

Mesures de prévention pré- et postnatales

RÉSUMÉ : La dysplasie broncho-pulmonaire est une pathologie qui reste un problème important en néonatalogie mais qui a évolué dans sa présentation et sa gravité avec les progrès de la prise en charge. C'est aujourd'hui moins une pathologie iatrogène qu'une pathologie de la grande immaturité.

De ce fait, les moyens de prévention et de traitement sont limités. Certains ont fait la preuve de leur efficacité, comme les surfactants exogènes ou la caféine. D'autres sont probablement efficaces même si les résultats des grands essais randomisés ne sont pas clairement concluants. D'autres enfin sont efficaces mais dangereux, comme la corticothérapie systémique post-natale qui est délétère sur le plan neurologique et doit être proscrite sauf cas très particuliers ou essais cliniques.

C'est probablement de l'association de plusieurs prises en charge (respiratoire, nutritionnelle, anti-inflammatoire) que viendront les progrès.



→ **P.H. JARREAU,**
E. ZANA-TAÏEB, E. LOPEZ
Service de Médecine et Réanimation
Néonatales de Port-Royal,
Hôpital Cochin,
Université Paris Descartes,
PARIS.

La prévention de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) reste un problème non ou insuffisamment résolu, même si des progrès ont été faits, aboutissant à des formes beaucoup moins sévères que dans les premières descriptions. Les stratégies proposées découlent directement des facteurs de risque, en particulier environnementaux. Il est néanmoins parfois difficile de distinguer le "préventif" du curatif. En effet, le diagnostic n'étant fait que tardivement, tout traitement précédant les âges du diagnostic (28 jours de vie ou 36 semaines d'âge post-menstruel, APM) devrait être considéré comme préventif. La réalité est évidemment autre. L'évolution d'un enfant vers une DBP est habituellement prévisible avant ces dates et les traitements qui peuvent être proposés sont autant préventifs que curatifs (visant par exemple à hâter l'extubation, ce qui est tout autant curatif – sevrage de la ventilation mécanique – que préventif des lésions induites par une ventilation prolongée).

Les premières descriptions de la DBP faisaient référence à des enfants généralement atteints de maladie des membranes hyalines (MMH), ventilés mécaniquement avec une supplémentation en oxygène. C'est sur ces points que les stratégies de prévention de la DBP ont porté initialement : traitement de la MMH, amélioration de la ventilation mécanique et contrôle de l'oxygénothérapie. S'y sont ajoutées ensuite les thérapeutiques anténatales et postnatales autres.

Prise en charge anténatale et postnatale immédiate

1. Corticothérapie anténatale

Traitement essentiel lors d'une menace d'accouchement prématuré, son efficacité en prévention de la MMH et de la mortalité néonatale a été très largement démontrée. En revanche, les données des études sont contradictoires sur la prévention de la DBP, et les méta-analyses ne font pas clairement ressortir

LE DOSSIER

Dysplasie bronchopulmonaire

d'effet bénéfique même si des différences peuvent être observées suivant le type de corticoïde utilisé.

2. Antibiothérapie anténatale

L'infection/inflammation anténatale ayant été évoquée comme l'un des facteurs d'évolution vers la DBP, il était logique de penser qu'une antibiothérapie prénatale bien conduite puisse en constituer l'un des traitements préventifs.

Peu d'essais ont été réalisés, les plus importants étant les essais ORACLE. En cas de rupture prématurée des membranes, l'administration d'érythromycine semblait avoir une efficacité modeste et non significative ($p = 0,08$) sur la diminution d'un indice composite incluant oxygène-dépendance à 36 SA d'APM, anomalies cérébrales ou décès, laissant supposer que le traitement puisse inhiber partiellement la cascade inflammatoire anténatale. Malheureusement, le suivi à 7 ans des enfants ne montre pas de différence significative entre les traitements pour les enfants de l'étude ORACLE I et, plus préoccupant, montre une augmentation des anomalies neurologiques chez les enfants de l'étude ORACLE II dont les mères avaient reçu de l'érythromycine [1].

Ces résultats ont le mérite de nous rappeler que les traitements qui peuvent sembler les plus anodins, en l'occurrence de l'érythromycine à la mère, peuvent avoir des effets sur le développement cérébral qui ne se manifesteront qu'à long terme, rendant nécessaires des évaluations à plusieurs années.

