

La corticothérapie dans la vie du nouveau-né prématuré

Steroid use during a premature infant's life

M. Fayon ^{a,*}, P. Jouvencel ^c, D. Lamireau ^a, H. Feghali ^a, M.-L. Choukroun ^b, C. Elleau ^a

^a Département de pédiatrie et centre de recherche (CEDRE), hôpital Pellegrin-Enfants, CHU de Bordeaux, place Amélie-Raba-Léon, 33076 Bordeaux cedex, France

^b Laboratoire de physiologie cellulaire respiratoire et institut national de la santé et de la recherche médicale Inserm E 356, université Victor-Segalen Bordeaux-II, Bordeaux, France

^c Département de pédiatrie, 13, avenue interne J.-Loëb, centre hospitalier de la Côte-Basque, 64100 Bayonne, France

Disponible sur internet le 09 septembre 2005

Résumé

Les corticoïdes généraux ou inhalés restent largement prescrits chez le prématuré, en raison de l'incidence encore élevée de dysplasie bronchopulmonaire. Leurs effets bénéfiques à court terme ne doivent pas occulter leurs effets délétères potentiellement graves à long terme. Moins bien étudié que l'aspect neurologique, le retentissement pulmonaire dépend de la dose, de la durée et du type de corticoïde utilisé. Si la dexaméthasone représente la molécule la plus à risque, aucun corticoïde n'a fait la preuve irréfutable de son innocuité, ce qui rend urgent la réalisation d'autres études cliniques randomisées.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Systemic or inhaled steroids are regularly prescribed to the preterm infant, since the incidence of bronchopulmonary dysplasia remains high. Their short-term beneficial effects should be weighed against their potentially very severe long-term deleterious effects. Their impact on lung growth and development is time-, dose- and steroid dependent, although this has been less well studied compared to the brain. Dexamethasone has been shown to be the most high-risk molecule, but given that the other steroid agents have not been proved entirely innocuous, further randomized studies are urgently required.

© 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Corticoïdes ; Croissance et développement ; Dysplasie bronchopulmonaire ; Poumons ; Prématurité

Keywords: Bronchopulmonary dysplasia; Growth and development; Infant; Premature; Lung; Steroids

1. Introduction

Un nombre considérable d'enfants naissent prématurément, et beaucoup d'entre eux présenteront un syndrome de détresse respiratoire SDR idiopathique (maladies des membranes hyalines). Cette immaturité pulmonaire qui se caracté-

térise par un déficit en surfactant nécessite une ventilation artificielle avec oxygénothérapie, qui elles-mêmes peuvent engendrer des lésions pulmonaires précoces. Parmi les survivants, une inflammation pulmonaire chronique s'installe, entraînant une dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Il est à noter que la DBP peut survenir malgré l'absence de détresse respiratoire néonatale initiale. La DBP, dont la nouvelle dénomination est « la maladie pulmonaire chronique du prématuré », est définie par la nécessité d'une oxygénothérapie à 36 SA et 28 jours d'âge postnatal [1]. Les lésions pulmonaires observées associent une hyperplasie des cellules musculaires lisses (CML) et une étroitesse des voies aériennes (VA),

Abréviations : CML, cellules musculaires lisses ; DBP, dysplasie bronchopulmonaire ; DXM, dexaméthasone ; SA, semaines d'aménorrhée ; SDR, syndrome de détresse respiratoire ; VA, voies aériennes.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : michael.fayon@chu-bordeaux.fr (M. Fayon).

une prolifération fibreuse extensive, avec des zones d'atélectasie et d'hyperinflation, une diminution de la surface alvéolaire et de la microvascularisation, ainsi qu'une hypertension artérielle pulmonaire. La DBP aggrave la mortalité à court et à long terme, et s'accompagne d'une augmentation du taux de réhospitalisation au cours des deux premières années de vie, notamment chez les nouveau-nés prématurés de moins de 29 semaines d'aménorrhée SA [2]. L'atteinte fonctionnelle pulmonaire peut persister jusqu'à l'âge adulte. Par ailleurs, le risque d'atteinte neurologique est augmenté. Les répercussions potentiellement graves de cette atteinte pulmonaire postnatale précoce chez les prématurés ont motivé la recherche de traitements préventifs et/ou curatifs efficaces. Jusqu'à présent, les corticoïdes ont gardé une place de choix dans notre arsenal thérapeutique, mais la prescription de ces médicaments reste un dilemme pour le médecin.

2. Rappel sur les corticoïdes

Les corticoïdes naturels jouent un rôle important dans la régulation du développement pulmonaire. En effet, dès le deuxième mois de gestation, le poumon fœtal (l'épithélium des bronches primitives) présente une haute affinité pour le cortisol [3]. En fin de gestation, la production endogène fœtale de cortisol est accentuée, parallèlement à une plus forte expression des récepteurs aux corticoïdes, avec pour conséquence, un effet stimulant sur la maturation pulmonaire [3]. À l'inverse, le développement pulmonaire est perturbé chez le porc en cas d'hypophysectomie, chez les souris *knock-out* pour la CRH (*corticotrophin releasing hormone*) ou chez les rats traités par la métopyrone, agent bloquant la production de cortisol [3].

Les corticoïdes sont utilisés en thérapeutique depuis 1948, et en période anténatale depuis au moins 30 ans. Les corticostéroïdes naturels, synthétisés par les surrénales ont soit une activité glucocorticoïde prédominante comme le cortisol, soit une activité minéralocorticoïde prédominante comme l'aldostérone. À partir du cortisol (molécule mère), des dérivés glucocorticoïdes de durée d'action plus longue, d'activité anti-inflammatoire plus importante et de propriétés minéralocorticoïdes moindre ont été synthétisés. Les glucocorticoïdes présentent une homogénéité de structure avec, sur le noyau prégnane, des fonctions indispensables à l'activité biologique et des fonctions modulant cette activité. Le tableau ci-dessous fait état des équivalences anti-inflammatoires des corticoïdes habituellement utilisés en néonatalogie.

Molécule (DCI)	Nom de spécialité	Activité anti-inflammatoire	Équivalence de doses (mg)
Hydrocortisone	Hydrocortisone [®]	1	20
Méthylprednisolone	Solumédrol [®]	5	4
Bétaméthasone	Celestene [®] , Betnesol [®]	25	0,75
Dexaméthasone ^a	Soludécadron [®]	25	0,75

^a contient des sulfites.

Très couramment utilisée en néonatalogie, la dexaméthasone DXM est un corticoïde anti-inflammatoire puissant. Les doses pharmacologiques généralement administrées équivalent à plus de 10 à 15 fois le taux physiologique de cortisol chez le nouveau-né. De plus, les maigres données pharmacocinétiques disponibles chez les nourrissons de très faible poids de naissance font état d'une demi-vie de DXM plus longue que celles des enfants et des adultes [4,5]. En néonatalogie, les modes d'action des corticoïdes sont multiples et variés : action anti-inflammatoire, diminution de la perméabilité vasculaire pulmonaire, diminution de l'œdème pulmonaire, effet diurétique primaire, diminution de la production de mucus, augmentation de l'effet bêta-adrénergique, stabilisation des membranes cellulaires, augmentation de la production d'enzymes antioxydantes et augmentation de la production de surfactant (corticoïdes anténatals) [3,6].

3. Modalités de la corticothérapie chez les prématurés

3.1. Corticoïdes systémiques

Les corticoïdes systémiques sont utilisés selon plusieurs protocoles en période néonatale. L'administration *anténatale* est maintenant bien codifiée car les effets bénéfiques sont indiscutables : une méta-analyse incluant 18 études randomisées a démontré une nette diminution de l'incidence du SDR (odds ratio 0,53 ; IC 95 % 0,44–0,63) et de la mortalité néonatale (0,6 ; 0,48–0,75). Par ailleurs le risque d'hémorragie ventriculaire est diminué (0,29 ; 0,14–0,61) tout comme le risque de leucomalacie périventriculaire (0,5 ; 0,2–0,9) [7]. Le traitement est proposé entre 24 et 34 SA ; la première cure est débutée en phase aiguë de menace d'accouchement prématuré, en privilégiant la bêtaméthasone (trois ampoules de 4 mg, IM ; 2^e injection de 12 mg 24 heures plus tard) (supériorité sur la DXM en ce qui concerne la mortalité et la morbidité neurologique néonatale [8,9]). Il ne faut pas répéter les cures avant sept jours, et ne pas dépasser deux cures (risque de retard de croissance chez l'animal et trouble du comportement de l'enfant). En réalité, les études contrôlées indiquent que les cures répétées de corticoïdes amènent peu de bénéfice clinique supplémentaire, alors que les risques potentiels d'effets indésirables (faible poids de naissance, croissance cérébrale et développement neurologique altérés, augmentation du taux d'infection maternelle et néonatale, insuffisance surrénalienne) sont augmentés [7,10,11]. De ce fait, la répétition de cures ne doit pas être systématique mais discutée au cas par cas si le risque de grande prématurité est élevé. Il est à noter que les corticoïdes anténatals sont moins efficaces pour la prévention du SDR lorsqu'il existe un tabagisme maternel pendant la grossesse (OR ajusté de SDR chez les nouveau-nés issus de mères non-fumeurs : (0,31 ; IC 95 % 0,19–0,49) vs (0,63 ; 0,38–1,05) en cas de tabagisme maternel pendant la grossesse ($p = 0,04$) [12].

Il est maintenant classique de définir trois phases d'administration de la corticothérapie *postnatale* systémique [13–15] :

- précoce (à moins de 96 heures de vie) ;
- modérément précoce (entre 7 et 14 jours d'âge postnatal) ;
- tardive (à plus de trois semaines de vie).

À cela, on peut ajouter les corticoïdes inhalés administrés en période néonatale et/ou après la sortie de l'enfant.

3.1.1. Corticothérapie *postnatale* systémique précoce (inférieure à 96 heures de vie)

Dans les études initiales, la nature des corticoïdes systémiques administrés a surtout concerné la DXM IV, à une posologie moyenne de 0,5 mg/kg par jour pendant trois jours, suivi d'une diminution progressive tous les trois jours de 0,25, 0,125, puis 0,05 mg/kg par jour. Ce traitement a permis une extubation plus précoce (à sept jours de traitement), et a diminué le risque de DBP et/ou de décès à 28 jours de vie ou à 36 SA, d'épanchements gazeux intrathoraciques, ainsi que de rétinopathie du prématuré. En revanche, l'incidence de l'hypertension artérielle, de l'hyperglycémie, de l'insulinothérapie contre l'hyperglycémie, de l'hémorragie ou de la perforation gastro-intestinale et de la cardiomyopathie hypertrophique obstructive était augmentée. Le gain pondéral était également ralenti pendant le traitement. Fait important, un risque neurologique à long terme (retard psychomoteur, infirmité motrice cérébrale) a été signalé [13,16]. Ce qui fait que dans les études plus récentes, des stratégies moins agressives ont été adoptées. Par exemple, Watterberg et al. ont préconisé l'administration d'hydrocortisone à raison de 1 mg/kg par jour pendant neuf jours, suivi de 0,5 mg/kg par jour pendant trois jours, dans l'hypothèse de l'existence d'une insuffisance surrénalienne relative chez le nouveau-né [17–19]. Malgré ces posologies faibles, l'étude a du être interrompue précocement en raison de l'augmentation du nombre de cas de perforation gastro-intestinale (surtout en association avec l'indométhacine). La survie sans DBP était identique dans les deux groupes. Cependant, en présence d'une chorioamnionite, l'hydrocortisone a diminué de façon significative la mortalité et a amélioré la survie sans DBP [17].

3.1.2. Corticothérapie *postnatale* systémique modérément précoce (entre 7 et 14 jours de vie)

Tous les essais faisaient appel à la DXM, administrée par voie IV pendant 2 à 42 jours en continu, ou par cures de trois jours à intervalles de dix jours jusqu'au sevrage de l'oxygénothérapie ou de la ventilation artificielle, ou encore, à l'âge de 36 SA [20]. La posologie initiale était de 0,5 mg/kg par jour, maintenue pendant toute la durée de l'étude, mais diminuée progressivement sur une période de 7 à 42 jours. Cette stratégie thérapeutique a permis une réduction de la DBP à 28 jours et à 36 SA, et d'améliorer le taux d'extubation à sept jours de traitement, [15]. Si l'incidence du pneumothorax, de la rétinopathie grave, de l'hémorragie intraventriculaire et de l'entérocolite ulcéronécrosante était identique, les dernières analyses indiquent que la DXM augmente le risque d'hypertension artérielle, d'hyperglycémie, de cardiomyopathie hypertrophique, d'hémorragies intestinales et d'infections nosocomiales [13–15]. Le nombre de patients ($n = 36$) inclus n'a pas permis d'évaluer le risque neurologique à long terme.

