

# impact de la corticothérapie sur la croissance somatique des prématures atteints de dysplasie bronchopulmonaire

V Rigour, JF Magny, M Voyer

*Institut de puériculture de Paris, 26, bd Brune, 75014 Paris*

**L**es glucocorticoïdes de synthèse sont au centre du traitement de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Le retard de croissance par excès de corticoïdes est une complication spécifique à l'enfant, qui pourrait prendre une dimension particulière chez le prématuré qui doit assurer, comme in utero, les synthèses indispensables à son développement, à sa différenciation et à sa croissance. Nous avons évalué par une étude rétrospective l'impact de la corticothérapie sur la croissance du poids, de la taille et du périmètre crânien (PC) de 73 prématures atteints de DBP (oxygénodépendance à j28 de vie). Cinquante-six sujets ont été traités par corticothérapie longue ( $27 \pm 6$  j) à la posologie initiale de 0,5 mg/kg/j de dexaméthasone (DXM) dès  $21,5 \pm 11,5$  j de vie, dix autres par protocole court ( $11,5 \pm 3,5$  j). Vingt-trois cas de DBP non traités ont servi de témoins. Tous les sujets étaient d'âge gestationnel et de poids de naissance inférieurs à 32 semaines et 1 500 g. Après 48 heures de traitement, le gain de poids est passé de  $+ 17,8 (\pm 8)$  à  $-0,3 (\pm 7)$  g/j, de taille de  $+ 0,76 (\pm 0,26)$  à  $+ 0,48 (\pm 0,17)$  cm/semaine et de PC de  $+ 0,75 (\pm 0,36)$  à  $+ 0,31 (\pm 0,22)$  cm/semaine ( $p < 0,01$ ) pour des apports nutritionnels identiques. En dessous d'une dose seuil de 0,16 mg/kg/j

de DXM et avant le passage à un traitement alterné, la croissance a repris. En moyenne, 1 DS a été perdu pour les trois paramètres morphométriques après 28 jours de corticoïdes, contre 0,25 DS pour le groupe témoin et déjà 0,4 DS après corticothérapie courte. À l'arrêt des corticoïdes, l'accélération des vitesses de croissance était d'autant plus significative que le ralentissement avait été sévère. Ainsi, à 41 semaines, nos prématures avaient rattrapé le retard de croissance postnatal supplémentaire acquis sous corticoïdes. La corticothérapie générale provoque, au-delà de 0,16 mg/kg/j de DXM, un retard de croissance postnatal des poids, taille et PC proportionnel à la durée du traitement. L'impact à plus long terme sur la croissance somatique, le développement cérébral et pulmonaire reste à déterminer.

Les progrès récents de la médecine fœtale et de la réanimation néonatale ont fait repousser les frontières de la prématurité et augmenter la survie de nouveau-nés de plus en plus immatures [6, 23, 42, 49].

Cela explique en partie l'augmentation de l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) dans les années 1980 (21,7% des prématures avec détresse respiratoire) [25]. La DBP devient l'une des principales pathologies

pulmonaires chroniques de l'enfant [35]. Les conséquences à long terme sur la fonction pulmonaire, la croissance somatique et le développement psychomoteur sont encore incomplètement évaluées [28, 50, 51]. Les connaissances actuelles sur la physiopathologie de la DBP ont démontré le rôle clé de l'immaturité et de l'inflammation dans la genèse des lésions de DBP [17], ainsi l'utilisation des glucocorticoïdes de synthèse s'est généralisée [10]. Il est reconnu que les corticoïdes sont susceptibles de provoquer un retard de croissance chez l'enfant, l'arrêt du traitement n'étant pas toujours suivi d'un rattrapage [1, 13]. La physiopathogénie serait multifactorielle; elle impliquerait une interférence de type endocrine et paracrine avec les principales hormones de l'axe somatotrope (GHRH, GH et IGF1) [30], une action directe sur le cartilage de croissance et des perturbations de différents métabolismes: énergétique, protidique et phosphocalcique [2]. Le prématuré atteint de dysplasie bronchopulmonaire associerait déjà deux facteurs de risque de retard de croissance postnatal: son immaturité et sa pathologie pulmonaire chronique [14]. Comme aucun protocole de corticothérapie à ce jour n'a prouvé sa supériorité sur la réduction de la durée de l'oxygénothérapie et de l'hospitalisation, la prise en compte des effets secondaires pourrait orienter le choix à venir. L'objectif de cette étude a donc été l'analyse rétrospective de l'impact à court et à moyen terme de la corticothérapie sur la croissance du poids, de la taille et du périmètre crânien de prématurés atteints de DBP.

## **sujets et méthodes**

### **sujets**

Soixante-treize prématurés, admis à l'institut de puériculture de Paris entre le 1<sup>er</sup> janvier 1996 et le 31 décembre 1997 et répondant à la définition simplifiée de la dysplasie bronchopulmonaire (oxygénéodépendance à j28 de vie), ont été inclus dans cette étude. Cinquante sujets avaient été traités par glucocorticoïdes devant la persistance au-delà de j7 de vie de besoins ventilatoires importants (PPI max > 16 mmHg et/ou FiO<sub>2</sub> > 0,3). Vingt-trois prématurés sans corticothérapie ont servi de sujets témoins.

### **méthode**

#### **étude de la croissance**

Le poids (P) de chaque sujet a été contrôlé quotidiennement à l'aide d'une même balance électronique

d'une précision théorique de 1 g. Le périmètre crânien (PC) (circonférence occipitofrontale) a été mesuré toutes les semaines au moyen d'un ruban métrique contenant des fibres de verre d'une précision de 0,1 cm. La taille (T) a été évaluée en position couchée avec ce même ruban métrique tous les 8 à 15 jours. Les valeurs obtenues ont été reportées sur les courbes de croissance de référence de Kean et Pearse (moyenne  $\pm$  2 écarts-types de 22 à 28 semaines) [13] et de Mamellet (médiane et percentile de 28 à 44 semaines) [27].

