

■ Revues générales

Y a-t-il encore une place pour la caféine en néonatalogie ?

RÉSUMÉ : Parmi les méthylxanthines, le citrate de caféine reste en 2021 la molécule de choix pour réduire la fréquence des apnées centrales des prématurés, leur besoin en assistance ventilatoire invasive et la survenue de bronchodysplasie. Il bénéficie d'une demi-vie plus longue, d'une plage thérapeutique plus large, d'un rapport coût/efficacité favorable et d'une absence de nécessité de suivi des taux thérapeutiques comparé à d'autres méthylxanthines.

Cependant, la posologie optimale de caféine, son moment d'administration (précocement dans les 2 premiers jours de vie) et son bénéfice sur l'incidence des apnées après 34 semaines corrigées ou, à plus long terme, sur la morbidité respiratoire et le développement neurocognitif restent débattus. L'actualisation des données sur son métabolisme est un enjeu qui permettra de cibler la population de prématurés éligible à un traitement précoce et conclure définitivement sur ses bénéfices.



H. PATURAL

Services de Réanimation néonatale et pédiatrique, Hôpital Nord, CHU de SAINT-ÉTIENNE.

Les progrès permanents enregistrés dans tous les domaines de la médecine néonatale ont pour corollaire une augmentation au fil des années du nombre d'enfants survivant à une extrême prématurité. Cependant, la fragilité particulière de cette population est source de morbidités importantes qu'il faut sans cesse évaluer et prévenir [1, 2]. Parmi elles, les lésions pulmonaires et les complications respiratoires aiguës (apnées, maladie des membranes hyalines [MMH]) ou chroniques (bronchodysplasie pulmonaire [BDP]) préoccupent particulièrement les néonatalogistes [3, 4]. Actuellement l'approche visant à administrer précocement le surfactant exogène et privilégier une assistance respiratoire non invasive dès les premières minutes de vie est préconisée, mais elle peut se révéler insuffisante pour lutter contre un défaut d'ampliation alvéolaire et la survenue d'apnées centrales secondaires à l'immaturité du système nerveux autonome central [5-9].

Au sein de l'arsenal pharmacologique disponible en médecine néonatale, les méthylxanthines, utilisées depuis

les années 1970, sont prescrites en traitement préventif anti-apnéique et permettent de limiter le recours à une assistance ventilatoire invasive. Toutes les méthylxanthines ont sensiblement les mêmes propriétés pharmacologiques d'inhibition de la phosphodiesterase, enzyme responsable de la dégradation du second messager 3', 5' adénosine monophosphate cyclique (AMPc) en AMP et d'antagonisme compétitif au niveau de récepteurs à l'adénosine, avec des effets variables suivant la substance : inotropes positifs, diurétiques, vasodilatateurs et bronchodilatateurs, activateurs du centre respiratoire bulbaire, stimulants du système nerveux en favorisant l'éveil et en stimulant l'activité psychique.

Parmi les méthylxanthines, la caféine, dont l'effet stimulant a été initialement reconnu par les Éthiopiens, est le médicament de choix du fait d'une demi-vie plus longue, d'une plage thérapeutique plus large, d'un rapport coût/efficacité favorable et d'une absence de nécessité de suivi des taux thérapeutiques comparée à d'autres méthylxanthines, dont la théophylline [10].

Revue générale

Pharmacocinétique de la caféine

La plupart des études portant sur le métabolisme de la caféine chez les nouveau-nés prématurés sont anciennes et ont été menées entre les années 1970 et 1990 par Aranda *et al.* [11, 12]. Les auteurs ont montré une corrélation stricte entre la dose administrée et le taux plasmatique ou celui au niveau du liquide céphalo-rachidien [13]. La voie d'administration de la caféine n'affecte pas sa pharmacocinétique, sa biodisponibilité étant presque complète après administration orale ou intraveineuse. Le citrate de caféine oral est rapidement et complètement absorbé par le tractus gastro-intestinal et la concentration plasmatique maximale est souvent atteinte en moins d'1 heure [14].