3. Ventilation en salle de naissance

L'optimisation de la prise en charge en salle de travail est probablement l'un des facteurs de prévention d'une évolution vers la DBP, les lésions pulmonaires pouvant être induites dès les premières minutes de vie. Les effets délétères de large volumes courants dès la naissance ont été largement étudiés expérimentale-

ment, en particulier sur le métabolisme du surfactant. Un essai randomisé a montré la supériorité d'une inspiration prolongée à haute pression suivie par une mise en CPAP nasale précoce sur une prise en charge "conventionnelle" consistant en une ventilation au masque et une mise en CPAP nasale dans l'unité de soins intensifs [2], confirmant l'importance de limiter les volumes courants dans les premières minutes de vie et l'intérêt d'une insufflation prolongée pour établir la CRF.

Les autres éléments d'optimisation de la prise en charge en salle de naissance reposent sur le surfactant exogène, l'utilisation précoce de la CPAP nasale et le contrôle étroit de l'apport en oxygène qui sont développés plus loin.

Amélioration de la prise en charge respiratoire

1. Surfactants exogènes

Apport majeur de la prise en charge des nouveau-nés prématurés, les surfactants exogènes ont suscité un grand espoir pour la prévention de la DBP. L'administration de surfactant exogène dans la MMH est efficace pour prévenir le risque combiné de décès ou de DBP, mais pas sur le risque de DBP seul. Il s'agit là d'une conséquence de l'efficacité de ce traitement sur la survie, qui entraîne arithmétiquement une augmentation du nombre de DBP. Cette efficacité est plus marquée lorsque le surfactant est administré tôt, avant 2 heures de vie, ou en prophylaxie (immédiatement après la naissance). Ce dernier point est à discuter à la lueur de 3 études récentes montrant que l'utilisation d'une CPAP précoce avec du surfactant curatif donne des résultats identiques en termes de DBP que le surfactant prophylactique [3].

Les surfactants naturels sont plus efficaces que les artificiels dépourvus de protéines du surfactant (voir sur toutes ces don-

nées les nombreuses méta-analyses de la *Cochrane Library*). Les nouveaux surfactants artificiels incluant des protéines sont aussi efficaces que les naturels.

2. Oxygénothérapie

L'oxygène est un facteur de risque bien connu d'évolution vers la DBP. Il est nécessaire de rappeler que chez le nouveau-né à terme, la durée médiane pour atteindre une Sp_{O_2} supérieure à 90 % est de 5 à 8 minutes [4] et que chez l'enfant à terme asphyxique, la réanimation initiale en air ambiant est aussi efficace que la réanimation en oxygène pur et moins délétère. En pratique, il est essentiel d'adapter la Fi_{O_2} à chaque enfant, et donc de disposer d'un oxymètre de pouls dès que de l'oxygène est administré (donc dès la salle de naissance) avec pour but d'éviter une Sp_{O_2} supérieure à 93 % et les variations rapides de la Fi_{O_2} .

En cours d'hospitalisation, l'apport d'oxygène est évidemment nécessaire pour la survie de l'enfant, mais aussi pour prévenir l'HTAP, améliorer la fonction cardiorespiratoire, éviter les désaturations, les apnées et les bradycardies, favoriser le sommeil et la croissance. Pour éviter tant les épisodes d'hypoxémie et d'hyperoxie que les fluctuations rapides de la Pa_{O_2} , tout en limitant les fausses alarmes qui rendent la surveillance inopérante, la cible de saturation (limites d'alarme en pratique) de 85-93 % semble acceptable et sans risque tout en permettant une diminution de l'incidence de la DBP [5]. Néanmoins, il convient d'être prudent car l'oxygène est nécessaire : une étude récente a montré une augmentation de la mortalité pour des cibles d'oxygène trop basses [6].

3. Stratégies ventilatoires

Plusieurs approches ont été proposées. Nous insisterons sur quelques-unes d'entre elles, en sachant que de nouvelles techniques sont susceptibles d'être évaluées dans les années à venir.

● L'utilisation d'une **ventilation non-invasive** (ou moins invasive) représentée par la prise en charge en ventilation spontanée avec pression expiratoire positive (VS-PEP ou CPAP) par voie nasale n'a pas jusqu'à présent démontré sa supériorité.