tension artérielle, d'hyperglycémie, de cardiomyopathie hypertrophique, d'hémorragies intestinales et d'infections nosocomiales [13–15]. Le nombre de patients ($n = 36$) inclus n'a pas permis d'évaluer le risque neurologique à long terme.

3.1.3. Corticothérapie *postnatale* systémique tardive (supérieure à trois semaines de vie)

La plupart des études ont concerné la DXM, administrée par voie intraveineuse ou entérale, à une posologie de 0,5 à 1 mg/kg par jour pendant trois jours à trois semaines. La dose était ensuite réduite tous les trois jours, de façon variable. Dans certaines études, l'hydrocortisone était prescrite. La DXM ne modifie ni la survie ni la durée d'hospitalisation, mais moins de nourrissons avaient besoin d'une oxygénothérapie à la sortie. L'extubation était facilitée entre 7 et 28 jours après le début du traitement. Le risque d'hypertension artérielle, de glycosurie et de rétinopathie grave était augmenté, mais il n'existait aucune différence quant à l'incidence des infections nosocomiales et des entérocolites ulcéronécrosantes ou des hémorragies gastro-intestinales par rapport aux sujets témoins. Plus de nourrissons traités présentaient un faible gain pondéral, voire une perte de poids par rapport à ceux du groupe témoin. Plus inquiétant, le suivi à long terme a démontré un risque accru d'anomalie neurologique, ou d'infirmité motrice cérébrale, à l'âge de cinq ans [14,15].

3.2. Corticoïdes inhalés

Les corticoïdes par inhalation dans les deux semaines suivant la naissance n'ont pas démontré de bénéfice, sauf une diminution, à la limite de la significativité, de l'administration subséquente de DXM systémique. On ne sait pas si les corticoïdes par inhalation sont simplement inefficaces ou si le type, la posologie ou les modes d'administration sont incorrects. Prescrits après deux semaines de vie pendant une à quatre semaines, ils semblaient améliorer le taux d'extubation, mais les études sont hétérogènes à cet égard [13]. Curieusement, dans une étude, aucune différence d'efficacité ou de tolérance entre une corticothérapie inhalée et systémique (en préventif, ou en curatif d'une DBP) n'a pu être identifiée [21–23].

La prescription d'une corticothérapie inhalée après le retour à domicile est fréquente, car des épisodes aigus de *wheezing*–sifflement sont courants. Après une corticothérapie systémique courte en phase aiguë, une corticothérapie inhalée au long cours est souvent prescrite si les épisodes de sifflement récidivent, notamment en présence d'antécédents d'atopie familiale. En l'absence d'études contrôlées, les modalités de nos prescriptions suivent en général notre expérience obtenue grâce à la prise en charge de l'asthme chez le nourrisson [24,25]. Il existe pourtant des différences fondamentales entre la DBP et l'asthme du nourrisson. L'inflammation initiale constatée par la mesure du NO exhalé entre 36 et 45 SA [26,27] n'est pas constante ; elle n'est plus retrouvée à l'âge scolaire [28]. Les VA des prématurés sont souvent de plus petite taille (obstruction bronchique non réversible aux bron-

chodilatateurs, réduction de la conductance des VA) [28,29] témoignant d'une obstruction d'origine structurale, notamment en présence d'un retard de croissance intra-utérin [30]. Il existe une hyperréactivité de base [29,31], avec hypertrophie–hyperplasie des CML [32]. L'atteinte parenchymateuse, avec l'altération de la croissance alvéolaire, peut influencer sur le diamètre des bronches, de par son rôle dans la pression de recul élastique. Tout cela doit inciter à la prudence lors de l'utilisation de la corticothérapie, qui majore le risque de perturbation du développement pulmonaire [33,34].

