shaffer ML. 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 Jul;120(1):40-8.
- 32 Bhandari A, Schramm CM, Kimble C, Pappagallo M, Hussain N. Effect of a short course of prednisolone in infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 2008;121:e344-49.
- 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, Sly PD. Impact of postnatal glucocorticoids on early lung development. *J Appl Physiol*. 2005 Mar;98(3):861-8.
- 35 Autret-Leca 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;109:330-38.

**L’Afssaps a réalisé cette mise au point en collaboration avec un groupe d’experts présidé par Pierre-Henri JARREAU (Service de médecine néonatale de Port-Royal - PARIS) composé de :**

Yannick AUJARD (Service de réanimation et pédiatrie néonatale - Hôpital Robert Debré - PARIS), Elisabeth AUTRET-LECA (Service de pharmacologie clinique - CHU TOURS), Olivier BAUD (Service de réanimation et médecine néonatale - Hôpital Robert Debré - PARIS), Francesco BONSANTE (Service de néonatalogie et réanimation pédiatrique - CHU DIJON), Olivier CLARIS (Département de néonatalogie Hôpital femme mère enfant BRON), Annick CLEMENT (Service de pneumologie pédiatrique - Hôpital Armand-Trousseau - PARIS) Eric DUMAS DE LA ROQUE (Service de néonatalogie - Groupe hospitalier Pellegrin enfant - BORDEAUX), Michael FAYON (Service de pneumologie pédiatrique Groupe hospitalier Pellegrin - BORDEAUX), Jean-Michel HASCOET (Service de néonatalogie - CHU NANCY), Jean-Christophe ROZE (Service de néonatalogie et réanimation pédiatrique - CHU NANTES), Umberto SIMEONI (Service de néonatalogie Hôpital de la conception APHM MARSEILLE), Laurent STORME (Service de néonatalogie Hôpital Jeanne de Flandre - CHU LILLE), Louis MERLE (CRPV LIMOGES), Françoise BAVOUX (CRPV Cochin-St Vincent de Paul - PARIS).

**La coordination scientifique et rédactionnelle de cette mise au point a été réalisée par :**

Anne CASTOT, Martine DANAN et Arnaud de VERDELHAN (Service de l’évaluation et de la surveillance du risque et de l’information sur le médicament, Afssaps).

**Ont participé à la réflexion :**

Comité d’orientation pédiatrique de l’Afssaps, présidé par Stéphane AUVIN.

Cette mise au point est disponible sur le site internet :  
**[www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)**



*L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé*

143/147, boulevard Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex - tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12

[www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr)