

# STRATÉGIES PRÉVENTIVES DE LA DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE

*Commentaires sur l'étude multicentrique  
française PREMILOC*

---

Actualités périnatales - 10 juin 2016

Aline RIDEAU BATISTA NOVAIS  
Olivier BAUD,  
*Réanimation et pédiatrie néonatales  
Hôpital Robert Debré – Paris 19e*

# EPIDÉMIOLOGIE

- EPIPAGE 2 : morbidité néonatale sévère

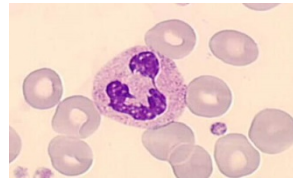
AG	HIV III-IV	LMPV kystique	ECUN stade 2-3	ROP stade $\geq 3$	DBP sévère
	%	%	%	%	%
< 27 SA	14	2	5	6	22
27-31 SA	4	2	3	0.3	4
32-34 SA	0.6	0.8	0.9	0	0.2

- Dyplasie bronchopulmonaire sévère = Oxygénothérapie  $\geq$  28 jours + FiO<sub>2</sub>  $\geq$  30% ou support ventilatoire (VNI ou VI) à 36 SAC

# Support physiopathologique



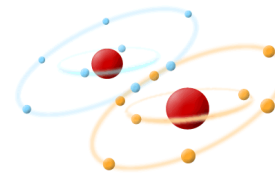
Infection  
anté-natale



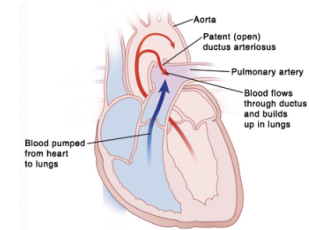
Infection  
Postnatale



Ventilation  
mécanique



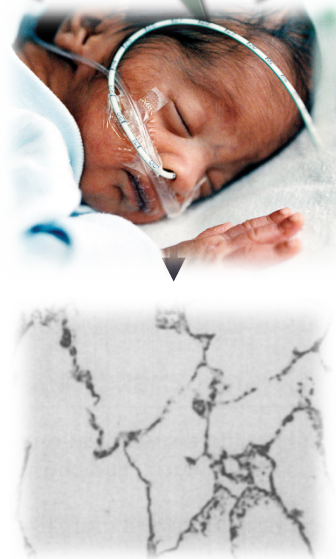
Oxygène



Autres (CAP...)

Poumons immatures  
Susceptibilité génétique

↓ microvascularisation  
↓ alvéolarisation  
Remodelage de la MEC



**DBP**

*Speer 2006; Kinsella 2006; Jobe 2001*

# Quelles stratégies préventives?

## 1. Non médicamenteuses

- limiter baro- et volo-traumatismes

## 2. Médicamenteuses :

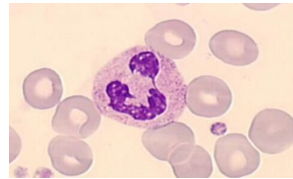
- Surfactant curatif précoce
- Vitamine A : Rôle dans la maturation et la différenciation pulmonaire
  - ↓ O<sub>2</sub> à 36 SAC (*Darlow et Graham 2011, Cochrane*)
    - 15 000 UI /IM /semaine (en 1 ou 3 injections) pendant 4 semaines
    - RR 0.87, 95% IC (0.77 - 0.98); NNT 13
    - → peu utilisé
  - Essai en cours : Vitamine A pos 5000 UI/kg/j vs placebo (NeoVitaA – Allemagne)
- Caféine (CAP trial) : DBP (O<sub>2</sub> à 36 SAC) : 36 % vs 48% dans le groupe placebo,  $p < 0.001$  (*Schmidt NEJM 2007*)

Corticothérapie post-natale

# Support physiopathologique



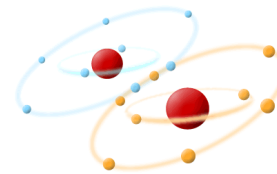
Infection  
anté-natale



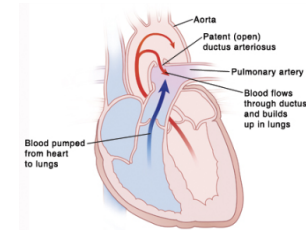
Infection  
Postnatale



Ventilation  
mécanique



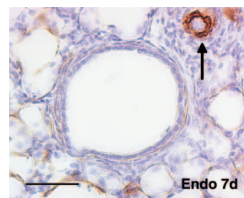
Oxygène



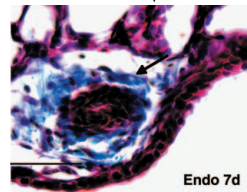
Autres (CAP...)