4. Effets délétères pulmonaires des corticoïdes

Les lésions pulmonaires de la DBP sont la conséquence d'agressions multiples comprenant l'inflammation, l'hypoxie, le barotraumatisme, les infections nosocomiales, les modifications hémodynamiques liées à la présence d'un canal artériel, un état nutritionnel sous-optimal, un éventuel tabagisme intra-utérin (diminution de l'élastine), des facteurs génétiques, ainsi que les interventions médicamenteuses, dont les corticoïdes [29,33]. Il est à noter qu'il existe une potentialisation des effets néfastes de l'association DXM–hypoxie [35]. Chez l'humain, il est donc extrêmement difficile de préciser ce qui est directement attribuable à la seule corticothérapie. De ce fait, les effets délétères des corticoïdes ont surtout été étudiés dans des modèles expérimentaux [36].

Les effets délétères des corticoïdes sont liés à une action génomique, par l'intermédiaire de la modification de l'expression d'un grand nombre de gènes (protéines du surfactant, synthétases des acides gras, canal sodique, sodium–potassium ATPase, antioxydants, VEGF (*vascular endothelial growth factor*) [6,37]. Par ailleurs, chez le rat, la DXM modifie le profil lipidique pulmonaire (dont certains sont délétères), notamment en présence d'une hypoxie [38]. Un deuxième mécanisme d'action, plus rapide et non génomique, fait intervenir la modification des propriétés des membranes cellulaires, et la diminution du calcium cytosolique libre [37,39]. Les effets génomiques et non génomiques des différents corticoïdes ne sont pas toujours proportionnels : par exemple, l'action génomique de la DXM est cinq fois supérieure à celle de la méthylprednisolone, pour 1,2 fois supérieure en ce qui concerne son activité non génomique [37,39].

L'administration *anténatale* de bêtaméthasone à des animaux gravides peut entraîner des effets délétères sur la croissance alvéolaire. Ces effets ont été reproduits chez plusieurs espèces animales (agneaux, rats, singes, babouins) [36]. Globalement, les effets néfastes des corticoïdes sont dépendants de la dose, de la durée et du type de corticoïde utilisé [37]. Chez le macaque *Rhesus*, l'exposition fœtale à la bêtaméthasone avant 133 jours de gestation (terme = 168 jours) augmente le nombre d'alvéoles, tout en ralentissant la croissance pulmonaire globale [40]. Vers 110–112 jours de gestation (stade micranaliculaire), la bêtaméthasone n'influence ni la maturation des pneumocytes de type II ni la mor-

phogenèse de la région des échanges gazeux, contrairement à la triamcinolone [36]. Fait important, les effets des corticoïdes administrés directement à l'agneau sont moins marqués que lorsqu'ils sont administrés à la brebis enceinte, ce qui laisse supposer que ces agents stimulent des facteurs placentaires ayant un rôle maturatif puissant [41]. Chez la souris, une dose unique de DXM entraîne une réduction réversible du poids des poumons et de la synthèse d'ADN. Cependant, des doses répétées diminuent de 15 % le poids des poumons, et ce de façon permanente [35].

En période *postnatale*, les effets délétères de la corticothérapie sur l'alvéolisation sont bien connus [34]. Là encore, ces effets sont temps-, dose- et corticoïde-spécifiques [29,33,42]. Chez le rat, l'altération du développement alvéolaire induite par l'hydrocortisone est moins marquée par rapport à la DXM [42]. Par ailleurs, leur exposition postnatale à la DXM augmente le risque d'hypertension artérielle pulmonaire à l'âge adulte [36]. L'effet des corticoïdes sur les autres aspects du développement pulmonaire a été nettement moins bien étudié. L'arbre trachéobronchique principal étant entièrement constitué dès 17 SA, il est probable que la limitation de sa croissance se fait plutôt par une limitation de l'augmentation de sa longueur et de son diamètre. Ce qui est radicalement différent des bronchioles respiratoires et des 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 dysanaptique). Au niveau des VA, certaines thérapeutiques anti-inflammatoires ont un potentiel de limitation de l'hypertrophie précoce des CML [32] ; en effet, la DXM inhibe la prolifération des CML bovines [43], et le budésonide, la prolifération des CML adultes en culture [44]. Cela reste à démontrer en ce qui concerne les CML immatures.

