

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur M. Bruhat*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
et Obstétrique**

—

**Tome XIX  
publié le 1<sup>er</sup>.12.1995**



*DIX-NEUVIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 1995*

# PLACE DES GLUCOCORTICOÏDES, DE LA TRH ET DES SURFACTANTS EXOGÈNES DANS LA PRISE EN CHARGE DE LA PRÉMATURITÉ

T. LACAZE\*, J. LEPERCQ\*\*

Clamart, Paris

Les accouchements prématurés représentent actuellement environ 5 % des naissances. Actuellement, l'absence de facteurs prédictifs de risque de menace d'accouchement prématuré ou de rupture prématurée des membranes ne permet pas d'en réduire l'incidence dans la population générale [21].

Le devenir des prématurés dépend de nombreux facteurs souvent intriqués rendant les comparaisons difficiles. L'*âge gestationnel* est un critère indiscutable permettant de classer les prématurés en trois groupes : *moins de 27 semaines d'aménorrhée, de 27 semaines d'aménorrhée à 32 semaines plus 6 jours, de 33 à 36 semaines plus 6 jours.*

En retenant ce critère, le *taux moyen de mortalité* observé dans les centres obstétrico-pédiatriques spécialisés anglo-saxons est de 50 % à 26 semaines, 10 % à 32 semaines [30, 89, 97, 110]. Parmi les quatre principales causes de décès (respiratoires, infectieuses, malformatives et neurologiques) [8], *la maladie des membranes hyalines (MMH) peut être accessible à un traitement préventif.*

\* Service de Pédiatrie et de Réanimation néonatales  
Hôpital Antoine Béchère - 92141 CLAMART

\*\* Service de Gynécologie-Obstétrique  
Hôpital Saint-Vincent-de-Paul - 75014 PARIS

Chez les survivants, les pathologies somatiques séquellaires sont dominées par la *dysplasie bronchopulmonaire* [111,112] dont l'incidence et la gravité pourraient être diminuées par les thérapeutiques actuelles.

Le *pronostic neurologique* est la question essentielle que se posent toutes les personnes concernées. À *moyen terme* (enfants de 2 à 5 ans), des séquelles neurologiques de gravité variable sont observées chez 5 à 10 % des survivants nés entre 31 et 32 semaines, elles sont de l'ordre de 20 % entre 27 et 31 semaines [25, 26, 38, 56, 98 101]. Pour les enfants nés avant 27 semaines, les résultats sont plus flous, les séquelles graves atteignant entre 7 et 27 % des survivants selon les centres. À *plus long terme*, chez les enfants d'âge scolaire, la majorité des études rapportent un taux de handicaps majeurs entre 6 et 12 %, les troubles de la vision et de l'audition oscillant entre 2 et 40 %, en sachant qu'il existe un nombre important de « perdus de vue ». Il faut souligner que ces chiffres se réfèrent à une prise en charge obstétrico-pédiatrique datant de 5 à 10 ans et qui n'a cessé d'évoluer depuis. Par ailleurs, la plupart des études tendent à montrer que le niveau de scolarisation est également corrélié au niveau socioculturel [29, 58, 70 83 104].

Les résultats des trente dernières années montrent que *à chaque semaine d'âge gestationnel, le taux de survivants normaux augmente*, mais que *chez les enfants nés avant 27 semaines, l'augmentation des taux de survie s'accompagne d'un accroissement du nombre d'enfants handicapés*.

Ces progrès ont pu être obtenus entre autres grâce à une meilleure connaissance des mécanismes fondamentaux de la maturation pulmonaire et au développement des surfactants exogènes.

## PHYSIOLOGIE DE LA MATURATION PULMONAIRE

Sous le terme de maturation pulmonaire est entendu *l'ensemble des processus permettant au poumon fœtal d'acquérir la capacité d'assurer des échanges gazeux normaux après la naissance*. Cette maturation a plusieurs dimensions : morphologique, cytologique (différenciation des différents épithélia de l'arbre respiratoire, du tissu conjonctif et des vaisseaux sanguins et lymphatiques), biomécanique et biochimique. L'aptitude à élaborer et sécréter le *surfactant pulmonaire* est l'un des objectifs majeurs de la maturation biochimique du poumon. En démontrant que le mécanisme physiopathologique essentiel responsable du syndrome de détresse respiratoire idiopathique du prématuré (maladie des membranes hyalines : MMH) est un déficit fonctionnel en surfactant pulmonaire, Avery et Mead ouvrent en 1959 la voie à un nombre considérable de travaux de recherche fonda-

mentaux et cliniques ayant pour objectif l'étude de la régulation de la maturation biochimique du poumon [4, 99].

Le surfactant pulmonaire est un complexe multi-moléculaire synthétisé par la cellule épithéliale alvéolaire de type II et constitué essentiellement par des *phospholipides*, des *lipides neutres* et des *apoprotéines spécifiques* (tableau I) [99]. Ses fonctions sont nombreuses et essentielles (tableau II). Le phospholipide majoritaire est la dipalmitoyl-phosphatidylcholine (DPPC). Un autre phospholipide important du surfactant est le phosphatidylglycérol (PG), phospholipide insaturé présent à l'état de traces dans la plupart des tissus, mais qui représente environ 8 % des phospholipides totaux dans le surfactant pulmonaire humain. L'enrichissement en DPPC et la présence de PG distinguent très nettement le surfactant pulmonaire des membranes cellulaires. Le surfactant pulmonaire comporte aussi des protéines spécifiques, en faible abondance en masse (2 à 3 %), mais dont l'importance fonctionnelle est apparue ces dernières années de plus en plus clairement [54]. Ces protéines spécifiques sont classées en deux catégories. Les protéines SP-A et SP-D sont des lectines, appartenant à la sous-famille des collectines, protéines multimériques possédant un domaine NH<sub>2</sub> terminal hélicoïdal apparenté au collagène et un domaine COOH terminal globulaire reconnaissant les carbohydrates en présence de calcium. La protéine SP-A est essentielle, en collaboration avec

Tableau I.  
Composition du surfactant pulmonaire.