**inflammation**

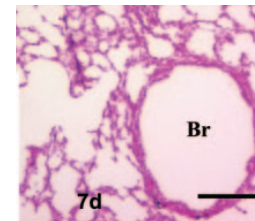
**Cibles  
thérapeutiques**



Remodelage  
vasculaire



Remodelage de  
la MEC



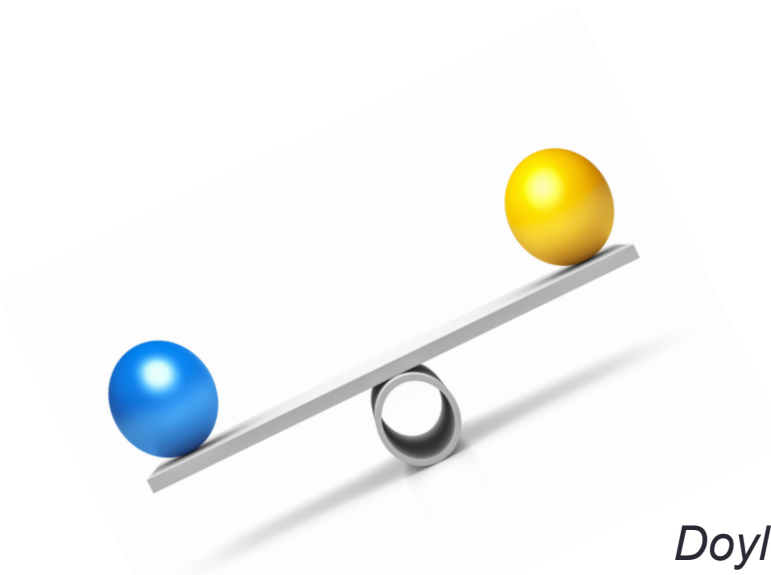
↓ alvéolarisation

# Le dilemme de la corticothérapie systémique post-natale

## ***Bénéfices***

↓ incidence de la DBP

↓ durée de VM



## ***Risques***

HTA

Hyperglycémie

↓ vitesse de croissance  
*(pendant le ttt)*

Hémorragie gastro-  
intestinale

Perforation digestive

**Paralysie cérébrale**

*Doyle, Ehrenkranz, Halliday, Cochrane 2014*

# Le dilemme de la corticothérapie systémique post-natale

- Quelle voie d'administration?
- Quel corticoïde?
- Quelle dose?

# Quelle voie d'administration?

## *Inhalée vs systémique*

- Corticothérapie inhalée : beaucoup moins d'études, variabilité des molécules, doses, modalités d'administration
  - Cochrane 2012 (Onland, Offringa et van Kaam) : pas d'efficacité (<J7 ou >J7)
  - NEUROSIS (Bassler et al NEJM 2015) : budésonide inhalé vs placebo jusqu'à arrêt de l'oxygénothérapie et de soutien ventilatoire, ou à 32 SAC (N = 863, 23<sup>0</sup> SA – 27<sup>+6</sup> SA)

	Budésonide (n=437)	Placébo (n=419)	RR	IC 95%	p
Décès ou DBP	40%	46.3%	0.86	0.75-1.00	0.05
DBP	27.8%	38.0%	0.74	0.60-0.91	0.004
Décès	16.9%	13.6%	1.24	0.91-1.69	0.17



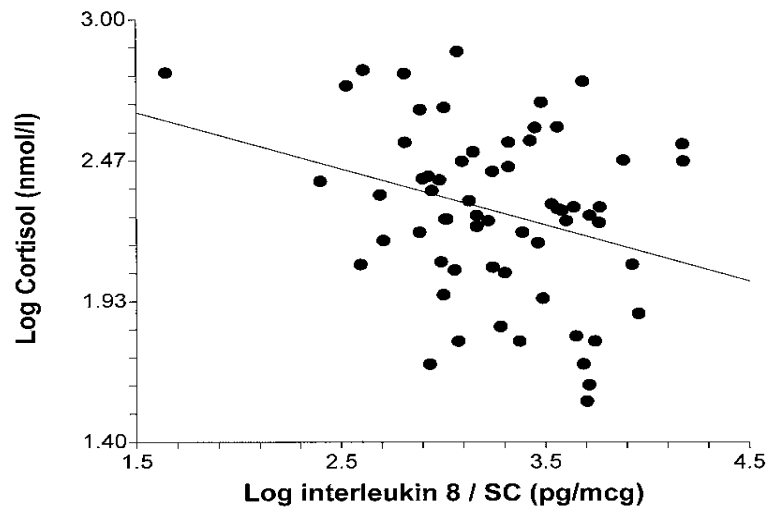
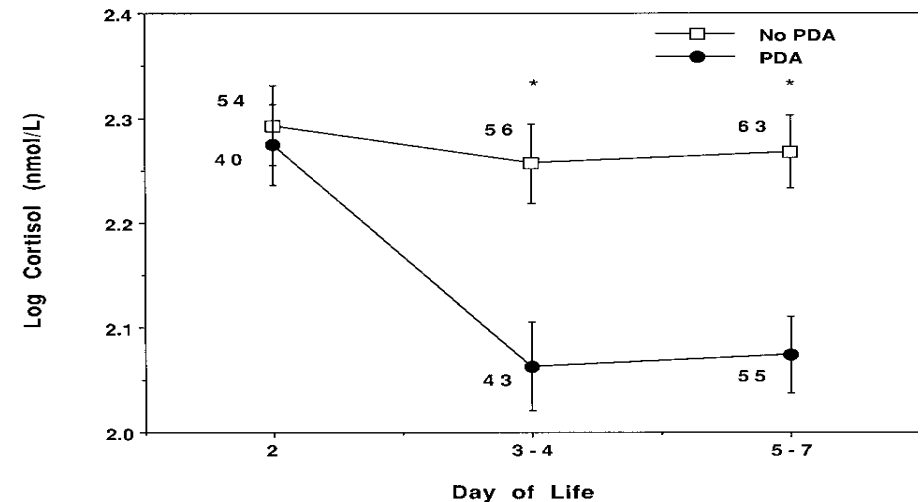
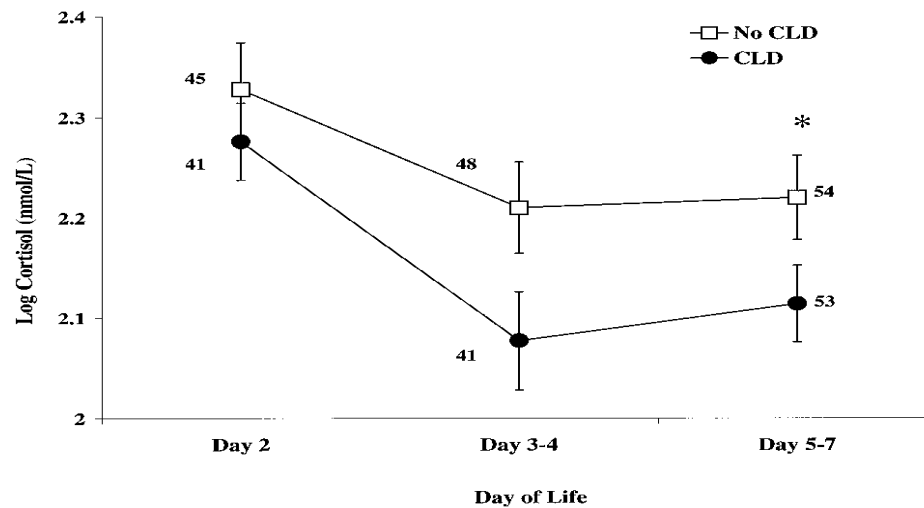
# Si systémique, quel corticoïde?