Les vitesses de croissance pondérale (g/j), staturale et celle du périmètre crânien (cm/semaine) ont été évaluées sur cinq périodes. Pour la population traitée: la phase I correspond à la semaine précédant la mise sous corticoïdes, la phase II à la période de corticothérapie, la phase III à la semaine suivant l'arrêt des corticoïdes, la phase IV aux 28 jours suivants et la phase V s'étend jusqu'à la sortie en famille. Les cinq phases de suivi des témoins ont été choisies de telle sorte qu'ils aient le même âge postnatal que les sujets traités.

### **statistiques**

Le test *t* de Student a été utilisé pour comparer les variables quantitatives présentées en moyennes ( $\pm$  écart-type [différence significative si *p* < 0,05]). Le test du  $\chi^2$  ou le test exact de Fisher quand l'effectif était insuffisant ont servi pour comparer les résultats exprimés en pourcentages.

## **résultats**

### **protocole de corticothérapie**

#### **corticothérapie générale**

##### **protocole long**

La posologie initiale de dexaméthasone (Soludécadron®) était de 0,5 mg/kg/j. La dose journalière était ensuite diminuée tous les 3 jours pour atteindre 0,13 mg/kg/j au 13<sup>e</sup> jour de traitement. À j15, 0,18 mg/kg/j étaient prescrits puis les prises avaient lieu 1 jour sur 2 (traitement alterné) avec une diminution des doses à chaque nouvelle prise. En cas de réponse favorable permettant une baisse significative des constantes de ventilation (au moins deux points pour la Pmax et 0,15 à 0,2 pour la FiO<sub>2</sub>), le traitement était poursuivi pendant 28 jours. Quarante nouveau-nés ont ainsi été traités selon ce protocole long à partir de j21,5  $\pm$  11,5 de vie, pendant une durée moyenne de 27  $\pm$  6 jours.

D'emblée ou en relais de la DXM, dès que l'apport nutritionnel entéral atteignait 90 mL/kg/j, la bétaméthasone

**Tableau I. Caractéristiques périnatales (moyenne  $\pm$  écart-type).**

	<i>Corticothérapie longue</i>	<i>Corticothérapie courte</i>	<i>Témoins</i>
Effectif	40	10	23
T mère (cm)	166 $\pm$ 8	165 $\pm$ 2	162 $\pm$ 6
RCIU	16 (16 %)	4 (17,4 %)	
AG (S + j)	27 $\pm$ 3	28 $\pm$ 5	28 $\pm$ 2
PN (g)	952 $\pm$ 220	1 100 $\pm$ 322	1 022 $\pm$ 194
TN (cm)	36 $\pm$ 2	41 $\pm$ 1	35,8 $\pm$ 2,6
PC (cm)	24,7 $\pm$ 1,6	25,8 $\pm$ 2,5	25,4 $\pm$ 1,2
Tranténatal	14 (35 %)	5 (50 %)	9 (39 %)
MMH	32 (80 %)	8 (80 %)	16 (69,5 %)

RCIU : retard de croissance intra-utérin ; AG : âge gestationnel en semaines d'aménorrhée ; P : poids ; T : taille ; PC : périmètre crânien ; N : nouveau-né ; MMH : maladie des membranes hyalines.

**Tableau II. Prise en charge postnatale (moyenne  $\pm$  écart-type).**

	<i>Corticothérapie longue</i>	<i>Corticothérapie courte</i>	<i>Témoins</i>
Durée VA (j)	27 $\pm$ 13	19 $\pm$ 10	7,5 $\pm$ 8*
Durée O <sub>2</sub> (j)	64 $\pm$ 29	45 $\pm$ 20	23 $\pm$ 15*
Début AE (j)	11 $\pm$ 8	6 $\pm$ 3	7 $\pm$ 5
Durée AP (j)	32 $\pm$ 16	24 $\pm$ 10	20,5 $\pm$ 7,5
Âge sortie	1 SPT + 4 j	41 SA + 3 j	40 SA + 3 j

\* différence significative par rapport à la population témoin ( $p < 0,001$ ) ; SA : semaine d'aménorrhée ; VA : ventilation assistée ; O<sub>2</sub> : oxygénothérapie ; AE : alimentation entérale ; AP : alimentation parentérale ; SPT : semaine post-terme.

sone (Célestène®) per os a été utilisée. Le calcul des équivalences a été réalisé sur la base de 0,75 mg de DXM = 0,75 mg de bétaméthasone = 60 gouttes de Célestène® = 20 mg d'hydrocortisone. La biodisponibilité du Célestène® per os est considérée comme bonne.

#### protocole court

Dix sujets ont reçu un traitement significativement plus court sur 11,5  $\pm$  3,5 jours débuté à j29  $\pm$  13 de vie.

### caractéristiques de la population

#### caractéristiques périnatales (tableau I)

Les deux groupes sous corticoïdes et la population témoin ne différaient pas significativement pour l'ensemble des paramètres étudiés. Notre population comprenait des prématures eutrophiques d'âge gestationnel inférieur à 32 semaines et de poids de naissance inférieur à 1 500 g.

#### besoins ventilatoires (tableau II)

Tous les sujets avaient développé une détresse respiratoire néonatale. La proportion de maladies des membranes hyalines était superposable d'un groupe à l'autre (70 à 80 %). La durée de la ventilation assistée, de même que celle de l'oxygénodépendance et de

l'hospitalisation ont été significativement plus longues dans la population traitée que dans la population témoin ( $p < 0,001$ ).