<b>PHOSPHOLIPIDES</b>	<b>85 %</b>	
Phosphatidylcholines saturées dont DPPC		52 %
Phosphatidylcholines insaturées		18 %
Phosphatidyléthanoline		4 %
Phosphatidylglycérol		8 %
Phosphatidylinositol		2 %
Sphingomyéline		1 %
<b>LIPIDES NEUTRES ET CHOLESTÉROL</b>	<b>5 %</b>	
<b>PROTÉINES</b>	<b>10 %</b>	
Protéines non spécifiques		7 %
Glycoprotéines spécifiques :		
Protéine SP-A		1 %
Protéine SP-D		1 %
Protéines hydrophobes :		
Protéine SP-B		0,5 %
Protéine SP-C		0,5 %

Tableau II.  
Principales propriétés du surfactant pulmonaire.

<p><b>Propriétés mécaniques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Diminution de la tension de surface alvéolaire</li> <li>Augmentation de la compliance pulmonaire</li> <li>Stabilisation des alvéoles et des bronchioles terminales</li> <li>Maintien d'une capacité résiduelle fonctionnelle</li> <li>Diminution du travail respiratoire</li> <li>Effet sur l'équilibre des fluides intra-alvéolaires (effet « anti-œdème »)</li> </ul> <p><b>Modulations des fonctions du macrophage alvéolaire</b></p> <p><b>Autres propriétés</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cyto-protection et antioxydant</li> <li>Lutte contre l'évaporation et la dessiccation</li> <li>Effet favorable sur la clearance mucociliaire</li> </ul>
--

SP-B et l'ion calcium, à la formation de la myéline tubulaire, forme de transition entre le surfactant intracellulaire et le surfactant alvéolaire. Elle joue aussi un rôle important dans la régulation du métabolisme du surfactant et constitue avec la protéine SP-D, plus récemment identifiée, un élément important de l'immunité non spécifique dans le poumon. Les petites protéines très hydrophobes SP-B et SP-C, intimement liées aux phospholipides, ont pour principale fonction d'accélérer considérablement l'absorption des phospholipides, c'est-à-dire leur aptitude à atteindre la surface et à atteindre l'interface alvéolaire. *Ces protéines apparaissent suffisantes pour conférer aux phospholipides, les caractéristiques biophysiques d'un surfactant actif in vitro et in vivo.*

L'ontogenèse du surfactant prend place tardivement au cours de la gestation [10]. Les premières inclusions lamellaires, formes intracellulaires de stockage du surfactant, apparaissent entre 20 et 24 semaines de gestation. Ce n'est que lors des *dernières semaines* que ces inclusions deviennent nombreuses et riches d'un *matériel tensioactif fonctionnel*. Cette accélération de la biosynthèse des différentes composantes du surfactant dans la dernière partie de la grossesse correspond à une augmentation importante des activités enzymatiques du métabolisme des phospholipides. L'importance des *glucocorticoïdes endogènes* dans cette période d'*accélération de la maturation pulmonaire* est amplement démontrée [86]. Ainsi, chez l'homme, à âge gestationnel égal, il existe une nette corrélation entre la maturation pulmonaire et la cortisolémie dosée sur le sang du cordon. La maturation pulmonaire est accélérée dans les situations où la production surrénalienne de cortisol est stimulée comme le retard de croissance intra-utérin secondaire à une insuffisance placentaire. Les expériences d'inactivation de l'axe

hypophyse-surrénale confirme chez l'animal l'importance des glucocorticoïdes endogènes. D'autres hormones jouent aussi un rôle important dans cette maturation, notamment les hormones thyroïdiennes qui agissent en synergie avec les glucocorticoïdes sur différentes étapes enzymatiques de la voie de biosynthèse du surfactant.

## GLUCOCORTICOÏDES

### Bases expérimentales

C'est en étudiant l'effet de l'administration de glucocorticoïdes sur le déclenchement du travail de brebis gestantes, et en observant incidemment un taux de survie élevé chez des agneaux prématurés nés de mère traitée, que Liggins ouvre la voie aux méthodes pharmacologiques d'accélération de la maturation fœtale [63]. Favorisés par la chance pour avoir choisi d'emblée le glucocorticoïde administré à la mère le plus efficace, Liggins et Howie montreront, seulement quatre années plus tard et par une première étude contrôlée incluant 282 patientes, que cet effet accélérateur entraîne une diminution importante de l'incidence de la MMH et du taux de mortalité après un accouchement prématuré [64]. *L'effet accélérateur des glucocorticoïdes sur la maturation pulmonaire* globale est depuis largement démontré dans de nombreuses espèces, notamment l'agneau, le lapin et les primates [10, 86]. Cet effet se mesure en termes de mortalité et de morbidité chez l'animal prématuré et se traduit par une avance de la maturation architecturale et morphologique du parenchyme pulmonaire. Le traitement hormonal améliore les caractéristiques biomécaniques du poumon de l'animal et les propriétés tensioactives du surfactant extrait après lavage pulmonaire. Il favorise l'incorporation de précurseurs marqués dans les composants essentiels du surfactant que sont la DPPC et le PG. Le même traitement induit une augmentation de l'activité de nombreuses enzymes clés du métabolisme phospholipidique. Les glucocorticoïdes exogènes ont un effet activateur sur la biosynthèse des protéines spécifiques du surfactant, notamment les protéines SP-B, SP-C, et SP-D. En revanche, ils ont, selon l'espèce et le stade du développement, un effet variable et complexe sur l'expression du gène de la protéine SP-A [72].