- Dexaméthasone 🙄 : altère la croissance corticale (*Murphy, Pediatrics 2001*), ↑ paralysie cérébrale (*Doyle, Ehrenkranz, Halliday, Cochrane 2014*)
- Betaméthasone 🙄
  - Impact délétère sur l'hémodynamique cérébrale (*Cambonie et al, J Pediatr 2008*)
- Hydrocortisone 😊?
  - Pas d'impact significatif sur le débit sanguin cérébral (*Cambonie et al, J Pediatr 2008*)
  - Pas d'impact significatif à 8 ans en IRM fonctionnelle et sur la WISC (*Lodygenski, Pediatrics 2005*)

# Quelle dose?

- Quel support physiologique pour le choix de la dose?

# Concentrations sériques en cortisol et DBP



Une insuffisance surrénalienne  
« relative » favoriserait-elle la  
survenue d'une DBP?

# Impact d'une prophylaxie de l'insuffisance surrénalienne chez le prématurissime ?

- Lien entre insuffisance surrénale précoce et DBP
- Faible concentration en cortisol en cas de CAP
- Corrélation inverse entre cortisol et inflammation pulmonaire
- Lien entre cortisol et nutrition entérale

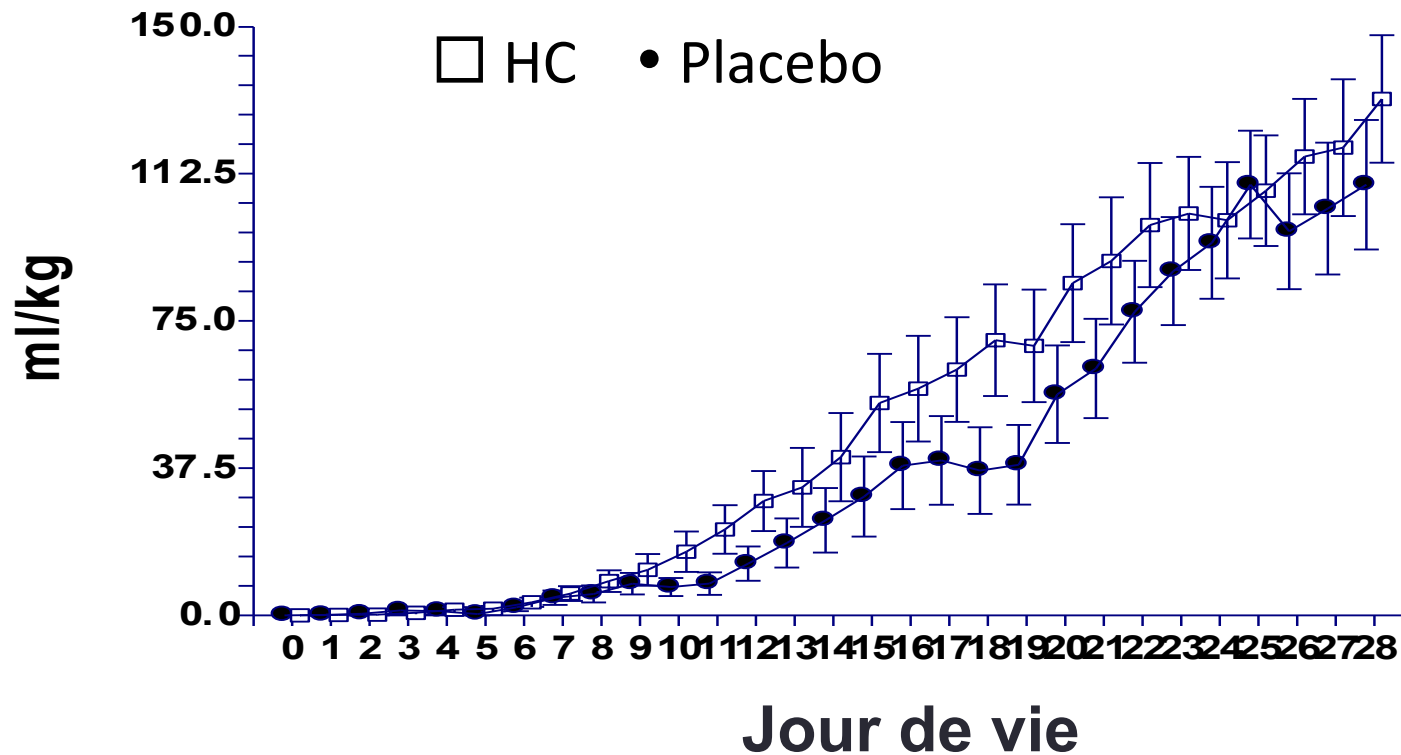
# Hydrocortisone et alimentation entérale