Le métabolisme (N-déméthylation et hydroxylation) de la caféine est principalement hépatique, par la CYP1A2. Chez les nouveau-nés prématurés, 86 % du citrate de caféine est excrété inchangé dans l'urine [15]. La demi-vie plasmatique de la caféine est principalement affectée par la maturation des enzymes hépatiques dépendante de l'âge postnatal, plus que du poids de naissance ou de l'âge gestationnel [16, 17]. Ainsi, du fait de l'immaturité des fonctions enzymatiques hépatiques et de l'excrétion urinaire du médicament non métabolisé chez le prématuré, la demi-vie sérique de la caféine peut varier de 40 à 230 h les premiers jours de vie (17 fois plus que chez l'adulte) pour diminuer avec l'âge postnatal (entre 2 et 4 h à 6-8 mois de vie).

Posologie de la caféine

À ce jour, l'étude CAP (*Caffeine for Apnea of Prematurity*) est l'essai le plus cité dans les protocoles thérapeutiques utilisant la caféine [18]. Dans cet essai contrôlé randomisé, 2 006 nourrissons (poids à la naissance de 500-1 250 g) ont été inclus et assignés au hasard pour recevoir soit de la caféine (20 mg/kg de

citrate de caféine, soit 10 mg/kg/jour de caféine base) en dose de charge par voie intraveineuse suivie d'une dose d'entretien de 5 mg/kg/j de citrate de caféine (soit 2,5 mg/kg/jour de caféine base), soit un placebo. Le groupe caféine avait une moindre probabilité de décès ou de complications cliniques (40,2 contre 46,2 % ; $p = 0,008$), une incidence réduite de paralysie cérébrale (4,4 contre 7,3 % ; $p = 0,009$), et une amélioration significative de la fonction motrice globale et cognitive à 5 ans et 11 ans, sans différence sur le taux de décès ou d'incapacité (21,1 contre 24,8 % ; $p = 0,09$).

Cependant, si le traitement par caféine (aux doses utilisées dans l'essai CAP) largement utilisé en pratique néonatale semble être sans danger jusqu'à l'âge du collège et sans effet indésirable sur la fonction motrice générale, l'intelligence, l'attention et le comportement, il faut reconnaître un manque de connaissances sur le timing idéal d'administration et la posologie optimale de la caféine chez les prématurés, notamment ceux les plus immatures, et garder à l'esprit que des problèmes de sécurité potentiels peuvent survenir en cas de surdosage en caféine [19, 20].

La revue Cochrane de 2010 évaluant, à partir de 3 essais, les effets de la caféine sur l'incidence des apnées a montré une réduction significative des épisodes d'apnées centrales, du nombre d'échec du traitement (RR : 0,46 ; IC 95 % : 0,27-0,78), de recours à la ventilation mécanique ou de décès pendant la période d'étude [10]. Une autre revue Cochrane publiée également en 2010 a considéré 6 autres essais sur les méthylxanthines en traitement prophylactique (dont 2 avec caféine vs placebo) sur le risque d'échec d'extubation dans la semaine suivant le début du traitement et sur l'utilisation d'une pression positive continue des voies respiratoires (CPAP) [21]. Dans cette méta-analyse, le traitement par méthylxanthine entraîne une réduction de 27 % de l'incidence des échecs d'extubation.

En 2015, une étude pilote randomisée contrôlée par placebo sur 21 nourrissons (< 29 semaines d'aménorrhée [SA]) a évalué l'utilisation prophylactique ultra-précoce de caféine (< 2 h d'âge) *versus* une initiation plus tardive de caféine (à 12 h de vie) et a rapporté, dans le groupe ultra-précoce, un bénéfice en termes d'équilibre de pression artérielle, de débit sanguin systémique (débit de la veine cave supérieure et débit ventriculaire droit) et de réduction des intubations (27 contre 70 % ; $p = 0,08$), mais sans modification du nombre de jours de ventilation mécanique [22]. Plus récemment, dans une étude de cohorte prospective sur 986 nourrissons (≤ 32 SA) présentant une MMH, le traitement précoce par caféine (< 24 h après la naissance) par rapport au traitement différé (≥ 2 jours) était associé à une diminution du recours à la ventilation invasive, à une diminution de la durée totale de ventilation et à une diminution du risque d'hémorragie intraventriculaire et de persistance du canal artériel [23].