● La **synchronisation** du nouveau-né avec son respirateur (utilisation du *trigger*) représente un progrès certain en ventilation conventionnelle, mais il n'a pas été démontré, tous modes confondus, qu'elle réduisait l'incidence de la DBP.

● Plus de 10 ans après les premiers essais d'utilisation précoce de la ventilation par **oscillations à haute fréquence** (OHF) dans la MMH du très grand prématuré, il n'est pas clairement établi que cette technique permette de réduire la proportion d'évolutions respiratoires prolongées. Les essais les plus récents ont comparé les résultats de l'OHF et de la VC en 2001 et 2002, sur des populations proches de celles que nous traitons actuellement. La méta-analyse de la *Cochrane* sur ce sujet donne un résultat bénéfique, mais très modeste [7] et il n'y a donc pas d'argument pour recommander l'OHF d'emblée dans cette indication.

● L'**hypercapnie permissive** est largement proposée chez l'adulte depuis plusieurs années. Cette stratégie ventilatoire est susceptible de diminuer le baro/volotraumatisme qui vient aggraver les lésions pulmonaires. Peu d'essais randomisés ont été réalisés et ils ne démontrent pas d'effet sur l'incidence de la DBP. Il n'est pas actuellement recommandé de l'utiliser, mais cela pose surtout le problème des cibles de PCO₂ qui ne sont pas claires.

Corticothérapie postnatale

1. Corticothérapie systémique

La réaction inflammatoire du poumon étant probablement l'un des facteurs majeurs d'évolution vers la DBP, il était logique d'utiliser les anti-inflamma-

toires majeurs que sont les corticoïdes. De nombreux essais ont été réalisés, mais il faut noter que ces protocoles, réalisés dans le début des années 90, concernaient très souvent des populations d'enfants moins prématurés que ceux qui sont aujourd'hui concernés par la DBP, avec un taux de corticothérapie anténatale très faible et pour certains essais l'absence de surfactant exogène.

La dexaméthasone (DXM) postnatale réduit les besoins de ventilation mécanique à 28 jours de vie et à 36 SA d'APM, réduit l'incidence de la DBP, mais ne s'accompagne pas d'une réduction de l'oxygène-dépendance à terme ou d'une réduction de la mortalité néonatale. En revanche, le suivi à plus long terme a démontré que la DXM induisait des troubles neurologiques à type d'IMC et de rétinopathie de la prématurité. Deux méta-analyses portant sur l'administration avant ou après 7 jours soulignent que les risques neurologiques à long terme sont essentiellement associés aux corticothérapies précoces, mais que le risque de rétinopathie sévère persiste dans les cures administrées après la première semaine [8, 9]. Ces résultats ont conduit à des recommandations internationales préconisant de ne plus utiliser de corticothérapie postnatale sauf cas particulier [10].

La discussion n'en est pas close pour autant. D'une part la justification de prendre le risque neurologique d'une corticothérapie chez le grand prématuré doit certainement tenir compte de l'état respiratoire, d'autre part les doses utilisées et la durée de traitement ou le type de corticoïde utilisé dans tous les essais, la DXM, sont peut-être responsables par eux-mêmes des effets neurologiques observés, conduisant à proposer d'autres approches.

Il est donc difficile de trancher clairement sur l'utilisation des corticoïdes en prévention ou traitement de la DBP. Une étude réalisée à partir des données

du NICHD démontre qu'il n'y a pas de dose ou de période sans risque pour les conséquences cérébrales des corticoïdes et suggère à nouveau de ne proposer des corticothérapies qu'aux DBP les plus graves et dans le cadre d'essais cliniques [11]. Des essais randomisés faisant varier le type de corticoïdes, sa dose, sa durée, l'âge postnatal d'utilisation et l'âge postmenstruel modifieront peut-être cette attitude.

Enfin, l'utilisation des corticoïdes a essentiellement été étudiée en prévention de la DBP, même si ses effets, notamment pour le sevrage de la ventilation mécanique ou bien sûr été (et sont) utilisés par les cliniciens. Son effet sur le sevrage de l'oxygénothérapie hors ventilation mécanique a été peu étudié et n'est pas recommandé (voir les recommandations récentes de la HAS).