La biosynthèse du surfactant n'est pas la seule cible pulmonaire de la corticothérapie prénatale. Celle-ci modifie aussi les propriétés biomécaniques du poumon par des voies indépendantes du métabolisme du surfactant [31]. La corticothérapie anténatale a notamment un effet bénéfique sur la fuite capillaire

postnatale dans les espaces alvéolaires, sur la synthèse fibroblastique des composants de la matrice extra-cellulaire et sur l'activité d'enzymes jouant un rôle postnatal important, notamment les enzymes aux activités anti-oxydantes [95, 49, 32].

Les différents stéroïdes comparés dans les essais cliniques ont été la cortisone, l'hydrocortisone, la méthylprednisolone, et les deux dérivés fluorés en position 9, la bétaméthasone et la dexaméthasone [107]. *Tous les essais utilisant les dérivés fluorés (20 à 28 mg de dexta- ou bétaméthasone administrés en 2 à 8 injections sur 48 heures) confirment leur efficacité. En revanche, la méthylprednisolone s'avère inefficace, et les doses d'hydrocortisone administrées doivent être très élevées pour obtenir une efficacité comparable à celle des dérivés fluorés* [62]. Ces différences d'activité en faveur des dérivés fluorés traduisent une aptitude plus importante de ces derniers à résister à l'inactivation placentaire par la  $11\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase. L'administration de dérivés fluorés aux posologies recommandées et en cure unique s'accompagne transitoirement d'une diminution des concentrations sériques en ACTH, DHA, et hormone de croissance [6]. Cependant, le taux sérique de cortisol, après stimulation par l'ACTH 24 heures ou 4 semaines après la naissance, est identique au taux observé chez le nouveau-né non soumis au traitement prénatal [96]. Lorsque, malgré la corticothérapie anténatale, le nouveau-né développe une MMH, la cortisolémie dosée durant la période aiguë est non significativement différente de celle des nouveau-nés avec MMH et non traités [6]. Ceci confirme que l'administration d'une cure de glucocorticoides avant la naissance n'interfère pas avec l'adaptation surrénalienne à un stress post natal. Ce point n'a pas fait l'objet d'étude contrôlée en cas de cures prénatales multiples, mais la description récente d'un syndrome cushingoïde avec inhibition de l'axe hypophyse-surrénale chez un nouveau-né soumis à 7 cures in utero invite à la plus grande prudence [11].

## **Conséquences de la corticothérapie prénatale sur l'adaptation respiratoire**

L'efficacité de la corticothérapie prénatale sur la mortalité et la prévention de la MMH est amplement démontrée par la méta-analyse rigoureuse de P. Crowley (tableau III) [23]. Cette méta-analyse regroupe 13 séries, c'est-à-dire environ 3000 patientes. L'incidence de la MMH est diminuée de moitié et la mortalité postnatale d'environ 40 %. Contrairement aux premières observations de Liggins, il n'y a pas de différence d'efficacité en fonction du sexe. L'effet thérapeutique est fortement dépendant de la *durée de l'intervalle* entre le début de la cure et le moment de l'accouchement. Lorsque celui-ci est inférieur à 24 heures, il existe une tendance non significative vers la diminu-

Tableau III.

Méta-analyse des essais randomisés et contrôlés pour évaluer l'efficacité de la corticothérapie anténatale en cas de menace d'accouchement prématuré.

(Oxford data base of perinatal trials, décembre 1993)

Paramètres évalués	N	Odd Ratio et intervalle de confiance (95 %)	
MMH	14	0,50	(0,41 - 0,60)
HIV	5	0,36	(0,19 - 0,66)
ECUN	3	0,32	(0,16 - 0,64)
infection néo-natale	9	0,83	(0,54 - 1,26)
mortalité postnatale	13	0,61	(0,48 - 0,77)
<b>Efficacité sur l'incidence de la MMH en fonction de divers paramètres</b>			
Paramètre évalués	N	Odd Ratio et intervalle de confiance (95 %)	
traitement complet (1 - 7 jours)	12	0,31	(0,23 - 0,42)
traitement < 24 heures	10	0,72	(0,49 - 1,06)
AG < 31 semaines	8	0,42	(0,28 - 0,63)
AG > 34 semaines	8	0,62	(0,29 - 1,30)
sexe masculin	3	0,43	(0,29 - 0,64)
sexe féminin	3	0,36	(0,23 - 0,57)

tion de l'incidence de la MMH. En fait, cet intervalle artificiellement fixé à 24 heures correspond au délai nécessaire pour l'obtention de l'effet biologique. Lorsque l'accouchement a lieu après ce *décalé de 24 heures et avant 7 jours*, l'efficacité est considérablement et très significativement augmentée : elle permet une réduction de l'incidence de la MMH de 24 % à 9 %. À quelques heures près, la différence est d'importance. C'est pourquoi, en situation de menace d'accouchement prématuré, la corticothérapie prénatale doit donc être discutée dans le contexte de l'urgence et non comme une thérapeutique optionnelle. Il n'y a pas de différence significative dans le groupe avec âge gestationnel supérieur à 34 semaines. Il faut signaler que l'incidence de la MMH dans cette population est très faible, et que par conséquent les effectifs sont insuffisants pour pouvoir mettre facilement en évidence une différence significative.