Le moment d'administration de la caféine a été évalué dans 3 autres méta-analyses. La première, menée par Park *et al.* en 2015, concernait des nourrissons de très petit poids de naissance (< 1 500 g) traités soit précocement (0 à 2 jours de vie), soit tardivement (≥ 3 jours de vie) [24]. Dans cette revue, l'utilisation précoce de caféine était associée à une diminution de l'incidence des décès, sans modification de la durée de ventilation mécanique. La deuxième méta-analyse de Kua et Lee en 2017, sur la base de 14 études, était en faveur d'une moindre prévalence de bronchodysplasie, de ligature chirurgicale du canal artériel et de VIH en cas de traitement précoce (< 3 jours de vie) [25].

Concernant la posologie, 3 méta-analyses ont ciblé les données d'efficacité et d'innocuité de schémas posologiques plus élevés de caféine chez les prématurés. La revue de Vliegthart *et al.*, à partir de 6 essais randomisés incluant 620 patients < 32 SA, a montré un potentiel bénéfice d'un schéma posologique

plus élevé de caféine sur la mortalité et la morbidité respiratoire à 36 semaines corrigées (SC) si le traitement était administré plus de 14 jours [26]. Une deuxième méta-analyse publiée par Brattström *et al.* à partir de 6 essais randomisés (816 nourrissons < 32 SA) a montré que l'utilisation de doses de charge élevées (20 à 80 mg/kg) de caféine n'avait aucun impact sur la mortalité par rapport à des doses plus faibles (3 à 20 mg/kg) [27]. Une autre étude rétrospective récente sur 218 prématurés < 28 SA n'a pas montré de différence sur l'incidence des morbidités néonatales entre les groupes "dose de charge de 80 mg/kg" et "dose de charge de 20 mg/kg" dans les 36 premières heures de vie (2,5 contre 1,7 %) [28].

Enfin en 2018, la méta-analyse de 13 essais randomisés évaluant l'efficacité et la sécurité de différentes doses d'entretien de citrate de caféine est en faveur de doses d'entretien plus élevées de 10 à 20 mg/kg/j pour améliorer le taux d'extubation réussie dans les 72 h après le traitement, et diminuer la fréquence et la durée des apnées et la survenue de BDP à 36 SC [29].

Force est de constater qu'il manque quand même des données d'innocuité à long terme sur des échantillons de plus grande taille pour valider des schémas thérapeutiques de caféine différents de ceux utilisés dans l'essai CAP en néonatalogie.

Bénéfices cliniques de la caféine

En 2021, la caféine reste l'un des cinq traitements les plus prescrits en néonatalogie [30]. La caféine est une xanthine triméthylée, inhibiteur non spécifique de la phosphodiesterase, enzyme responsable de l'inactivation de l'AMPC. L'accroissement du taux d'AMPC intracellulaire joue le rôle de médiateur responsable des principales actions pharmacologiques de la caféine. La

caféine a des effets physiologiques et cliniques sur différents organes cibles.

>>> Sur le cerveau :

- augmentation du flux neuronal respiratoire par inversion du contrôle adénosinergique inhibiteur sur les centres inspiratoires du tronc cérébral [31];
- amélioration de la réponse à l'hypercapnie et à l'hypoxie par action sur le récepteur A1 et les chémorécepteurs périphériques [31-33];
- effet anti-inflammatoire neuroprotecteur en cas d'hypoxie et de lésion de la substance blanche périventriculaire;
- maturation de la myélinisation et amélioration des processus d'arborisation oligodendrogliale en cas d'hypoxie [34];
- effet anti-apoptotique par blocage du TNF α [35].