2. Corticothérapie inhalée

Un choix alternatif pourrait être l'utilisation de corticoïdes inhalés, même s'ils n'ont pas clairement démontré leur efficacité en prévention de la DBP. En effet, le simple fait qu'ils diminuent la durée de ventilation mécanique et réduisent la nécessité ultérieure d'une corticothérapie systémique [12] rend cette approche intéressante. Mais si aucun effet secondaire grave ne semble ne leur avoir été imputé à ce jour, l'expérience des corticothérapies systémiques incite à une grande prudence.

Monoxyde d'azote (NO) inhalé

Le NO, en dehors de son efficacité reconnue pour le traitement des hypertension artérielles pulmonaires persistantes du nouveau-né, est une des pistes proposées pour le traitement préventif de la DBP. Son utilisation repose sur des bases physiopathologiques solides, mais les essais cliniques ne concluent pas à son efficacité, et la méta-analyse sur le sujet conclut que l'utilisation

LE DOSSIER

Dysplasie bronchopulmonaire

du NO en prévention de la DBP n'est pas actuellement recommandée mais pourrait être discutée pour certains sous-groupes [13].

Enfin, les données de suivi à long terme commencent à être disponibles. Elles sont évidemment indispensables si l'on ne veut pas reproduire les erreurs faites avec la corticothérapie postnatale. Les résultats sont là aussi contradictoires, invitant à la plus grande prudence.

Fermeture du canal artériel

Bien que la persistance du canal artériel soit associée à la DBP [14], le traitement de celui-ci, qu'il soit médical, anti-inflammatoires non stéroïdiens type indométhacine ou ibuprofène qui ont la même efficacité, ou chirurgical, n'a pas clairement prouvé son efficacité dans la prévention de la DBP, sauf dans un modèle expérimental chez le babouin prématuré qui a démontré un effet bénéfique du traitement par ibuprofène sur l'alvéolisation [15]. Il est probable qu'une caractérisation fine du canal artériel serait nécessaire pour prédire l'efficacité ou non du traitement [16], d'autant que pour certains, un traitement limité associant restriction hydrique et ajustement de la ventilation peut suffire à obtenir une fermeture spontanée.

Restriction hydrique, diurétiques

Si l'association fonction pulmonaire altérée ou DBP et apports hydriques importants a été relevée à plusieurs reprises, l'efficacité d'une restriction hydrique modérée n'a pas été prouvée pour la prévention de la DBP. Les diurétiques, qui améliorent la fonction pulmonaire chez les enfants dysplasiques, n'ont pas non plus montré d'efficacité quel que soit le diurétique ou son mode d'administration.

Caféine

La caféine est probablement le traitement le plus fréquemment prescrit chez le nouveau-né prématuré, essentiellement pour la prévention des apnées d'origine centrale. Une grande étude visant essentiellement à évaluer les effets à long terme (ce qui n'avait jamais été fait) a montré un bénéfice respiratoire (taux de DBP définie à 36 semaines d'APM, 36,3 % dans le groupe caféine *versus* 46,9 % dans le groupe placebo [17]). Les enfants revus entre 18 et 21 mois présentaient également un meilleur devenir neurologique dans le groupe caféine.

Antibiotiques

L'association infection bactérienne, et surtout colonisation de l'appareil respiratoire, et DBP est rapportée, mais peu évaluée et la prévention de la DBP par une antibiothérapie peu étudiée, sauf pour l'*Ureaplasma urealyticum*. Ce germe est en effet, probablement en association avec d'autres éléments comme la ventilation mécanique, un facteur de risque d'évolution vers la DBP (18). En revanche, aucune étude n'a pu démontrer l'efficacité d'un traitement par érythromycine d'une colonisation des voies aériennes à *Ureaplasma* pour prévenir la DBP.

Vitamine A et nutrition

C'est l'un des moyens de prévention ayant fait la preuve de son efficacité. La méta-analyse de la *Cochrane* montre un bénéfice modeste en termes de DBP caractérisée à 28 jours et à 36 SA d'APM, incitant à optimiser la supplémentation en Vitamine A. Mais le mode d'administration et la dose restent discutés et la supplémentation IM initialement proposée est peu pratiquée.

Enfin, si le rôle global de la dénutrition et de la **renutrition** a été évoqué dans

l'alvéolisation et mis en évidence dans certains modèles expérimentaux, aucun essai correctement mené n'a été réalisé pour mettre en évidence l'efficacité d'un apport calorico-protéique élevé sur la prévention de la DBP.