Etude pilote : Watterberg, Pediatrics 1999

Hydrocortisone, 1 mg/kg/j 9 jours puis 0.5 mg/kg/j 3 jours

N=40, PN<1000g

## Apports entéraux pendant le traitement




Watterberg et al., Pediatrics 1999

## Impact d'une prophylaxie de l'insuffisance surrénalienne chez le prématurissime ?

- Lien entre insuffisance surrénale précoce et DBP
- Faible concentration en cortisol en cas de **CAP**
- Corrélation inverse entre cortisol et **inflammation pulmonaire**
- Lien entre cortisol et **nutrition** entérale

**FDR de  
DBP**



Intérêt de très faibles doses d'hydrocortisones dans les premiers jours de vie, comparables à la production endogène de cortisol  $\approx 7.5 \text{ mg/m}^2/\text{j}$  ( $0.75 \text{ mg/kg/j}$ )

Rq:  $0.5 \text{ mg/kg/d}$  of DXM  $\approx 15 - 30 \times$  production endogène de cortisol

# Etude PROPHET

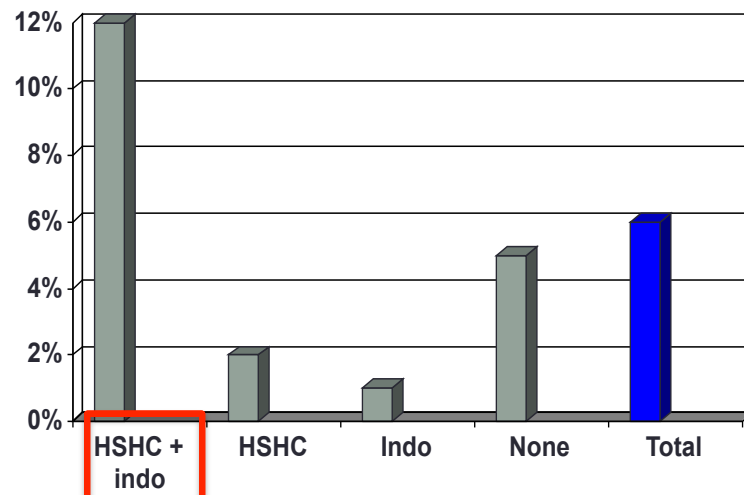
1<sup>e</sup> étude randomisée contrôlée utilisant l'hydrocortisone chez les prématurissimes

	HS HC (n=180)	Placebo (n=180)
PN (g)	731 +/- 126	734 +/- 126
AG (SA)	25.2 +/- 1.5	25.3 +/- 1.7
% corticothérapie anténatale	77	81
% outborn	16	8*
% survie sans DBP	35	34

Arrêt prématuré à n=360

# Etude PROPHET

	HSHC (n=180)	Placebo (n=180)
% LMPV	7	8
% HIV III-IV	19	16
% ROP III-IV	27	31
% perforation GI spontanée	9*	2



\*  $p=0.01$

➔ Arrêt de l'étude à n=360

Watterberg et al., Pediatrics 2004



# Etude PROPHET

## Dans le sous groupe chorioamniotite

	HSHC	Placebo
% Survie sans DBP	38	24*

## Autres études utilisant l'HSHC « à dose surrénalienne » en prévention de la DBP

- **Peltoniemi et al. (J Pediatr 2005)**
  - AG  $\leq$  30 SA, PN 500-1250g
  - Début HSHC < H36 et pendant 10 jours, de 2.0 to 0.75 mg/kg/j.
  - DBP (28% vs 42%, HSHC vs placebo, P = 0.28), et CAP (36% vs 73%, HSHC vs placebo, p = 0.01)
  - Arrêt à n=51 en raison d'une incidence accrue de perforation GI (4 vs 0)
- **Bonsante et al. (Neonatology 2007)**
  - PN 500-1250g, en ventilation invasive (n=50)
  - HSHC 0.5 mg/kg/12 h for 9 days, then 0.5 mg/kg/24 h for 3 days
  - Survie sans O<sub>2</sub> : 64% vs. 32%, HSHC vs placebo, p<0.05
  - Mortalité : 16% vs 40%, HSHC vs placebo, p=0.05

# Synthèse

- DBP reste une problématique chez le prématurissime :
- Incidence : 22% chez le < 27SA (EPIPAGE 2)
- Utilisation fréquente, « off-label », de différents corticoïdes, potentiellement délétères
- Intérêt de l'HSHC « à dose surrénalienne »
  - Dans la prévention de la DBP?
  - Sur la fermeture du CA?
  - Sur la mortalité?
  - Risque accru de perforation digestive?
    - Rôle de la co-administration d'AINS? *Indométhacine*