L'effet délétère sur le développement et la croissance pulmonaires des *corticoïdes inhalés* n'a pas encore été démontré. Cependant, il est probable 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 [45]. Tout laisse donc à penser qu'ils pourraient jouer un rôle, d'autant plus que d'autres agressions (virus, tabagisme, médicaments, retard de croissance) surviennent pendant la phase de croissance alvéolaire rapide qui se prolonge au-delà de l'âge de deux ans [46]. Tout cela incite à la prudence quant à la prescription de ces médicaments au long cours.

Il est donc clair que les corticoïdes administrés en période périnatale sont potentiellement néfastes à long terme, et qu'il convient de limiter leur prescription postnatale. En réalité, si la prescription des corticoïdes systémiques en période *anténatale* est assez proche des recommandations de la littérature, la prescription de la corticothérapie *postnatale* reste large, comme le souligne une étude récente dont le but était d'évaluer la prise en charge de l'immaturité pulmonaire chez le prématuré dans 15 pays d'Europe. Deux tiers des centres utilisaient des corticoïdes dans le traitement préventif ou cura-

tif de la DBP. Plus de 80 % des centres l'utilisaient dans les cinq pays suivants : France, Allemagne, Grèce, Hollande, Espagne. La DXM était le corticoïde le plus prescrit (84 %). La corticothérapie inhalée était utilisée dans 24 % des services (53/222). Quarante-huit pour cent des centres prescrivaient une corticothérapie postnatale chez des enfants non ventilés, pratique non validée dans la littérature. Trente et un pour cent des centres de néonatalogie interrogés utilisaient une corticothérapie postnatale pour des enfants non ventilés ayant des $FiO_2 < 0,5$. La durée de traitement était supérieure à 15 jours dans 21 % des questionnaires [47].

5. Nouvelles approches

Les rétinoïdes (vitamine A) sont importants pour la croissance pulmonaire normale, ainsi que pour la conservation de l'intégrité des cellules épithéliales des VA [48–50]. Ils ont la capacité d'antagoniser les effets des corticoïdes [48]. En cas de carence en Vitamine A, le risque de DBP est augmenté [51]. Une supplémentation en vitamine A diminue la mortalité ou la nécessité d'une oxygénothérapie à un mois, ainsi que l'incidence de DBP à 36 SA (uniquement si le poids de naissance est inférieure à 1000 g) [50]. Il est à noter qu'un déficit en vitamine A provoque chez le rat une hyperréactivité bronchique par altération des récepteurs muscariniques M_2R préjonctionnels [52]. Cependant, une supplémentation néonatale en vitamine A n'influence nullement la morbidité respiratoire ou le taux d'hospitalisation au cours des 22 mois suivant la sortie [53]. Un autre agent, le monoxyde d'azote (NO), pourrait également corriger les troubles de l'alvéologenèse, par le biais du VEGF [54].

6. Conclusion

Si les bénéfices pulmonaires à court terme des corticoïdes systémiques sont prouvés, il convient de rester extrêmement prudent quant aux risques pulmonaires et neurologiques à long terme. L'utilisation de DXM en période postnatale précoce est déconseillée, et le recours à d'autres corticoïdes (bêtaméthasone, méthylprednisolone, hydrocortisone) doit se limiter aux situations cliniques exceptionnelles (p.e., un nourrisson ayant besoin d'une ventilation et d'un apport d'oxygène maximaux après deux semaines de vie ; ou des troubles hémodynamiques précoces en ce qui concerne l'hydrocortisone). L'innocuité de ces molécules n'est pas prouvée aux posologies actuellement utilisées, ce qui rend urgent la réalisation d'autres études cliniques.

7. Perspectives pour l'avenir

- Il est impératif de réaliser des essais cliniques néonataux utilisant des corticoïdes systémiques et/ou inhalés autres que la DXM, avec évaluation de la morbidité respiratoire

(en utilisant des techniques très sensibles d'évaluation de la fonction et de l'anatomie respiratoire) et neurologique à long terme.