#### apports nutritionnels (tableau II)

La durée de l'apport parentéral et l'âge auquel l'alimentation parentérale a été pris en compte (dès 24 mL/j de gavage orogastrique) étaient significativement inférieurs dans la population témoin. En revanche, les apports nutritionnels totaux ont été stables sur les cinq phases de suivi et identiques d'un groupe à l'autre. Les valeurs moyennes étaient de 180 à 200 mL/kg/j d'eau, de 110 à 140 kcalories/kg/j et de 2 à 4 g/kg/j de protéides.

Chaque sujet sous corticoïdes a donc servi comme son propre témoin pour l'étude de la croissance. L'appréciation en parallèle de la croissance des sujets sans traitement aux mêmes âges corrigés et sous des apports nutritionnels identiques a permis d'évaluer l'impact de la corticothérapie sur la croissance à moyen terme.

#### croissance sous corticothérapie longue

Les gains de poids, taille et périmètre crânien pendant la phase I n'étaient pas significativement différents entre la population traitée et la population témoin (tableau III). La mise sous corticothérapie a été marquée dès la 48<sup>e</sup> heure de traitement par un arrêt de prise de poids et un ralentissement significatif de croissance de la

**Tableau III. Vitesse de croissance lors des phases I à IV (moyennes  $\pm$  écarts-types).**

Vitesse de croissance	Corticothérapie longue (40)	Corticothérapie courte (10)	Témoin (23)
<b>Poids (g/j)</b>			
Phase I	18 $\pm$ 8	22 $\pm$ 7	23 $\pm$ 4 **
Phase IIA	-0,3 $\pm$ 7 <sup>ooo</sup>	0,5 $\pm$ 5 <sup>ooo</sup>	27 $\pm$ 3 ***
Phase IIB	21 $\pm$ 7 <sup>ooo</sup>	21 $\pm$ 8 <sup>ooo</sup>	
Phase III	30 $\pm$ 11 <sup>ooo</sup>	30 $\pm$ 13 <sup>ooo</sup>	
Phase IV	29 $\pm$ 8	33 $\pm$ 8	32 $\pm$ 5
Phase V	34 $\pm$ 10 <sup>oo</sup>	38 $\pm$ 10	
<b>Taille (cm/sem)</b>			
Phase I	0,8 $\pm$ 0,5	0,7 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,4
Phase IIA	0,5 $\pm$ 0,4	0,5 $\pm$ 0,2	0,9 $\pm$ 0,3 ***
Phase IIB	1 $\pm$ 0,4 <sup>ooo</sup>	1 $\pm$ 0,2 <sup>ooo</sup>	
Phase III	1,1 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,6	
Phase IV	1,1 $\pm$ 0,4	1,2 $\pm$ 0,6	1 $\pm$ 0,3
Phase V	1,1 $\pm$ 0,4	0,09 $\pm$ 0,2	
<b>PC (cm/sem)</b>			
Phase I	0,8 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,3
Phase IIA	0,3 $\pm$ 0,2 <sup>o</sup>	0,4 $\pm$ 0,2 <sup>ooo</sup>	1 $\pm$ 0,3 ***
Phase IIB	0,9 $\pm$ 0,2 <sup>ooo</sup>	1,1 $\pm$ 0,5 <sup>ooo</sup>	
Phase III	1,1 $\pm$ 0,3 <sup>o</sup>	1,2 $\pm$ 0,5	
Phase IV	1 $\pm$ 0,2	1,1 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,2
Phase V	0,9 $\pm$ 0,3	0,9 $\pm$ 0,1	

\* Différence significative, \*\*  $p < 0,01$ , \*\*\*  $p > 0,001$ , °  $p < 0,05$ , oo  $p < 0,01$ , ooo  $p < 0,001$  par rapport à la phase précédente. Phase I: 8 jours avant la corticothérapie, II: corticothérapie longue (27  $\pm$  5 j), courte (11,5  $\pm$  3,5 j), III: 8 jours après l'arrêt des corticoïdes, IV: 4 semaines suivantes, V: jusqu'au retour en famille.

taille et du périmètre crânien (tableau III). Ainsi, le gain de poids est passé de +17,8 ( $\pm$  7,9) g/j (phase I) à -0,3 ( $\pm$  6,9) g/j ( $p < 0,001$ ) lors des 11,5 ( $\pm$  2) premiers jours du protocole long (phase IIA). Lors des 14,5 ( $\pm$  3) derniers jours de corticothérapie, la croissance pondérale avait significativement repris +21,6 ( $\pm$  6) g/j ( $p < 0,001$ ), de même que celle de la taille et du périmètre crânien. Cette accélération est survenue en dessous d'une dose seuil de 0,16 mg/kg/j de DXM et 3 jours avant le relais par un traitement alterné. Lors de la phase IIA, les posologies moyennes de DXM étaient de 0,28 ( $\pm$  0,13) mg/kg/j, soit 66 mg/m<sup>2</sup>/j d'équivalent hydrocortisone (doses supraphysiologiques), contre respectivement 0,065 ( $\pm$  0,015) mg/kg/j de DXM soit 15 mg/m<sup>2</sup>/j lors de la phase IIB.

Les vitesses de croissance de taille et du PC ont suivi le même profil évolutif (figure 1).

Sous corticothérapie courte, les résultats ont été similaires (tableau III) avec la même dose seuil.

D'après les courbes de croissance après 28 jours de corticothérapie, les sujets avaient perdu en moyenne 1 DS pour les trois paramètres morphométriques contre 0,25 DS dans le groupe témoin sur un même intervalle de temps et avec des apports nutritionnels identiques. Les sujets traités par corticothérapie courte avaient déjà perdu 0,4 DS après 11,5 jours de traitement.