En pratique clinique, l'activité corticale cérébrale dans les 2 h suivant l'administration de caféine est accrue et observée sous forme d'augmentation d'amplitude et de périodes de continuité sur les enregistrements électroencéphalographiques. À 36 semaines d'âge postmenstruel, les nourrissons traités par caféine ont un score d'électroencéphalographie d'amplitude plus élevée qu'un groupe témoin ($p < 0,001$), sans augmentation de l'activité épileptique [36].

POINTS FORTS

- La caféine réduit la fréquence des apnées centrales des prématurés, les besoins en assistance ventilatoire invasive et la survenue de bronchodysplasie.
- La posologie habituelle de citrate de caféine est de 20 mg/kg (soit 10 mg/kg/jour de caféine base) en dose de charge par voie intraveineuse, suivie d'une dose d'entretien de 5 mg/kg/j de citrate de caféine (soit 2,5 mg/kg/jour de caféine base).
- La caféine bénéficie d'une demi-vie longue, d'un rapport coût/efficacité favorable et d'une absence de nécessité de suivi des taux thérapeutiques.
- Cependant, la posologie optimale et le moment d'administration restent débattus.

À long terme, la caféine améliore l'activité corticale cérébrale et le développement cognitif à 2 ans [36, 37], réduit l'incidence des décès en période néonatale ou de la paralysie cérébrale. En revanche si la fonction motrice, la coordination motrice fine, l'intégration visuomotrice et visuospatiale semblent améliorées à 5 et 11 ans [38, 39], le bénéfice en termes d'apprentissages et de troubles du comportement n'est pas retenu par rapport au placebo.

>>> Sur le poumon :

- amélioration de la contractilité diaphragmatique 30 min après la dose de charge chez l'enfant prématuré [40];
- inhibition de l'inflammation pulmonaire induite par l'hyperoxie en diminuant l'expression des cytokines pro-inflammatoires [19, 41];
- induction d'une transcription AMPc dépendante de la protéine B du surfactant;
- facilitation de l'élimination de l'excès de liquide alvéolaire par son effet diurétique.

Sur le plan clinique, la caféine améliore les volumes courants et la ventilation minute [7], réduit l'incidence des apnées centrales [10] et les échecs d'extubation. À plus long terme, la caféine diminue la durée d'assistance

Revue générale

ventilatoire et l'incidence de la bronchodysplasie pulmonaire à 36 semaines corrigées [18, 20, 42] et améliore la fonction pulmonaire à 11 ans [43].

>>> Sur le cœur : augmentation de la contractilité ventriculaire gauche et de l'inotropisme cardiaque, et réduction des besoins en amines vasopressives. La caféine permet aussi de restreindre les indications de fermeture chirurgicale des canaux artériels [10].

Surveillance thérapeutique de la caféine

Le taux thérapeutique normal de caféine se situe entre 5 et 25 mg/L et des seuils > 40-50 mg/L sont considérés comme toxiques. Les niveaux de caféine peuvent être mesurés dans le plasma, la salive ou l'urine par une technique de dosage immunoenzymatique.

Les concentrations de caféine dans la salive semblent fortement corrélées à celles du sérum et ces techniques de dosage moins invasives sont encourageantes. Cependant, il manque des études pharmacocinétiques prospectives utilisant ces dernières méthodes pour en faire un modèle d'ajustement de la dose de caféine en pratique clinique en fonction de la fréquence des apnées et des besoins en assistance respiratoire. D'autres études concernant la survenue d'événements indésirables à court ou long terme (tachycardie, hypoglycémie, convulsions, perte de poids, neuro-développement à 2 et 5 ans) doivent également être menées afin d'identifier le dosage approprié de ce médicament.

Conclusion

En 2021, la caféine reste le médicament de choix chez les nourrissons prématurés pour réduire la fréquence des apnées centrales, le besoin d'assistance ventilatoire invasive, les échecs d'extubation, la survenue de bronchodysplasie

et le recours à la ligature chirurgicale du canal artériel. Cependant, la posologie optimale du citrate de caféine, son moment d'administration (précoce dans les 2 premiers jours de vie) et le bénéfice clinique sur l'incidence des apnées à 34 semaines corrigées ou, à plus long terme, sur la morbidité respiratoire et le développement neurocognitif restent débattus.