L'effet bénéfique de la corticothérapie prénatale a longtemps été considéré comme moins évident chez les nouveau-nés d'âge gestationnel inférieur à 31 semaines. Il est vrai que l'effectif des sous-populations concernées dans les différentes études est presque toujours trop petit pour mettre en évidence une différence significative. Les méta-analyses, par contre, démontrent que la corticothérapie prénatale garde une efficacité chez le grand prématuré (tableau III).



Une autre étude rétrospective récente incluant 432 grands prématurés d'âge gestationnel compris entre 26 et 31 semaines confirme ce point essentiel en montrant que l'incidence de la MMH est significativement diminuée (OR : 0,2 ; IC 95 % : 0,1-0,42) [69]. À cet effet favorable, s'ajoute celui rapporté par des études rétrospectives sur l'incidence et la gravité de la dysplasie bronchopulmonaire : ainsi, dans la série de Van Marter, le risque de dysplasie bronchopulmonaire est accru significativement (OR : 3 ; IC 95 % : 1,1-8,2) chez les nouveau-nés non traités [100].

Enfin si la diminution de l'incidence de la MMH chez les grands prématurés d'âge gestationnel < 31 semaines est moins nette que dans la population générale, ses effets maturatifs indépendants du métabolisme du surfactant laissent entrevoir la *possibilité d'une action synergique avec l'administration postnatale de surfactant exogène*. Les mécanismes biochimiques qui sous-tendent cette synergie sont a priori nombreux : diminution de la fuite capillaire trans-épithéliale susceptible de limiter l'inactivation secondaire du surfactant exogène, effet maturatif sur les enzymes du métabolisme phospholipidique modifiant le « *turn over* » et la réutilisation du surfactant administré, combinaison apoprotéine endogène-phospholipide exogène [46, 51]. D'ores et déjà, cette synergie apparaît clairement lors de l'analyse rétrospective des essais contrôlés avec des surfactants exogènes [53, 57].

### **Effets bénéfiques non respiratoires de la corticothérapie prénatale**

L'intérêt de l'administration d'un glucocorticoïde avant la naissance en cas de menace d'accouchement prématuré lorsque l'âge gestationnel est inférieur à 31 semaines est renforcé par l'effet bénéfique de la corticothérapie sur la maturation de différentes autres fonctions. Ainsi, l'incidence de la persistance du canal artériel est significativement diminuée en cas d'imprégnation par les glucocorticoïdes avant la naissance [15, 22]. Celle-ci diminuerait la sensibilité des cellules de l'intima et de la média du canal artériel à la prostaglandine E<sub>2</sub>, ductodilatatrice [16]. L'incidence de l'entérococolite ulcéro-nécrosante est aussi diminuée si l'on en croit la méta-analyse de P. Crowley prenant en compte 3 études, et une étude plus récente [40]. Cette différence significative est indépendante, semble-t-il, de la gravité de la pathologie respiratoire initiale.

Le bénéfice non respiratoire le plus spectaculaire de la corticothérapie anténatale est la *diminution de l'incidence des hémorragies intra-ventriculaires*, notamment des hémorragies intra-ventriculaires graves. Ceci est déjà démontré par la méta-analyse de P. Crowley (tableau III), mais aussi par

plusieurs études rétrospectives récentes [35, 57, 61, 73]. Cette diminution de l'incidence des hémorragies sévères n'est pas liée uniquement à une meilleure adaptation hémodynamique à la naissance et à une moindre gravité de la pathologie respiratoire [36]. Ceci suggère que la corticothérapie prénatale a peut-être un effet sur la maturation de la paroi des vaisseaux de la matrice germinale.

Un autre bénéfice de la corticothérapie prénatale est la meilleure adaptation cardio-circulatoire à la vie extra-utérine observée chez le grand prématuré. La contractibilité myocardique de l'agneau prématuré et la pression artérielle moyenne sont améliorées en cas d'exposition prénatale au glucocorticoïde [94]. Les grands prématurés soumis à un traitement anténatal ont une meilleure pression artérielle moyenne juste après la naissance, et un besoin moindre en soutien inotrope ou en expansion volémique [36, 57, 75].

Enfin la corticothérapie prénatale a un net effet sur le coût global des soins délivrés aux enfants prématurés. La durée d'hospitalisation est significativement diminuée [77]. La diminution du coût est évaluée à 10 % par enfant traité et à 14 % par prématuré de moins de 35 semaines né vivant [80].

### **Cas particulier de la rupture prématurée des membranes**

Lorsque survient une RPM, l'accouchement survient dans plus de 60 % des cas entre 24 heures et 7 jours après la rupture, quel que soit le traitement institué. C'est l'intervalle de temps où l'effet bénéfique de la corticothérapie prénatale, toutes populations confondues, est maximal. Il est donc particulièrement pertinent de s'interroger sur le bien-fondé de l'indication d'une corticothérapie prénatale dans cette sous-population dès la survenue de la rupture. La plupart des études entreprises pour répondre spécifiquement à cette question et celles non orientées mais pour lesquelles est individualisé un sous-groupe avec RPM n'ont pas mis en évidence de différence significative pour l'incidence de la MMH dans le groupe traité [60]. Seules les études de Morales [76, 77] rapportent une différence significative, en sachant que la première de ces études est entachée d'importants problèmes méthodologiques. Pour beaucoup de ces études, les cohortes sont malheureusement trop faibles pour mettre en évidence une différence significative. Cette différence est attendue moins importante que dans la population générale de toutes les menaces d'accouchement confondues, car la RPM est considérée en soi comme un facteur accélérateur de la maturation (cette affirmation est cependant maintenant remise en question [42]). Lorsque sont prises en compte l'ensemble des études prospectives (c'est-à-dire les études précédemment citées et les études générales pour lesquelles

a été individualisé le sous-groupe avec RPM) les méta-analyses aboutissent à des conclusions contradictoires selon les études retenues. En excluant les études les plus critiquables sur le plan méthodologique, Ohlsson conclut [82], en contradiction avec Crowley [23], à l'absence de différence significative pour l'incidence de la MMH. La plus récente méta-analyse de Crowley [22] et celle de Hudak [48] prennent en compte la nouvelle mouture [77] de l'étude critiquée de Morales [76] et concluent toutes deux à une différence significative (OR : 0.5; IC 95 % : 0.4-0.7).