# PREMILOC

---

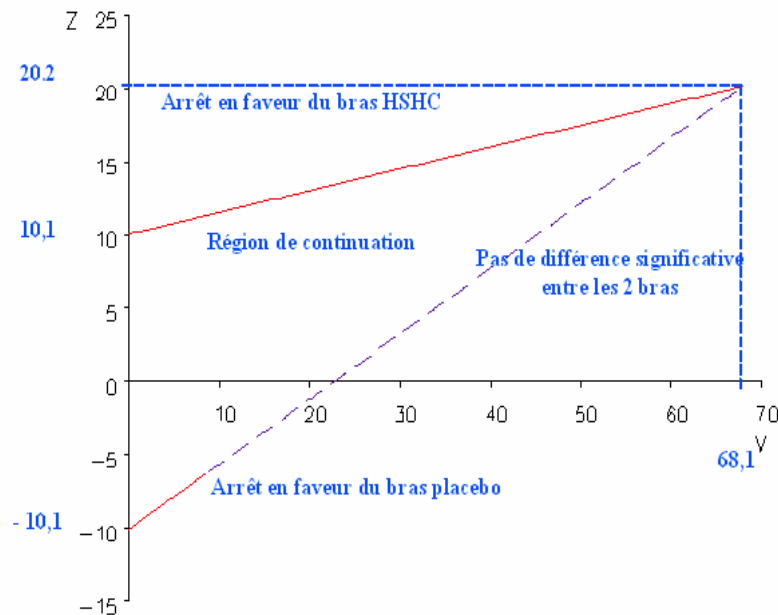
*Baud et al, Lancet 2016*

# Hypothèses & Méthodes

Essai randomisé, double-aveugle, contre placebo,  
multicentrique

Stratification selon l'AG

(strate 1 = 24-25 SA; strate 2 = 26-27 SA)

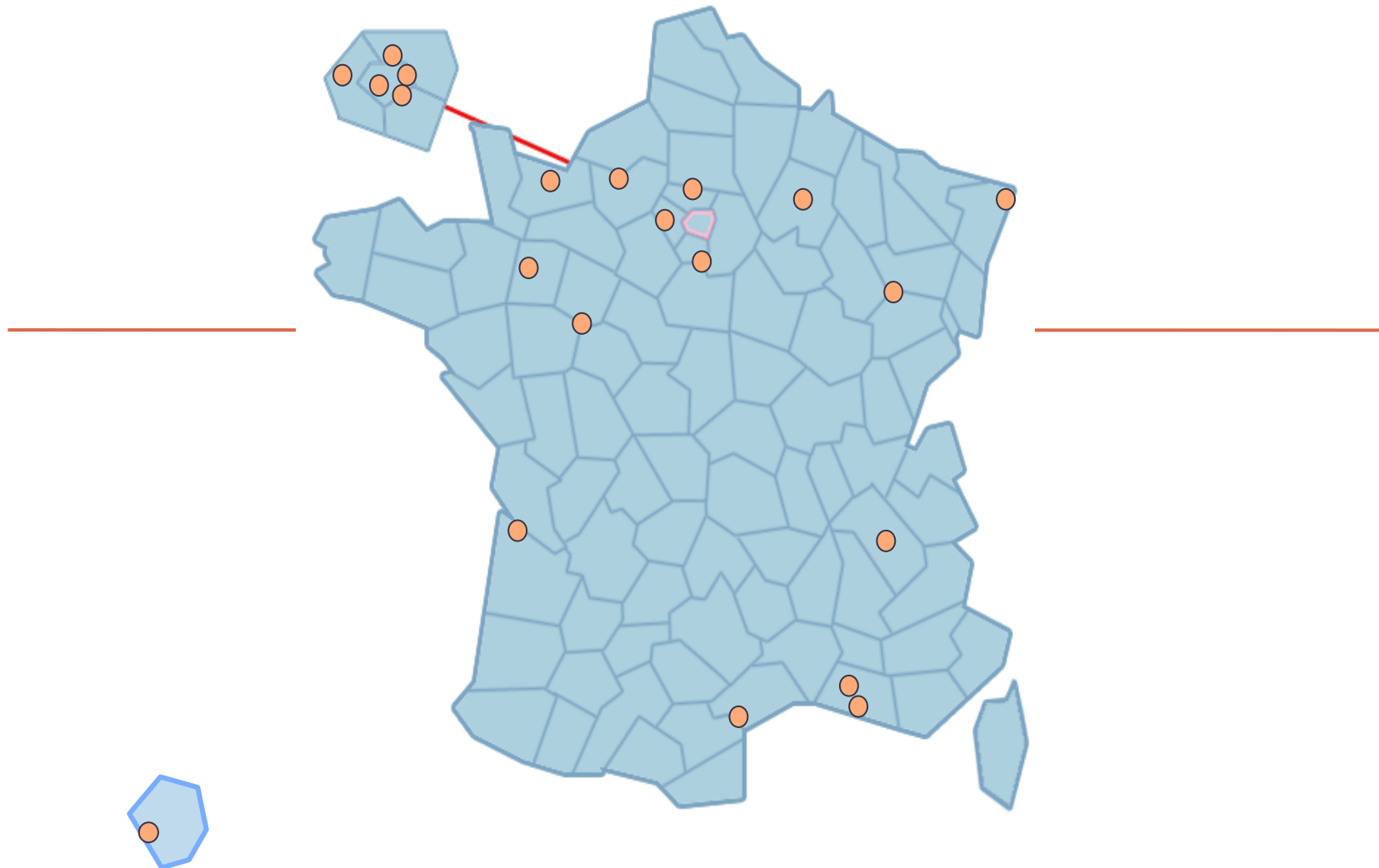


Mortalité néonatale : 25% → 20%

DBP à 36SAC: 25% → 18% (Walsh)

Design séquentiel avec test triangulaire  
estimation du NSN = 786

↓  
(N=521)



# Critères d'inclusion/exclusion

## ☐ Inclusion

- ☐ AG entre 24+0 et 27+6 SA
- ☐ Consentement parental signé

## ☐ Exclusion

- ☐ Malformation congénitale majeure et anomalie chromosomique
- ☐ Outborn
- ☐ RPM < 22SA
- ☐ Nb de foetus > 3
- ☐ RCIU < 3<sup>e</sup> Pe selon les courbes françaises customisées
- ☐ Anti-inflammatoire < H24