La majorité des données sur l'innocuité et les résultats à long terme proviennent d'un seul essai randomisé contrôlé par placebo. L'actualisation des données sur le métabolisme de la caféine est un enjeu qui permettra de cibler la population éligible à un traitement précoce et conclure définitivement sur ses bénéfices à long terme.

BIBLIOGRAPHIE

- European Respiratory Society. Prevention. In: European Respiratory Roadmap for Health Policy Makers 2011. ers.app.box.com/s/g3ipp167f5bmhb5pom5745387xv0jc5t
- World Health Organization (WHO). WHO recommendations on interventions to improve preterm birth outcomes. Geneva, WHO, 2015.
- SCHMALISCH G, WILITZKI S, ROEHR CC *et al.* Differential effects of immaturity and neonatal lung disease on the lung function of very low birth weight infants at 48–52 postconceptional weeks. *Pediatr Pulmonol*, 2013;48:1214-1223.
- MOSCHINO L, STOCCHERO M, FILIPPONE M *et al.* Longitudinal assessment of lung function in survivors of bronchopulmonary dysplasia from birth to adulthood. The Padova BPD Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018;198:134-137.
- ROEHR CC, BOHLIN K. Neonatal resuscitation and respiratory support in prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Breathe*, 2011;8:14-23.
- TREVISANUTO D, SATARIANO I, DOGLIONI N *et al.* Changes over time in delivery room management of extremely low birth weight infants in Italy. *Resuscitation*, 2014;85:1072-1076.
- DEKKER J, HOOPER SB, VAN VONDEREN JJ *et al.* Caffeine to improve breathing effort of preterm infants at birth: a randomized controlled trial. *Pediatr Res*, 2017;82:290-296.
- EICHENWALD EC, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of prematurity. *Pediatrics*, 2016;137:e20153757.
- REGENBOGEN E, ZHANG S, YANG J *et al.* Epidemiological trends among preterm infants with apnea. A twelve-year database review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2018;107:86-92.
- HENDERSON-SMART DJ, DE PAOLI AG. Methylxanthine treatment for apnoea in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010;12:CD000140.
- ARANDA JV, BEHARRY K, VALENCIA GB *et al.* Caffeine impact on neonatal morbidities. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2010;23:20-23.
- ARANDA JV, COOK CE, GORMAN W *et al.* Pharmacokinetic profile of caffeine in the premature newborn infant with apnea. *J Pediatr*, 1979;94:663-668.
- TURMEN T, LOURIDAS TA, ARANDA JV. Relationship of plasma and CSF concentrations of caffeine in neonates with apnea. *J Pediatr*, 1979;95:644-646.
- ABDEL-HADY H, NASEF N, SHABAAN AE *et al.* Caffeine therapy in preterm infants. *World J Clin Pediatr*, 2015;4:81-93.
- YOUNG TE, MANGUM B. *Neofax: a manual of drugs used in neonatal care*. Respiratory Drugs. 23rd edn. Montvale, NJ, USA, Thomson Reuters, 2010: 272-273.
- AL-ALAIYAN S, AL-RAWITHI S, RAINES D *et al.* Caffeine metabolism in premature infants. *J Clin Pharmacol*, 2001;41:620-627.
- SHRESTHA B, JAWA G. Caffeine citrate – is it a silver bullet in neonatology? *Pediatr Neonatol*, 2017;58:391-397.
- SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P *et al.* Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 2007;357:1893-1902.
- ABU-SHAWWEESH JM, MARTIN RJ. Caffeine use in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med*, 2017;22:342-347.
- DOBSON NR, PATEL RM, SMITH PB *et al.* Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr*, 2014;164:992-998.
- HENDERSON-SMART DJ, DAVIS PG. Prophylactic methylxanthines for endotracheal extubation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010;12:CD000139.