L'arrêt de la corticothérapie a été marqué par une accélération significative des vitesses de croissance du poids, de la taille et du périmètre crânien, d'autant

plus marquée et prolongée que le ralentissement avait été sévère (tableau III).

### impact de la corticothérapie à moyen terme sur la croissance somatique

À la naissance tous nos prématurés étaient eutrophiques. Avant la corticothérapie, une proportion identique de sujets traités et témoins était pour le poids, la taille et le périmètre crânien sur un percentile inférieur ou égal au 5<sup>e</sup> percentile. En fin de corticothérapie, cette proportion de retard de croissance postnatal acquis était significativement plus élevée dans le groupe sous protocole long en comparaison du groupe sous corticothérapie courte et de la population témoin ( $p < 0,05$ ) (figure 2). À 41 semaines d'âge corrigé, les sujets sous corticothérapie avaient rattrapé le retard de croissance supplémentaire acquis sous corticoïdes. La proportion de sujets de poids, de taille ou de périmètre crânien inférieurs ou égaux au 5<sup>e</sup> percentile dans les groupes traités et la population témoin était redevenue identique.

## discussion

La croissance des prématurés atteints de DBP est un sujet encore très controversé. De nombreuses études ont mis en évidence un retard de croissance postnatal

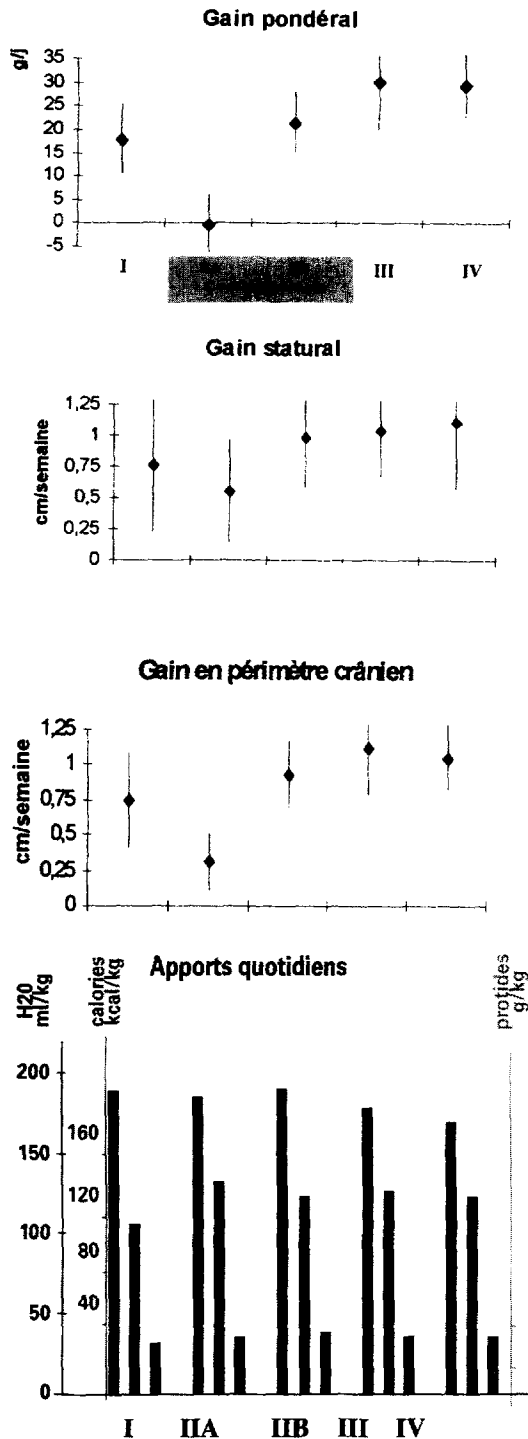


Figure 1. Vitesse de croissance et apport nutritionnel (moyenne  $\pm$  écart-type) dans le groupe sous corticothérapie longue ( $n = 40$ ) lors des phases I à IV. Phase I : 8 jours avant la corticothérapie, II : corticothérapie, III : 8 jours après l'arrêt des corticoïdes, IV : 4 semaines suivantes.

*précoce* caractérisé par un poids, une taille et un périmètre crânien situés à plus de 2 DS en dessous des mensurations de sujets de même âge corrigé sans dys-