# Traitement et design

Design de l'étude pour une sécurité optimale :

- Doses d'hydrocortisone les plus basses
- FDR d'EI à court terme éliminés (RCIU, AINS<H24)
- Analyses intermédiaires pour un meilleur monitoring

0.5 mg/kg/12h iv pendant 7 j

0.5 mg/kg/24h iv pendant 3 j

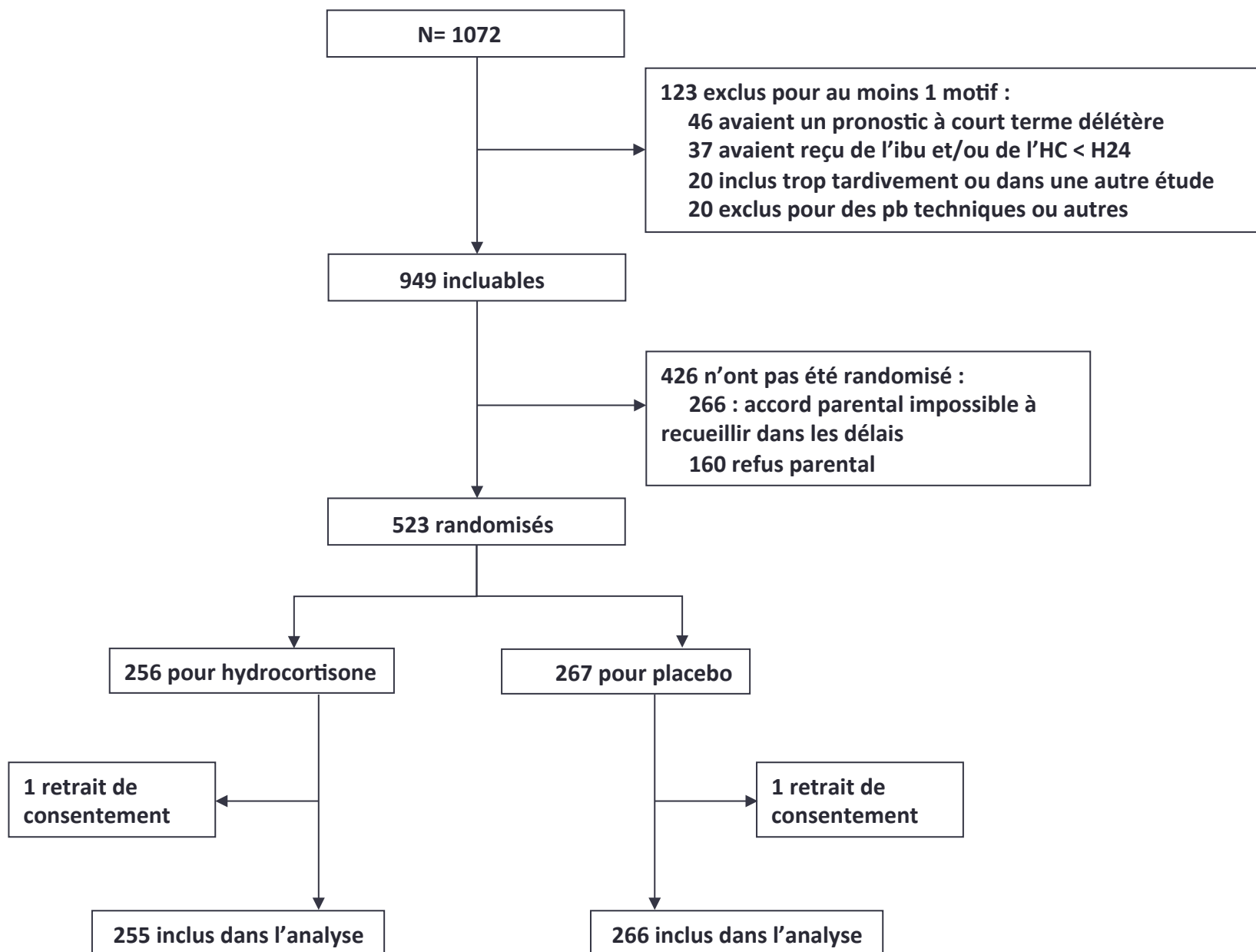
Total: 17 injections pour une dose cumulative de 8.5mg/kg

Début du traitement <H24

Objectif principal  
= survie sans DBP







# Caractéristiques anténatales

	<b>HSHC (n=255)</b>	<b>Placebo (n=266)</b>
<b>Age de la mère (ans, moy [Q1-Q3])</b>	29.9 (26.5-34.5)	29.6 (26.5-34.7)
<b>Ethnie caucasienne</b>	113 (48%)	119 (47%)
<b>Grossesse multiple</b>	82 (32%)	90 (34%)
<b>Tocolyse</b>	159 (63%)	182 (69%)
<b>Antibiothérapie anténatale</b>	173 (68%)	185 (70%)
<b>Corticothérapie anténatale / Cure complète</b>	238 (93%) / 192 (81%)	246 (93%) / 197 (80%)
<b>Chorioamnionite clinique</b>	114 (50%)	127 (54%)
<b>Rupture des membranes &gt; 24h</b>	76 (30%)	83 (31%)
<b>Hypertension gravidique</b>	34 (13%)	23 (9%)