La possibilité que le risque infectieux déjà important en situation de rupture puisse être accru par la corticothérapie prénatale doit être sérieusement prise en compte. Altérer la réponse immunitaire, minimiser la sémiologie clinique et biologique, favoriser les complications infectieuses chez le nouveau-né et la mère sont des risques que l'on peut légitimement craindre. *À une exception près, l'ensemble des études qui analysent le risque chez le nouveau-né concluent à une absence d'augmentation du risque infectieux* [60]. La récente méta-analyse de Crowley, prenant en compte les résultats de 5 études, aboutit à la même conclusion [22, 23]. En revanche, *le risque semble exister pour la mère*. Quatre publications sur 6, prenant spécifiquement en compte cet item, confirment une augmentation faible mais significative du risque d'endométrite après corticothérapie [60]. Bien entendu, la corticothérapie ne représente que l'un des facteurs favorisant le risque infectieux dans ces études. Hallak a bien montré que, en l'absence de toute corticothérapie et antibiothérapie prophylactique, le risque de chorioamniotite augmente de façon très significative après 48 heures de rupture [42]. De nombreux facteurs non systématiquement analysés dans ces études, et susceptibles de favoriser la chorioamniotite et l'endométrite dans une situation où le facteur infectieux est non seulement une complication mais aussi souvent l'un des facteurs responsables de la rupture, peuvent aussi conduire à un biais important : fréquence des examens gynécologiques et hospitalisation prolongée, durée et modalités de la tocolyse, antibiothérapie prophylactique trop longtemps poursuivie aboutissant à la sélection d'un germe multirésistant, choix pour certains d'extraction systématique à la fin de la cure, incidence de la césarienne. En tout état de cause, la corticothérapie en cas de RPM doit rester un choix réfléchi de chaque équipe obstétrico-pédiatrique après évaluation précise du risque infectieux.

## **Les effets secondaires de la corticothérapie prénatale**

Il est démontré expérimentalement que l'administration de glucocorticoïdes durant la vie fœtale est susceptible d'altérer gravement la croissance pulmonaire et cérébrale [55, 71]. Néanmoins, les doses utilisées dans ces

études sont très largement supérieures à celles des protocoles thérapeutiques institués par Liggins. En réalité, les études de suivi, pour certaines jusqu'à 12 ans, des cohortes traitées concluent dans leur globalité à l'absence de retentissement délétère à long terme sur la croissance staturo-pondérale et du périmètre crânien, les fonctions respiratoires, la fréquence des infections, le développement intellectuel et les performances scolaires [23, 108]. Dans l'étude de suivi de la cohorte néo-zélandaise de Liggins et de la Collaborative Study, l'incidence des anomalies neurologiques à long terme est même légèrement plus faible dans le groupe traité (OR : 0.61, IC (95 %) : 0.34-1.08) [23]. Depuis le premier essai de Liggins dans les années 1970, aucun effet secondaire qui puisse être spécifiquement rapporté à l'administration prénatale de glucocorticoïdes n'a été rapporté. Il convient de rappeler que *l'absence d'effet secondaire rapporté chez le nouveau-né à court et long terme concerne des enfants soumis à une cure unique de corticoïdes, et ne peut être étendu aux enfants soumis à de multiples cures in utero*. Ceci est notamment le cas pour le retentissement sur l'axe hypophyse-surrénale et sur la croissance postnatale.

## TRH

*Les études expérimentales montrent que les hormones thyroïdiennes accélèrent la maturation pulmonaire fœtale [93]* : une thyroïdectomie fœtale entraîne un retard de maturation pulmonaire, alors que l'administration d'hormones thyroïdiennes l'accélère. La triiodothyronine, T3, stimule la synthèse du surfactant, sensibilise les mécanismes de transfert du sodium, diminue la production de liquide intra-alvéolaire à la naissance, permet le recrutement de récepteurs  $\beta$ , ce qui améliore le débit cardiaque et accroît les mouvements respiratoires fœtaux. Le mécanisme d'action exact de la TRH sur la maturation n'est pas élucidé. Une synergie d'action avec les corticoïdes est probable.

Le passage transplacentaire de T3 est quasi nul, celui de la TSH médiocre. La TRH est largement distribuée, traverse bien le placenta. Sa demi-vie est de 7 minutes. L'administration maternelle de TRH stimule dans les 60 minutes la production de T3 fœtale et de la prolactine qui jouerait également un rôle dans la maturation pulmonaire [12].

*Les contre-indications maternelles* sont représentées par une hypertension artérielle supérieure ou égale à 150/100 mm de Hg, une cardiopathie, une hyperthyroïdie ou un adénome à prolactine. Une tocolyse par  $\beta$ -mimétiques en perfusion n'est pas une contre-indication. *Les contre-indications*

*fœtales* sont : cardiopathie, retard de croissance intra-utérin avec anomalies du rythme cardiaque fœtal, chorioamnionite, et accouchement prématuré imminent dans les six heures. La rupture prématurée des membranes n'est pas une contre-indication.