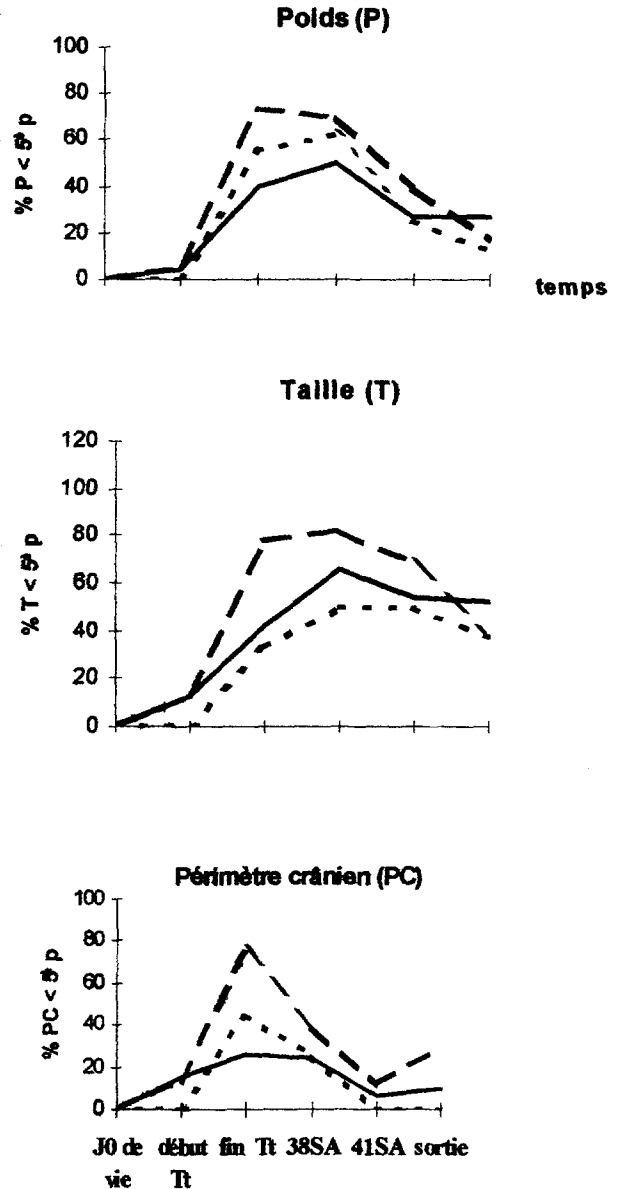


Figure 2. Pourcentage de sujets en dessous du 5<sup>e</sup> percentile dans les groupes avec corticothérapie longue ----, courte --- et la population témoin — : à j0 de vie, en début et en fin de traitement (Tt), à 38 SA, à 41 SA et à la sortie.

plasie [12]. La physiopathologie de ce retard de croissance postnatal semble multifactorielle [29, 37]. Les prématures dysplasiques auraient une élévation des dépenses énergétiques que Kurzne et al. expliquent en partie par l'importance du travail respiratoire [24]. Yeh et al. [55] soulignent que l'absorption énergétique est normale chez ces enfants mais qu'il existe un déséquilibre entre un apport calorique insuffisant et une dépense énergétique excessive. Les autres facteurs potentiellement impliqués sont aussi divers que l'hypoxie chronique, le déficit d'apport calorique et la

privation affective [28, 43]. L'association DBP-retard de croissance postnatal a été remise en question par plusieurs études. Leurs auteurs ont montré que si le poids de naissance et les facteurs socio-économiques étaient pris en compte, la croissance postnatale des sujets atteints de dysplasie bronchopulmonaire était superposable à celle de prématurés de faible poids de naissance indemnes de toute pathologie respiratoire [16]. Skinner [44] émet deux conditions : que l'apport nutritionnel soit adapté et que les sujets n'aient pas reçu de corticoïdes. Nous avons donc recherché si un facteur extrinsèque tel que les corticoïdes, actuellement au centre de la prise en charge thérapeutique de la DBP, pouvait avoir un impact sur la croissance somatique des prématurés atteints de DBP.

Notre étude rétrospective confirme que sous corticothérapie générale la vitesse de croissance somatique est freinée.

Ce ralentissement des vitesses de croissance staturopondérale et du PC apparaît après un délai de 2 à 3 jours, retrouvé également par Gibson [16], pour des doses quotidiennes supraphysiologiques en équivalent hydrocortisone (supérieures à 20 mg/m<sup>2</sup>/j). La diminution des posologies en dessous d'une dose seuil de 0,16 mg/kg/j de DXM permet une reprise du gain de poids, de taille et de PC. Ce ralentissement de la croissance somatique est apparu proportionnel à la durée et à la posologie des corticoïdes.

Les données de la littérature permettent d'approcher la physiopathogénie de l'impact des corticoïdes sur la croissance des prématurés [13].

D'un point de vue métabolique, Van Goudoever et al. [48] ont étudié la *balance azotée* de nouveau-nés dysplasiques sous corticoïdes. Ils ont constaté dès le 4<sup>e</sup> jour de DXM un ralentissement de la croissance contemporain d'une élévation de l'urée sanguine, urinaire et de la concentration plasmatique en leucine. Williams et Jones [54] précisent que cette augmentation du *turnover* protéique sous DXM ne serait pas liée aux changements diététiques mais à une interaction des corticoïdes avec le métabolisme intermédiaire. Le bilan azoté des prématurés négatif au-dessus de 20 mg/m<sup>2</sup>/j d'équivalent hydrocortisone se reposerait en dessous d'une dose seuil comprise entre 0,1 et 0,2 mg/kg/j de DXM temporairement à la reprise de la croissance somatique [48].

D'un point de vue endocrinien, Skinner et al [44] ont constaté chez des prématurés dysplasiques qu'à l'institution du traitement par DXM le ralentissement de croissance était associé à une baisse de l'IGF1 et de l'IGFBP3 circulantes. À l'échelon moléculaire, les glucocorticoïdes sont des facteurs trans-

criptionnels susceptibles de moduler l'expression des gènes codants pour l'hormone de croissance GH, pour son récepteur, pour IGF1 et pour GHRH, principaux acteurs de la fonction somatotrope [36, 39, 40]. Récemment, il a été démontré chez l'homme qu'une corticothérapie prolongée et continue réduisait la sécrétion par l'hypophyse de GH en réponse à GHRH et à différents secrétagogues [31] contrairement à un traitement discontinu [8]. Une interaction locale de type paracrine au niveau du cartilage de croissance, entre les corticoïdes et l'IGF1, serait aussi impliquée [47].

La corticothérapie systémique ralentit donc la croissance postnatale des prématurés atteints de dysplasie bronchopulmonaire. Cet effet secondaire survient surtout lorsque le traitement est continu, prolongé avec des doses supraphysiologiques de corticoïdes. Ces résultats nous ont amenés à évaluer la possibilité d'un rattrapage secondaire de croissance. Dans cette optique, nous avons étudié l'impact à plus long terme des corticoïdes sur la croissance.