- L'évaluation des effets des corticoïdes inhalés sur la croissance pulmonaire est une priorité, étant donnée la prescription très large de ces médicaments chez des nourrissons encore en phase de croissance alvéolaire rapide. En corollaire à cette question, il est important de connaître le profil évolutif de l'inflammation dans la DBP, après la période néonatale.
- Il est également important d'évaluer l'effet des corticoïdes sur les voies aériennes immatures : diminution de l'hyperréactivité bronchique ? limitation du remodelage ?
- Il serait souhaitable d'évaluer si le NO peut corriger les troubles de l'alvéolisation induits par les corticoïdes.

Références

- [1] Bancalari E, Claure N, Sosenko IR. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003;8:63–71.
- [2] Lamarche-Vadel A, Blondel B, Truffer P, Burguet A, Cambonie G, Selson D, et al. Re-hospitalization in infants younger than 29 weeks' gestation in the EPIPAGE cohort. *Acta Paediatr* 2004;93:1340–5.
- [3] Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:76–91.
- [4] Charles B, Schild P, Steer P, Cartwright D, Donovan T. Pharmacokinetics of dexamethasone following single-dose intravenous administration to extremely low birth weight infants. *Dev Pharmacol Ther* 1993;20:205–10.
- [5] Lugo RA, Nahata MC, Menke JA, McClellan Jr. RE. Pharmacokinetics of dexamethasone in premature neonates. *Eur J Clin Pharmacol* 1996;49:477–83.
- [6] Grier DG, Halliday HL. Effects of glucocorticoids on fetal and neonatal lung development. *Treat Respir Med* 2004;3:295–306.
- [7] Hagberg H, Jacobsson B. Brain injury in preterm infants--what can the obstetrician do? *Early Hum Dev* 2005;81:231–5.
- [8] Baud O. Antenatal corticosteroid therapy: benefits and risks. *Acta Paediatr Suppl* 2004;93:6–10.
- [9] Baud O, Zupan V, Lacaze-Masmonteil T, Dehan M. Neurological adverse effects of early postnatal dexamethasone in very preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F159.
- [10] Walfisch A, Hallak M, Mazor M. Multiple courses of antenatal steroids: risks and benefits. *Obstet Gynecol* 2001;98:491–7.
- [11] Crowley P. Antenatal corticosteroids--current thinking. *BJOG* 2003;110(Suppl 20):77–8.
- [12] Burguet A, Kaminski M, Truffert P, Menget A, Marpeau L, Voyer M, et al. Does smoking in pregnancy modify the impact of antenatal steroids on neonatal respiratory distress syndrome? Results of the EPIPAGE study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F41–F45.
- [13] Pediatrics AAO, Society CP. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics* 2002;109:330–8.
- [14] Halliday HL. Postnatal steroids and chronic lung disease in the newborn. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(Suppl A):S245–8.
- [15] Halliday HL. Use of steroids in the perinatal period. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(Suppl A):S321–7.
- [16] Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (CD001146).