Deux *modalités d'administration de la TRH* ont été proposées : en bolus ou en perfusion courte de 20 à 30 minutes, la TRH étant diluée dans 50 ml de sérum physiologique et administrée en seringue auto-pousseuse. Les injections en bolus ont été abandonnées du fait de la majoration des effets indésirables (cf. supra). Les *posologies* étudiées sont 200 ou 400 microgrammes répartis toutes les douze heures pendant 48 heures. 200 microgrammes suffiraient à stimuler la thyroïde fœtale en minimisant les effets indésirables maternels.

Avant l'administration, le pouls et la pression maternelle sont notés, puis vérifiés toutes les 10 minutes jusqu'à la fin de la perfusion.

Les *effets indésirables* suivants ont été notés : élévation de la pression artérielle en cas de bolus. Une élévation supérieure à 20-25 mm de Hg impose l'arrêt de la TRH. Ont également été notés : nausées, vomissements, mictions impérieuses, flush dans des proportions variables selon les études. Aucun effet indésirable fœtal n'a été rapporté. Cependant, le retentissement sur la thyroïde fœtale n'a pas été exploré, et le suivi à distance est inconnu.

Les premiers rapports manquent de puissance et ont un nombre trop important de « perdus de vue » rendant aléatoire l'interprétation des résultats [5, 78]. Deux études sont retenues et apportent des *résultats contradictoires*.

- L'étude de Knight [57] porte sur 418 nouveau-nés à risque de naissance prématurée entre 24 et 32 semaines d'aménorrhée avec 100 % de suivi. Après randomisation, les femmes reçoivent 5 mg de bétaméthasone en intramusculaire, et soit la TRH ou le placebo toutes les 12 heures idéalement quatre fois ou jusqu'à l'accouchement. Chaque injection de TRH est faite en bolus de 100 microgrammes. L'incidence de la MMH a été diminuée de 33 % à 24 % (odds ratio 0,72 - intervalle de confiance à 95 % : 0,52-0,99). Les meilleurs résultats sont obtenus si la naissance survient dans les 10 jours après un traitement optimal, ils sont moins bons au delà. L'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire n'est pas diminuée. Cinq femmes du groupe TRH ont eu une élévation significative de la pression artérielle nécessitant l'arrêt du traitement, trois d'entre elles ayant une hypertension artérielle préalable.

- La plus importante série publiée est l'étude collaborative australienne ACTOBAT (*Australian Collaborative Trial Of Betamethasone And Thyrotropin-releasing hormon*) [1] sur 1400 nouveau-nés à risque de naissance prématurée entre 24 et 32 semaines d'aménorrhée avec 100 % de suivi. Il s'agit d'une étude multicentrique dont le protocole est identique, à la différence

de la dose de TRH qui est de 200 au lieu de 400 microgrammes, dose présumée suffisante pour stimuler la thyroïde fœtale en minimisant les effets indésirables maternels. L'incidence de la MMH a été augmentée de 30 à 35 % (odds ratio 1,17 - intervalle de confiance à 95 % : 1,00-1,36) avec cependant une diminution de la sévérité si la naissance survient dans les 10 jours après un traitement optimal. L'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire n'est pas diminuée. Les effets indésirables maternels ont été très fréquents : nausées 49 %, vomissements 8 %, flush 46 %, élévation de la pression artérielle supérieure ou égale à 140/90 mm de Hg 31 %.

Une amélioration de la sévérité de la MMH chez les nouveau-nés ayant reçu un traitement optimal dans les 10 jours précédant l'accouchement est néanmoins observée. Les mauvais résultats observés au delà de 10 jours pourraient être dus à un effet rebond de la freination de l'axe hypophysio-thyroïdien préalablement stimulé par la TRH. Ceci pourrait justifier des cures hebdomadaires. Comme pour les corticoïdes, la question de l'efficacité des cures répétées demeure, ainsi que celle des effets indésirables à moyen et long terme.

## SURFACTANTS EXOGÈNES (SE)

Depuis 1980, date du premier succès thérapeutique rapporté avec un SE chez 10 nouveau-nés [33], de nombreux produits ont fait l'objet d'études contrôlées démontrant leur efficacité et plusieurs de ces SE sont maintenant commercialisés et utilisés quotidiennement dans les services de réanimation néo-natale. Il existe actuellement trois types de SE (tableau IV). Le *SE naturel humain*, homologue, extrait du liquide amniotique, contient les phospholipides et toutes les protéines spécifiques du surfactant naturel, incluant les glycoprotéines SP-A et SP-D. Il reste « l'étalon or » des SE, mais son coût de purification est trop élevé, et son administration comporte un risque inacceptable de transmission d'organismes pathogènes. Les *SE naturels modifiés* d'origine animale, ou hétérologues, sont extraits, à l'aide de solvants organiques, de poumons de bœuf, de veau, ou de porc. Certains sont purifiés à partir de broyats, d'autres à partir de lavages. Ils peuvent être plus ou moins enrichis en DPPC et en acides gras libres. Tous ces surfactants naturels ont des concentrations en phospholipides supérieures ou égales à 80 %. Le procédé d'extraction (extraction dans des solvants organiques) préserve les protéines très lipophiles SP-B et SP-C, mais élimine les glycoprotéines SP-A et SP-D. Les *SE artificiels* sont tous à base de DPPC et sont exempts de

Tableau IV.