Il est reconnu que les prématurés de poids de naissance inférieur à 1 500 g ayant une DBP ont très souvent un retard de croissance postnatal prolongé. À 2-3 ans, 10 à 20 % des prématurés dysplasiques se situent en dessous de -2 ET pour le poids, la taille et le PC. L'étiologie est probablement multifactorielle et reste à déterminer, le rôle des corticoïdes est souvent évoqué [28]. Nous avons constaté à 41 semaines une même proportion d'enfants ayant acquis un retard de croissance postnatal dans les groupes avec et sans corticoïdes. Ces résultats sont en accord avec les études contrôlées les plus optimistes [20]. Ils sont en faveur de la conservation d'un certain potentiel de rattrapage de croissance après notre protocole de corticothérapie, comme en témoigne une accélération d'autant plus significative de la vitesse de croissance que le ralentissement sous corticoïdes avait été sévère. Les équipes qui ont conclu à l'absence totale à terme de rattrapage après corticothérapie avaient en effet utilisé des protocoles de durée supérieure à 40 jours [52]. Nous pourrions donc craindre que l'augmentation des doses et de la durée de la corticothérapie puisse avoir des conséquences à plus long terme sur la croissance somatique des prématurés.

Des études chez l'animal ont montré que le phénomène de rattrapage de croissance staturale après corticothérapie risquait, dans certaines conditions, de devenir illusoire [22]. Baron [3], chez la souris, a démontré que l'injection locale de DXM, au niveau du cartilage de croissance, inhibait la prolifération des cellules souches des chondrocytes et entraînait une perte irré-

versible d'un certain potentiel de croissance linéaire. Altman et al. [2] ont précisé que le mécanisme pourrait impliquer une diminution de la réponse du cartilage aux facteurs de croissance. Une altération de la structure même du cartilage de croissance et du processus d'ossification endochondral a aussi été démontrée [42]. La dernière hypothèse émise serait une modification de la taille cible après corticothérapie prolongée [52].

L'enjeu à plus long terme pourrait être majeur si l'on considère qu'une corticothérapie prolongée serait susceptible de retarder le rattrapage de la croissance staturo-pondérale mais aussi celle du PC. En effet, la circonférence occipitofrontale reflète le volume intracrânien [5] et la vitesse de croissance du périmètre crânien est corrélée à celle de la masse cérébrale [11]. C'est entre 31 et 41 semaines qu'a lieu la différenciation substance blanche substance grise et la myélinisation corticale et subcorticale. Des études menées chez l'animal ont montré que les corticoïdes interféraient avec la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines cérébrales et diminuaient le nombre et la taille des neurones [21]. De plus, ils sont susceptibles d'inhiber les effets endocrines et paracrines du couple GH-IGF1 nécessaires à la prolifération, à la myélinisation et à la maturation des cellules gliales et des neurones [34]. Un tel ralentissement postnatal de la croissance cérébrale pendant une période caractérisée in utero par un développement et une différenciation rapide pourrait avoir des conséquences à plus long terme [18]. Un accroissement du PC inférieur à 3,5 cm à 6 semaines de vie serait un facteur péjoratif de séquelles neurodéveloppementales entre 6 et 15 mois. Hack et al. [19] ont montré que le périmètre crânien à 8 mois était le meilleur facteur prédictif du développement psychomoteur à l'âge scolaire d'anciens prématurés de faibles poids de naissance sans retard de croissance intra-utérin.

Nous pourrions ajouter que les effets de la corticothérapie postnatale sur d'autres tissus ou organes chez le prématuré ne sont pas connus. L'impact des corticoïdes sur un poumon encore en phase de développement et de différenciation est le sujet de nombreuses interrogations [32]. Il a été noté chez le rat exposé en période néonatale à des petites doses de DXM une réduction du nombre des alvéoles, le poumon prenant un aspect emphysémateux réversible avec l'arrêt du traitement [46]. La diminution du volume pulmonaire serait proportionnelle au retard de croissance somatique.

Lucas explique les conséquences que pourrait prendre un tel ralentissement de croissance sous corticothérapie chez ces prématurés par le concept de programmation :

« mécanisme par lequel un stimulus ou une agression, appliqué à une période critique et sensible du développement, peut aboutir à un effet permanent à long terme sur une structure ou une fonction d'un organisme » [33].

## conclusion

Le retard de croissance postnatal des prématurés atteints de dysplasie bronchopulmonaire sous corticothérapie est d'autant plus sévère que le traitement est prolongé et à des doses supraphysiologiques. En dessous de 0,16 mg/kg/j de DXM et avec un apport nutritionnel considéré comme optimal, la vitesse de croissance s'accélère, permettant un rattrapage à 41 SA d'âge corrigé du retard de croissance postnatal acquis après 28 jours de corticoïdes. Nos résultats, comme ceux de plusieurs autres publications, inciteraient théoriquement à raccourcir la corticothérapie à moins de 3 semaines, à utiliser rapidement des posologies de corticoïdes inférieures à la dose seuil de 0,16 mg/kg/j de DXM et à préférer un traitement alterné. Le choix du protocole de corticothérapie avec le meilleur rapport bénéfice/risque n'étant pas arrêté, nous devons rester prudent à l'heure actuelle en prescrivant des corticoïdes chez ces prématurés.

Certains moyens présents et à venir pourraient être exploités afin d'améliorer la prévention et la prise en charge de la dysplasie bronchopulmonaire comme celle du retard de croissance postnatal des prématurés [41, 45]. Des manipulations diététiques dans les premiers mois de vie (laits enrichis en acides aminés essentiels et supplémentés en acides gras polyinsaturés) pourraient diminuer la sévérité de la DBP, accélérer le rattrapage de la croissance et améliorer le développement psychomoteur des prématurés [4, 7, 15, 26, 53]. Les perspectives thérapeutiques pour limiter les effets secondaires des corticoïdes pourraient être de trouver des glucocorticoïdes de synthèse aux propriétés anti-inflammatoires plus sélectives pour le poumon [3, 5]. Certaines associations thérapeutiques pourraient permettre une réduction des doses de corticoïdes. Les agents potentiellement intéressants sont : les corticoïdes inhalés [9], les anti-protéases naturelles, les inhibiteurs de synthèse ou naturels de l'élastase, les antioxydants, inhibiteurs de la lipo- ou cyclo-oxygénase [56].