- [17] Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics* 2004;114:1649–57.
- [18] Watterberg KL. Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate. *Semin Neonatol* 2004;9:13–21.
- [19] Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr* 2005;146:632–7.
- [20] Brozanski BS, Jones JG, Gilmour CH, Balsan MJ, Vazquez RL, Israel BA, et al. Effect of pulse dexamethasone therapy on the incidence and severity of chronic lung disease in the very low birth weight infant. *J Pediatr* 1995;126:769–76.
- [21] Cole CH. Postnatal glucocorticoid therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia: routes of administration compared. *Semin Neonatol* 2001;6:343–50.
- [22] Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (CD002057).
- [23] Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled vs systemic corticosteroids for preventing chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (CD002058).
- [24] Kotecha S. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in various parts of the world. *Early Hum Dev* 2005;81:133–4.
- [25] Shaw NJ, Kotecha S. Management of infants with chronic lung disease of prematurity in the United Kingdom. *Early Hum Dev* 2005;81:165–70.
- [26] Williams O, Bhat RY, Cheeseman P, Rafferty GF, Hannam S, Greenough A. Exhaled nitric oxide in chronically ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89:F88–F89.
- [27] Leipala JA, Williams O, Sreekumar S, Cheeseman P, Rafferty GF, Hannam S, et al. Exhaled nitric oxide levels in infants with chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 2004;163:555–8.
- [28] Baraldi E, Bonetto G, Zacchello F, Filippone M. Low exhaled nitric oxide in school-age children with bronchopulmonary dysplasia and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:68–72.
- [29] Bland RD, Coalson JJ. *Chronic lung disease in early infancy*. New York: Marcel Dekker; 2000.
- [30] Greenough A, Yuksel B, Cheeseman P. Effect of in utero growth retardation on lung function at follow-up of prematurely born infants. *Eur Respir J* 2004;24:731–3.
- [31] Pelkonen AS, Hakulinen AL, Hallman M, Turpeinen M. Effect of inhaled budesonide therapy on lung function in schoolchildren born preterm. *Respir Med* 2001;95:565–70.
- [32] Hislop AA, Haworth SG. Airway size and structure in the normal fetal and infant lung and the effect of premature delivery and artificial ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1717–26.
- [33] McDonald JA. *Lung Growth and development*. New York: Marcel Dekker; 1997.
- [34] 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.
- [35] Gibson AT. Perinatal corticosteroids and the developing lung. *Paediatr Respir Rev* 2002;3:70–6.
- [36] 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.
- [37] Thebaud B, Lacaze-Masmonteil T, Watterberg K. Postnatal glucocorticoids in very preterm infants: "the good, the bad, and the ugly"? *Pediatrics* 2001;107:413–5.
- [38] Bruder ED, Lee PC, Raff H. Dexamethasone treatment in the newborn rat: fatty acid profiling of lung, brain, and serum lipids. *J Appl Physiol* 2005;98:981–90.
- [39] Jobe AH. Postnatal corticosteroids for preterm infants--do what we say, not what we do. *N Engl J Med* 2004;350:1349–51.
- [40] Mitzner W, Johnson JW, Beck J, London W, Sly D. Influence of betamethasone on the development of mechanical properties in the fetal rhesus monkey lung. *Am Rev Respir Dis* 1982;125:233–8.
- [41] Jobe AH, Newnham J, Willet K, Sly P, Ikegami M. Fetal vs maternal and gestational age effects of repetitive antenatal glucocorticoids. *Pediatrics* 1998;102:1116–25.
- [42] 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.
- [43] Dixon ER, Weinberg JA, Lew DB. Effect of dexamethasone on bovine airway smooth muscle cell proliferation. *J Asthma* 1999;36:519–25.
- [44] Roth M, Johnson PR, Rudiger JJ, King GG, Ge Q, Burgess JK, et al. Interaction between glucocorticoids and β_2 -agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. *Lancet* 2002;360:1293–9.
- [45] Gaultier C, Bourbon JR, Post M. *Lung Development*. New York: Oxford University Press; 1999.
- [46] 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.
- [47] Desnoullez L, Empana J, Anceschi M, Breart G, Truffert P. Treatment strategies for neonatal pulmonary morbidity in Europe. *Arch Pediatr* 2005;12:4–9.
- [48] Massaro D, Massaro GD. Retinoids, alveolus formation, and alveolar deficiency: clinical implications. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003;28:271–4.
- [49] Frey G, Egli E, Chailley-Heu B, Lelievre-Pegorier M, Burri PH, Bourbon J, et al. Effects of mild vitamin A deficiency on lung maturation in newborn rats: a morphometric and morphologic study. *Biol Neonate* 2004;86:259–68.
- [50] Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (CD000501).
- [51] Shenai JP, Chytil F, Stahlman MT. Vitamin A status of neonates with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1985;19:185–8.
- [52] McGowan SE, Smith J, Holmes AJ, Smith LA, Businga TR, Madsen MT, et al. Vitamin A deficiency promotes bronchial hyperreactivity in rats by altering muscarinic M(2) receptor function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002;282:L1031–L10L9.
- [53] Ambalavanan N, Tyson JE, Kennedy KA, Hansen NI, Vohr BR, Wright LL, et al. Vitamin A supplementation for extremely low birth weight infants: outcome at 18 to 22 months. *Pediatrics* 2005;115:e249–e254.
- [54] Lin YJ, Markham NE, Balasubramaniam V, Tang JR, Maxey A, Kinsella JP, et al. Inhaled nitric oxide enhances distal lung growth after exposure to hyperoxia in neonatal rats. *Pediatr Res* 2005;58:22–9.