# Caractéristiques périnatales

	<b>HSHC (n=255)</b>	<b>Placebo (n=266)</b>
<b>Voie basse</b>	131 (52%)	143 (55%)
<b>Césarienne</b>	121 (48%)	119 (45%)
<b>Césarienne élektive</b>	79 (31%)	70 (27%)
<b>APGAR à 5 min [moy (Q1-Q3)]</b>	8 (6-10)	8 (7-10)
<b>PN [g, moy( Q1-Q3)]</b>	830 (750-970)	840 (735-970)
<b>AG [SA, moy(Q1-Q3)]</b>	26.4 (25.6-27.1)	26.5 (25.7-27.1)
<b>Sexe masculin</b>	131 (51%)	149 (56%)
<b>24-25 SA</b>	83 (33%)	90 (34%)
<b>26-27 SA</b>	172 (67%)	176 (66%)
<b>Score CRIB avant ttt [moy(Q1-Q3)]</b>	4 (1-6)	4 (1-7)

# Objectif principal : survie sans DBP

Survie sans DBP	Hydrocortisone N=255	Placebo N=266	OR [95% CI]	P value
Succès	153 (60.0)	136 (51.1)	1.48 [1.02 ; 2.16]	0.04
NNT [CI 95%]			11 [6 ; 100]	

# Objectif principal : survie sans DBP

	<b>HSHC N=255</b>	<b>Placebo N=266</b>	<b>OR [95% CI]</b>	<b>p</b>
Causes de l'échec				
Mortalité < 36 SAC n(%)	47 (18.4)	60 (22.6)	0.83 [0.57; 1.21]	0.33
DBP à 36 SAC n(%)	55 (21.6)	70 (26.3)	0.82 [0.58 ; 1.16]	0.25

# Objectif principal : survie sans DBP

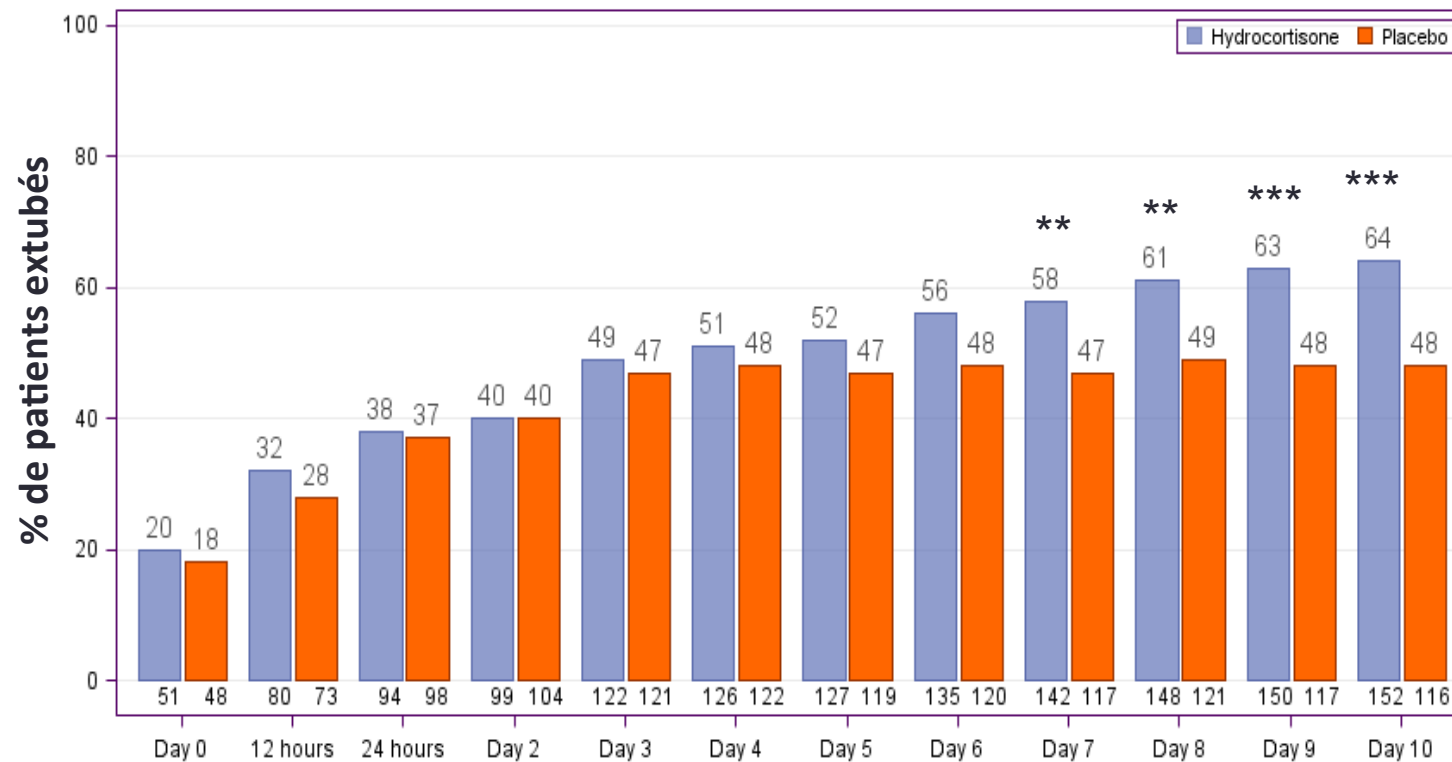
	<b>HSHC N=255</b>	<b>Placebo N=266</b>	<b>OR [95% CI]</b>	<b>p</b>
Analyse en sous groupe				
Strate 1 (AG 24-25 SA)	28/83 (33.7)	21/90 (23.3)	1.67 [0.86 ; 3.26]	0.13
Strate2 (AG 26-27 SA)	125/172 (72.7)	115/176 (65.3)	1.41 [0.89 ; 2.23]	0.14