*« ... to discover today the errors of yesterday, and to obtain a new light tomorrow on what (we) are sure of today. »*

Moïse Maimonide

## références

- 1 Allen BD. Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996 ; 25 : 699-717
- 2 Altman A, Hochberg Z, Silbermann M. Interactions between growth hormone and dexamethasone in skeletal growth and bone structure of young mouse. *Calc Tissue Int* 1992 ; 51 : 298-304
- 3 Baron J, Klein KO, Colli MJ, Yanovski JA, Novosad JA, Bacher et al. Catch up growth after glucocorticoid excess: a mechanism intrinsic to the growth plate. *Endocrinology* 1994 ; 135 : 1367-71
- 4 Berry MA, Conrod H, Usher RH. Growth of very premature infants fed intravenous hyperalimentation and calcium-supplemented formula. *Pediatrics* 1997 ; 100 : 647-52
- 5 Bray PF, Shields WD, Wolcott GJ, Madsen JA. Occipitofrontal head circumference an accurate measure of intracranial volume. *J Pediatr* 1969 ; 75 : 303-5
- 6 Campbell D. Prognosis of very low birth weight babies. *Pediatr Rev* 1997 ; 18 : 99-100
- 7 Carlson SE, Cooke RJ, Werkman SH, Tolley EA. First Year growth of preterm infants fed standard compared to oil n-3 supplemented formula. *Lipids* 1992 ; 27 : 901-7
- 8 Casanueva FF, Burguera B, Muruais C, Dieguez C. Acute administration of corticoids a new and peculiar stimulation of growth hormone secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990 ; 70 : 234-7
- 9 Cloutier MM, McLellan N. Nebulized steroid therapy in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol* 1993 ; 15 : 111-6
- 10 Collaborative dexamethasone trial group? Dexamethasone therapy in neonatal chronic lung disease: an international placebo-controlled trial. *Pediatrics* 1991 ; 88 : 421-7
- 11 Cooke RWI, Lucas A, Yudkin PLN, Pryse-Davies J. Head circumference as an index of brain weight in the fetus and newborn. *Earl Hum Dev* 1977 ; 12 : 145-9
- 12 Davidson S, Schraye A, Wielunsky E, Krikler R, Lilos P, Reisner SH. Energy intake, growth, and development in ventilated very low birth weight infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Dis Child* 1990 ; 144 : 553-9
- 13 Fine RN. Corticosteroids and growth. *Kidney Int* 1993 ; 44 Suppl 43 : S59-S61
- 14 Ford G, Rickards A, Kitchen WH, Ryan MM, Lissenden JV. Relationship of growth and psychoneurologic status of 2-year-old children of birthweight 500-999 g. *Earl Human Dev* 1986 ; 13 : 329-37
- 15 Frank L, Sosenko IR. Undernutrition as a major contribution factor in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Am Rev Respir Dis* 1988 ; 138 : 725-9
- 16 Gibson AT, Pearce RG, Wales JKH. Growth retardation after dexamethasone administration: assessment by kenometry. *Arch Dis Child* 1993 ; 69 : 505-9
- 17 Groneck P, Speer CP. Inflammatory mediators and bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1995 ; 73 : F1-F3
- 18 Gross SJ, Oehler JM, Eckerman CO. Head growth and developmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1983 ; 71 : 70-5
- 19 Hack M, Breslau N, Weissman B, Aram D, Klein N, Borawski E. Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 231-7
- 20 Harkavy KL. The use of dexamethasone in premature infants at risk for bronchopulmonary dysplasia or who already have developed chronic lung disease: a caution note. *Pediatrics* 1991 ; 88 : 414-5
- 21 Howard E. Reductions in size and total DNA of cerebellum and cerebellum in adult mice after corticosterone treatment in infancy. *Exp Neurol* 1968 ; 22 : 191-208
- 22 Karniski W, Blair C, Vitucci JS. The illusion of catch up growth in premature infants. *Am J Dis Child* 1997 ; 141 : 520-6
- 23 Keen DV, Pearce RG. Birthweight between 14 and 42 weeks' gestation. *Arch Dis Child* 1985 ; 60 : 440-6
- 24 Kurzner SI, Gard M, Bautista DB, Sargent CW, Bowman M, Keens TG. Growth failures in bronchopulmonary dysplasia: elevated metabolic rates and pulmonary mechanics. *J Pediatr* 1988 ; 112 : 73-80
- 25 Lenoir S, Grandjean H, Leloup M, Claris O, Hascot M, et le groupe Osiris-France. Devenir à court et moyen terme d'un cohorte de 1157 nouveau-nés atteints de détresse respiratoire. *Arch Pediatr* 1994 ; 1 : 1004-10
- 26 Lucas A, Gore SM, Cole TJ, Bamford MF, Dossetor JFB, Barr I et al. Multicentre trial on feeding low birth-weight infants: effects of diet on early growth. *Arch Dis Child* 1984 ; 59 : 722-30
- 27 Mamelie N, Laumon B, Verney D, Martin JL, Dargent D, Dreyfus J et al. Variations du poids de naissance en fonction de diverses caractéristiques fœtales et maternelles. *Arch Fr Pediatr* 1986 ; 43 : 311-6
- 28 Markestad T, Fitzhardinge PM. Growth and development in children recovering from bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1981 ; 98 : 597-602
- 29 Meisels SJ, Plunkett JW, Roloff DW, Pasick PL, Stiefel GS. Growth and development of preterm infants with respiratory distress syndrome and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1986 ; 77 : 345-52
- 30 Miell JP, Buchanan CR, Norman MR. The evolution of change in immunoreactive serum insulin-like-growth-factors (IGFs), IGF binding proteins, circulating growth hormone (GH) and GH-binding protein as a result of short term dexamethasone treatment. *J Endocrinol* 1994 ; 142 : 547-54
- 31 Miell JP, Corder R, Pralong FP, Gaillard RC. Effects of dexamethasone on growth hormone (GH) releasing hormone, Arginine and dopaminergic stimulated GH secretion, and total plasma insulin like growth hormone factor I concentrations in normal volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 ; 72 : 675-81
- 32 Moris HG, Jorgensen JR, Elrick H, Goldsmith RE.