Les différents surfactants exogènes. (Seuls l'Exosurf®, le Survanta® et le Curosurf® ont actuellement l'AMM en France)

Type de surfactant	origine	particularités	protéines spécifiques	effets tensioactifs in vitro	efficacité clinique
<b>Surfactant naturel humain</b>	liquide amniotique humain	surfactant de référence	SP-A, SP-B, SP-B, SP-C	+++	+++
<b>Surfactants naturels modifiés</b>	poumon animal	extraction par solvants organiques			
CLSE (= Infracur®) (= Alveolofact®)	veau		SP-B	+++	+++
Surfactant TA (= Surfaten®) et beractant (= Survanta®)	bœuf	enrichi en DPPC et acides gras libres	SP-B SP-C	++	++
Curosurf®	porc	pas de lipides neutres	SP-B, SP-C	++	++
<b>Surfactants artificiels</b>	produits de synthèse				
Alec®	DPPC + PG		0	+	+
Exosurf®	DPPC + tyloxapol + hexadécanol	composés non physiologiques	0	+	++

protéines. Le SE artificiel le plus utilisé est l'Exosurf-Surfexo® (DPPC additionnée d'agents chimiques favorisant l'absorption et l'étalement : tyloxapol et hexadécanol). Tous les SE se présentent sous forme de suspension et sont administrés dans les voies aériennes par l'intermédiaire de la sonde d'intubation. En France, les 3 surfactants disponibles sont l'Exosurf®, le Curosurf® (surfactant naturel modifié issu de broyat de poumons de porc), et le Survanta® (surfactant naturel modifié issu de broyat de poumons de bœuf, supplémenté en acides gras et phospholipides).

La principale propriété exigée d'un SE est sa capacité à abaisser la tension superficielle. Les propriétés tensioactives sont d'abord testées *in vitro* sur balance de Langmuir ou à l'aide d'un surfactomètre à bulle [91]. L'effet tensioactif et la stabilité, après plusieurs cycles de compression-décompression, du SE testé sont variables selon le type de SE : excellents avec le SE naturel entier et les SE naturels modifiés, très moyens avec les SE artificiels [34, 41]. Les SE sont ensuite testés *in vivo* chez l'animal prématuré (lapin, agneau, babouin) ou chez l'animal adulte ayant préalablement subi un lavage alvéolaire. L'efficacité est démontrée par amélioration de la gazométrie et de la mécanique ventilatoire : expansion alvéolaire, volume pulmonaire, et augmentation de la compliance. Cette efficacité est beaucoup plus nette avec les SE naturels qu'avec les SE artificiels [9, 24, 34, 41, 81]. L'importance fonctionnelle des protéines hydrophobes est ainsi indirectement démontrée : l'Exosurf® substitué avec ces mêmes protéines acquiert des propriétés fonctionnelles voisines de celles des surfactants naturels [41]. Les SE naturels ont aussi certaines des autres propriétés du surfactant pulmonaire, notamment sur la dynamique des fluides intra-alvéolaires [50]. Le métabolisme des SE n'est encore que partiellement connu : l'administration de SE n'inhibe pas de manière significative la synthèse de surfactant endogène, et les phospholipides sont réutilisés pour être incorporés dans la voie de biosynthèse des inclusions lamellaires [2]. L'aptitude de l'épithélium alvéolaire à recapter et métaboliser le substrat phospholipidique que constitue par exemple l'Exosurf® est probablement l'une des raisons qui expliquent la relative lenteur, mais finalement aussi l'efficacité à moyen terme, de ce surfactant dénué de protéines [52]. Ce « *turn-over* » est à prendre en considération pour le choix du surfactant à administrer : il apparaît ainsi plus logique d'administrer un surfactant naturel en cas de nécrose épithéliale après asphyxie fœtale, ou en cas d'œdème alvéolaire (alvéolite infectieuse, SDRA néo-natal). L'un des aspects non résolu et certainement perfectible est la faible distribution (10 % d'un traceur SP-C hétérologue) du SE dans les alvéoles après administration par instillation trachéale, obligeant à utiliser des doses et donc des volumes importants [7]. En effet, la masse théorique de surfactant nécessaire pour couvrir d'une monocouche la surface des alvéoles est de 3 mg/kg et les doses de SE instillées sont comprises entre 100 et 200 mg/kg.



L'efficacité clinique immédiate est jugée sur l'amélioration des conditions respiratoires : gazométrie et paramètres de ventilation. Cette amélioration est franche et rapide avec les SE naturels (la  $FIO_2$  peut être baissée dans les minutes qui suivent l'administration) [74]; elle est plus modérée et plus lente avec les SE artificiels. Les résultats sur la mécanique ventilatoire sont parcellaires : globalement, l'augmentation de la compliance et des volumes pulmonaires est moindre avec les surfactants artificiels qu'avec les surfactants naturels [20, 24, 37, 79]. De plus, la réponse clinique à l'administration d'un SE n'est pas obligatoire. Avec les SE naturels, on compte environ 20 % d'enfants ayant une mauvaise réponse, c'est-à-dire nulle ou très transitoire. Ces mauvaises réponses ont une valeur pronostique péjorative. Plusieurs facteurs interviennent négativement dans la réponse immédiate à l'instillation de surfactant : l'extrême immaturité (moins de 25 semaines d'âge gestationnel), le délai de l'institution du traitement, la surcharge liquidienne ou en macromolécules dans les premières heures de vie, la gravité initiale de la MMH, que l'on imagine inversement proportionnelle au stock endogène de surfactant, et son association à une autre pathologie (anoxie périnatale, alvéolite infectieuse) responsable d'une fuite intra-alvéolaire importante de protéines sériques capables d'inactiver le surfactant exogène administré [105].