22. KATHERIA AC, SAUBERAN JB, AKOTIA D *et al.* A pilot randomized controlled trial of early *versus* routine caffeine in extremely premature infants. *Am J Perinatol*, 2015;32:879-886.
23. BORSZEWSKA-KORNACKA MK, HOŻEJOWSKI R, RUTKOWSKA M *et al.* Shifting the boundaries for early caffeine initiation in neonatal practice: results of a prospective, multicentre study on very preterm infants with respiratory distress syndrome. *PLoS One*, 2017;12:e0189152.
24. PARK HW, LIM G, CHUNG SH *et al.* Early caffeine use in very low birth weight infants and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci*, 2015;30:1828-1835.
25. KUA KP, LEE SW. Systematic review and meta-analysis of clinical outcomes of early caffeine therapy in preterm neonates. *Br J Clin Pharmacol*, 2017;83:180-191.
26. Vliegenthart R, Miedema M, Hutten GJ *et al.* High *versus* standard dose caffeine for apnoea: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2018;103:F523-F529.
27. BRATTSTRÖM P, RUSSO C, LEY D *et al.* High- *versus* low-dose caffeine in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*, 2019;108: 401-410.
28. FIRMAN B, MOLNAR A, GRAY PH. Early high-dose caffeine citrate for extremely preterm infants: neonatal and neurodevelopmental outcomes. *J Paediatr Child Health*, 2019;55:1451-1457.
29. CHEN J, JIN L, CHEN X. Efficacy and safety of different maintenance doses of caffeine citrate for treatment of apnea in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *Biomed Res Int*, 2018;2018:9061234.
30. HSIEH EM, HORNIK CP, CLARK RH *et al.* Medication use in the neonatal intensive care unit. *Am J Perinatol*, 2014;31: 811-821.
31. ATIK A, HARDING R, DE MATTEO R *et al.* Caffeine for apnea of prematurity: effects on the developing brain. *Neurotoxicology*, 2017;58:94-102.
32. PARIKKA V, BECK J, ZHAI Q *et al.* The effect of caffeine citrate on neural breathing pattern in preterm infants. *Early Hum Dev*, 2015;91:565-568.
33. RIEG T, STEIGELE H, SCHNERMANN J *et al.* Requirement of intact adenosine A1 receptors for the diuretic and natriuretic action of the methylxanthines theophylline and caffeine. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005;313:403-409.
34. BACK SA, CRAIG A, LUO NL *et al.* Protective effects of caffeine on chronic hypoxia-induced perinatal white matter injury. *Ann Neurol*, 2006;60:696-705.
35. KILICDAG H, DAGLIOGLU YK, ERDOGAN S *et al.* Effects of caffeine on neuronal apoptosis in neonatal hypoxic ischemic brain injury. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2014;27:1470-1475.
36. HASSANEIN SM, GAD GI, ISMAIL RI *et al.* Effect of caffeine on preterm infants' cerebral cortical activity: an observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015;28:2090-2095.
37. SUPCUN S, KUTZ P, PIELEMEIER W *et al.* Caffeine increases cerebral cortical activity in preterm infants. *J Pediatr*, 2010;156:490-491.
38. SCHMIDT B, ANDERSON PJ, DOYLE LW *et al.* Survival without disability to age 5 years after neonatal caffeine therapy for apnea of prematurity. *JAMA*, 2012;307:275-282.
39. SCHMIDT B, ROBERTS RS, ANDERSON PJ *et al.* Academic performance, motor function, and behavior 11 years after neonatal caffeine citrate therapy for apnea of prematurity: an 11-year follow-up of the CAP randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2017;171:564-572.
40. PARIKKA V, BECK J, ZHAI Q *et al.* The effect of caffeine citrate on neural breathing pattern in preterm infants. *Early Hum Dev*, 2015;91:565-568.
41. KREUTZER K, BASSLER D. Caffeine for apnea of prematurity: a neonatal success story. *Neonatology*, 2014;105:332-336.
42. SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P *et al.* Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 2006;354:2112-2121.
43. DOYLE LW, RANGANATHAN S, CHEONG JLY. Neonatal caffeine treatment and respiratory function at 11 years in children under 1,251 g at birth. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017;196:1318-1324.

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