- Mechanisms of glucocorticoid action in pulmonary disease. *Chest* 1985 ; 88 : 133S-41S
- 33 Morley R, Lucas A. Influence of early diet on outcome in preterm infants. *Acta Paediatr* 1994 ; Suppl 40 : 123-6
  - 34 Noguchi T. Effects of growth hormone on cerebral development: morphological studies. *Horm Res* 1996 ; 45 : 5-17
  - 35 Northway WH. Bronchopulmonary dysplasia: then and now. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 1076-81
  - 36 Radetti G, Bozzola M, Paganini C, Valentini R, Gentili L, Tettoni K et al. Growth hormone bioactivity and levels of growth hormone, growth hormone-binding protein, insulin-like growth factor-binding proteins in premature and full term newborns during the first month of life. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997 ; 151 : 170-5
  - 37 De Regnier R, Guilbert T, Mills M, Georgieff M. Growth failure and altered body composition are established by one month of age in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Nutr* 1996 ; 126 : 168-75
  - 38 Richards IM, Shields SK, Griffin RL, Filder SF, Dunn CJ. Nobel steroid-based inhibitors of inflammation. *Clin Exp Allergy* 1992 ; 22 : 432-9
  - 39 Russo-Marie F. Mécanisme d'action des glucocorticoïdes: acquisitions récentes. *Lettre Pharmacol* 1994 ; 8 : 39-44
  - 40 Senaris RM, Lago F, Coya R, Pineda J, Diéguez C. Regulation of hypothalamic somatostatin, growth hormone releasing hormone, and growth hormone receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids. *Endocrinology* 1996 ; 137 : 5236-41
  - 41 Silverman WA. Chronic lung disease of prematurity: are we too cautious with steroids? *Eur J Pediatr* 1994 ; 153 Suppl 2 : S30-S5
  - 42 Singhal KK, Parton LA. Plasminogen activator activity in preterm infants with respiratory distress syndrome: relationship to the development of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res* 1996 ; 39 : 229-35
  - 43 Skinner AM, Ciesla Z, Solimano A. Early post natal growth in bronchopulmonary dysplasia [Abstract 228]. *Pediatr Res* 1996 ; 40 : 553
  - 44 Skinner AM, Battim M, Solimano A, Daaboul J, Kitson HF. Growth and growth factors in premature infants receiving dexamethasone for bronchopulmonary dysplasia. *Am J Perinatol* 1997 ; 14 : 539-46
  - 45 Smith WJ, Underwood LE, Keyes L, Clemmons DR. Use of insuline-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding protein measurements to monitor feeding of premature infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1997 ; 82 : 3982-8
  - 46 Tschanz SA, Damke BM, Burri PH. Influence of post-natally administered glucocorticoids on rat lung growth. *Biol Neonate* 1995 ; 68 : 229-45
  - 47 Unterman TG, Phillips LS. Glucocorticoid effects on somatomedins and somatomedin inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 1985 ; 61 : 618-26
  - 48 Van Goudoever JB, Wattimena JDL, Carnielli VP, Sulkers EJ, Degenhart HJ, Sauer PJJ. Effect of dexamethasone on protein metabolism in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1994 ; 124 : 112-8
  - 49 Victorian infant collaborative study group. Improved outcome into the 1990s for infants weighing 500-999 g at birth. *Arch Dis Child* 1997 ; 77 : F91-F4
  - 50 Vohr BR, Bell EF, Oh W. Infants with bronchopulmonary dysplasia: growth pattern and neurologic and development outcome. *Am J D Child* 1982 ; 136 : 443-7
  - 51 Vrlenich LA, Bozynski MEA, Shyr Y, Schork MA, Roloff DW, McCormick MC. The effect of bronchopulmonary dysplasia on growth at school age. *Pediatrics* 1995 ; 95 : 855-9
  - 52 Weiler HA, Paes B, Shah JK, Atkinson A. Longitudinal assessment of growth and bone mineral accretion in preterm infants treated for chronic lung disease with dexamethasone. *Earl Hum Dev* 1997 ; 47 : 271-86
  - 53 Weiler HA, Atkinson SA. Dietary intervention following dexamethasone (DEX) treatment is effective in ameliorating DEX-induced growth delay and osteoporosis in infant pigs [Abstract 110]. *Am J Child Nutr* 1995 : 910
  - 54 Williams AF, Jones M. Dexamethasone increase plasma amino acid concentration in bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child* 1992 ; 6 : 5-9
  - 55 Yeh TF, Torre JA, Rastogi A, Anyebuno MA, Pildes RS. Early postnatal dexamethasone therapy in premature infants with severe respiratory distress syndrome: a double blind, controlled study. *J Pediatr* 1990 ; 117 : 273-82
  - 56 Zimmerman JJ, Farrel PM. Advance and issues in bronchopulmonary dysplasia. *Curr Probl Pediatr* 1994 ; 24 : 159-70