# Objectif principal : survie sans DBP

	Hydrocortisone N=255	Placebo N=266	OR [95% CI]	P
<b>Analyse Post hoc</b>				
Sexe masculin	67/131 (51.1)	74/149 (49.7)	1.05 [0.64 ; 1.74]	0.84
<b>Sexe féminin</b>	<b>86/124 (69.4)</b>	<b>62/117 (53.0)</b>	<b>2.25 [1.25 ; 4.04]</b>	<b>0.007</b>
<b>Chorioamniotite</b>	<b>74/114 (64.9)</b>	<b>67/127 (52.8)</b>	<b>1.89 [1.00 ; 3.56]</b>	<b>0.05</b>
Pas de chorioamniotite	67/113 (59.3)	56/111 (50.5)	1.39 [0.81 ; 2.40]	0.23

# Objectifs secondaires

Variable	Hydrocortisone N=255	Placebo N=266	OR [95% CI]	P
Patients extubés à J10	152 (59.6)	116 (43.6)	2.07 [1.42 ; 3.02]	<0.001





# Objectifs secondaires

Variable	Hydrocortisone N=255	Placebo N=266	OR [95% CI]	P
<b>Patients extubés à J10</b>	<b>152 (59.6)</b>	<b>116 (43.6)</b>	<b>2.07 [1.42 ; 3.02]</b>	<b>&lt;0.001</b>
Sevré de tout support ventilatoire à 36 SAC	170 (66.7)	160 (60.2)	1.15 [0.92 ; 1.45]	0.22
<b>Sevré de toute oxygénothérapie à 36 SAC</b>	<b>139 (54.5)</b>	<b>119 (44.7)</b>	<b>1.31 [1.02 ; 1.68]</b>	<b>0.04</b>
<b>Ligature du CA</b>	<b>37 (14.5)</b>	<b>55 (20.7)</b>	<b>0.63 [0.42 ; 0.97]</b>	<b>0.03</b>

# Effets indésirables sévères

El sévère	Hydrocortisone N=255	Placebo N=266	OR [95% IC]	p
Pneumothorax	5 (2.0%)	7 (2.6%)	0.75 [0.23 ; 2.39]	0.62
Hémorragie pulmonaire	19 (7.5%)	17 (6.4%)	1.19 [0.60; 2.34]	0.62
HTAP	35 (13.7%)	38 (14.3%)	0.96 [0.58 ; 1.57]	0.87
Insulinothérapie	113 (44.3%)	115 (43.2%)	1.04 [0.73 ; 1.49]	0.81
ECUN	18 (7.1%)	12 (4.5%)	1.51 [0.72 ; 3.16]	0.28
Perforation GI	13 (5.1%)	11 (4.1%)	1.27 [0.57 ; 2.80]	0.56
Sepsis nosocomial sévère	80 (31.4%)	66 (24.8%)	1.30 [0.94 ; 1.81]	0.12
HIV sévère (grade 3 – 4)	38 (14.9%)	38 (14.3%)	1.07 [0.65 ; 1.77]	0.79
LMPV kystique	4 (1.6%)	10 (3.8%)	0.41 [0.13 ; 1.31]	0.13
ROP sévère	4 (1.6%)	2 (0.8%)	-	-
Décès en cours d'hospitalisation	48 (18.8%)	67 (25.2%)	0.67 [0.43 ; 1.05]	0.08

# Autres traitements

	Hydrocortisone – n(%)			Placebo – n(%)		
Traitement	24-25 SA (N=83)	26-27 SA (N=172)	Groupe entier (N=255)	24-25 SA (N=90)	26-27 SA (N=176)	Groupe entier (N=266)
Citrate de caféine	60 (72.3)	158 (91.9)	218 (85.5)	61 (67.8)	162 (92.0)	223 (83.8)
Dopamine	28 (33.7)	40 (23.3)	68 (26.7)	31 (34.4)	57 (32.4)	88 (33.1)
Surfactant exogène	70 (84.3)	134 (77.9)	204 (80.0)	76 (84.4)	143 (81.3)	219 (82.3)
Ibuprofène	45 (54.2)	74 (43.0)	119 (46.7)	55 (61.1)	92 (52.3)	147 (55.3)
NO inhalé	2 (2.4)	9 (5.2)	11 (4.3)	4 (4.4)	7 (4.0)	11 (4.1)
Hydrocortisone Systemique	24 (28.9)	33 (19.2)	57 (22.4)	30 (33.3)	27 (15.3)	57 (21.4)
Betamethasone systémique	9 (10.8)	13 (7.6)	22 (8.6)	12 (13.3)	21 (11.9)	33 (12.4)
Corticoïdes inhalés	21 (25.3)	36 (20.9)	57 (22.4)	26 (28.9)	41 (23.3)	67 (25.2)

# Conclusion

- De faibles doses d'HS HC, <H24
  - ↑ la survie sans DBP chez les prématurissimes
  - ↓ la mortalité chez les 26 – 27 SA
  - Effet probable de l'HS HC sur la fermeture précoce du CA
  - Efficacité supérieure chez les filles

## Prochaines étapes ...

- Suivi à 2 ans (en cours et estimé autour de 90%)
  - Meta-analyse incluant les données des autres essais randomisant contrôlés
  - Etudes ancillaires : données placentaires, cortisolémie pré-traitement, concentrations de minéralo-corticoïdes, fonction thyroïdienne, IRM à terme
- ➡ Identifier une population ciblée qui pourrait bénéficier au mieux de l'hydrocortisone

Chorioamniotite +++

Prudence si utilisation concomitante d'anti-inflammatoires < H24 !!