Bronchodilatateurs et anti-allergiques inhalés

Ces traitements ont été explorés dans des études déjà anciennes. Les bêta-mimétiques et anticholinergiques inhalés peuvent avoir un effet immédiat sur la fonction respiratoire, mais n'ont pas démontré d'effet préventif sur la DBP, pas plus que le cromoglycate de sodium.

Conclusion : peut-on prévenir la DBP ?

Est-ce à dire qu'aucun progrès n'a été réalisé depuis 15 ans pour la prévention de la DBP ? Certes non. Le clinicien expérimenté observe tous les jours combien la "nouvelle dysplasie" est différente de "l'ancienne" : moindre sévérité, rareté des ventilations mécaniques endotrachéales prolongées, quasi-disparition des ventilations mécaniques de plusieurs mois ou années, rareté de la DBP dans les populations de plus de 28 semaines témoignant de la moindre iatrogénie de nos prises en charge.

Mais, dans une pathologie dominée par le terrain (la très grande prématurité), il est très difficile de montrer qu'une intervention unique et très spécifique puisse avoir un effet. C'est pourquoi, en contraste avec l'évidence clinique, certains traitements n'apparaissent pas comme efficaces dans les essais randomisés. C'est la globalité d'une prise en charge qu'il faudrait pouvoir étudier, ce qui a été fait dans une étude récente et démontre bien l'efficacité d'interventions multiples [19].

Bibliographie

1. KENYON S, PIKE K, JONES DR *et al.* Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with spontaneous preterm labour: 7-year follow-up of the ORACLE II trial. *Lancet*, 2008; 372 : 1319-1327.
2. TE PAS AB, WALTHER FJ. A randomized, controlled trial of delivery-room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics*, 2007; 120 : 322-329.
3. JARREAU PH, LESCURE S, LOPEZ E. Quoi de neuf en Néonatalogie. *Réalités Pédiatriques*, 2010; 154 : 25-28.
4. RABI Y, CHEN SY, YEE WH *et al.* Relationship between oxygen saturation and the mode of oxygen delivery used in newborn resuscitation. *J Perinatol*, 2009; 29 : 101-105.
5. DEULOFEUT R, DUDELL G, SOLA A. Treatment-by-gender effect when aiming to avoid hyperoxia in preterm infants in the NICU. *Acta Paediatr*, 2007; 96 : 990-994.
6. CARLO WA, FINER NN, WALSH MC *et al.* Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*, 2010; 362 : 1959-1969.
7. HENDERSON-SMART DJ, COOLS F, BHUTA T *et al.* Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 : CD000104.
8. HALLIDAY HL, EHRENKRANZ RA, DOYLE LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 : CD001145.
9. HALLIDAY HL, EHRENKRANZ RA, DOYLE LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009 : CD001146.
10. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*, 2002; 109 : 330-338.
11. WILSON-COSTELLO D, WALSH MC, LANGER JC *et al.* Impact of Postnatal Corticosteroid Use on Neurodevelopment at 18 to 22 Months' Adjusted Age: Effects of Dose, Timing, and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 2009.
12. SHAH SS, OHLSSON A, HALLIDAY H *et al.* Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 : CD002057.
13. BARRINGTON KJ, FINER NN. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007 : CD000509.
14. BANCALARI E, CLAURE N, GONZALEZ A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate*, 2005; 88 : 192-201.
15. MCCURNIN D, SEIDNER S, CHANG LY *et al.* Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics*, 2008; 121 : 945-956.
16. MCNAMARA PJ, SEHGAL A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2007; 92 : F424-427.
17. SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P *et al.* Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N ENGL J MED*, 2006; 354 : 2112-2121.
18. VISCARDI RM, HASDAY JD. Role of Ureaplasma species in Neonatal Chronic Lung Disease: Epidemiologic and Experimental Evidence. *Pediatr Res*, 2009; 65 : 84R-90R.
19. GEARY C, CASKEY M, FONSECA R *et al.* Decreased incidence of bronchopulmonary dysplasia after early management changes, including surfactant and nasal continuous positive airway pressure treatment at delivery, lowered oxygen saturation goals, and early amino acid administration: a historical cohort study. *Pediatrics*, 2008; 121 : 89-96.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.