Les bénéfices des SE sont surtout jugés sur la diminution des complications respiratoires secondaires et sur l'amélioration du pronostic en termes de survie et de séquelles. Actuellement plus d'une trentaine d'essais thérapeutiques contrôlés ont été publiés. Les méta-analyses de ces essais (tableau V) permettent d'ores et déjà de tirer certaines conclusions [19, 74, 106] : 1) *les SE diminuent significativement la mortalité* et ceci d'autant plus que la population d'étude est immature (diminution de près de 50 % chez les « grands » prématurés) ; 2) les SE diminuent la fréquence des complications barotraumatiques – *pneumothorax et emphysème* interstitiel – de 30 % à 50 % ; 3) le taux absolu de la dysplasie bronchopulmonaire est peu modifié mais le nombre de survivants sans *dysplasie bronchopulmonaire* est augmenté ; 4) la morbidité non respiratoire en particulier neurologique (hémorragie intraventriculaire et ischémie périventriculaire) n'est pas augmentée, mais n'est pas non plus diminuée. L'administration d'un SE augmente d'un risque évalué par les méta-analyses inférieur à 1,5 l'incidence des hémorragies pulmonaires, notamment chez le grand prématuré hypotrophe [88]. Les SE ont une faible toxicité inflammatoire, infectieuse et immunologique : aucun effet secondaire spécifiquement lié à cette toxicité n'a été rapporté à ce jour. Si l'utilisation des SE ne permet pas, par rapport au groupe témoin, une diminution significative de la dysplasie bronchopulmonaire définie selon les critères classiques, il est indéniable que l'incidence de la dysplasie bronchopulmonaire chez les enfants d'âge gestationnel > 29 SA et celle des formes graves de dysplasie broncho-

Tableau V.

Méta-analyse des essais contrôlés et randomisés pour évaluer l'efficacité du traitement de la MMH par surfactant exogène.  
Oxford data base of perinatal trials (décembre 1993)

	SURFACTANT NATUREL	SURFACTANT ARTIFICIEL
TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE	N	N
Pneumothorax	8 0,31 (0,22 - 0,44)	5 0,64 (0,45 - 0,89)
Persistence du canal artériel	8 1,16 (0,89 - 1,50)	6 1,27 (1,03 - 1,57)
Hémorragie intraventriculaire	8 0,95 (0,73 - 1,24)	4 0,99 (0,73 - 1,21)
Dysplasie broncho-pulmonaire	7 0,88 (0,67 - 1,15)	5 1,09 (0,80 - 1,47)
Mortalité	8 0,60 (0,42 - 0,85)	7 0,67 (0,52 - 0,88)
TRAITEMENT SÉLECTIF	N	N
Pneumothorax	12 0,34 (0,27 - 0,44)	4 0,52 (0,42 - 0,65)
Persistence du canal artériel	12 0,96 (0,79 - 1,18)	3 0,73 (0,60 - 0,88)
Hémorragie intraventriculaire	10 0,94 (0,76 - 1,15)	2 0,77 (0,62 - 0,97)
Dysplasie broncho-pulmonaire	10 1,01 (0,81 - 1,27)	3 0,68 (0,46 - 0,99)
Mortalité	11 0,59 (0,47 - 0,74)	5 0,65 (0,50 - 0,82)

pulmonaire tous âges gestationnels confondus ont considérablement diminué [111]. Il faut voir ici le résultat de la convergence de plusieurs facteurs : corticothérapie pré-, per-, et postnatale, meilleure prise en charge obstétrico-pédiatrique de la grande prématurité, nouveaux modes de ventilation (PPC et ventilation nasale, haute fréquence, ventilation asservie), monitoring non invasif, bronchodilatateurs inhalés, diminution de l'incidence des surinfections respiratoires, meilleure prise en charge nutritionnelle... [111].

En pratique, les indications des SE sont encore pour l'instant essentiellement des pathologies néo-natales. L'efficacité des SE est certes démontrée mais leur *coût* est *élevé* (3 000 FF par patient – i.e. : une dose unique d'Exosurf® ou une demi-dose de Curosurf®, parfois suffisante chez le grand prématuré – à 12 000 FF par patient – i.e. : deux doses de Curosurf®), et n'est malheureusement pas contrebalancé par une réduction du temps total de séjour en réanimation et du nombre d'enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire (les prix du Survanta®, ayant depuis peu l'AMM, sont encore non fixés à ce jour). On ne saurait donc les employer sans discernement pour toute détresse respiratoire néo-natale. Le choix d'utiliser ou non un SE sera d'autant plus difficile à faire qu'aucune étude éthiquement acceptable ne pourra maintenant comparer un SE contre l'absence de SE, par stratification selon l'âge gestationnel ou la gravité de la pathologie. Il apparaît clair aujourd'hui que les plus grands « bénéficiaires » des SE sont les « grands » prématurés (moins de 31 semaines). Pour les prématurés de plus de 31 semaines, les critères d'administration, fonction de la gravité de la MMH, restent à déterminer, en sachant que les progrès récents en matière de prise en charge ventilatoire (PPC nasale et de ventilation à haute fréquence) ont d'ores et déjà limité les indications de l'administration de SE dans cette tranche d'âge gestationnel. Dans les tranches d'âge gestationnel plus faibles, l'efficacité du SE administré devra sûrement être réévaluée, dans les prochaines années et par des études prospectives, en fonction du mode de ventilation [44]. C'est notamment le cas de l'association ventilation à haute fréquence-SE, très séduisante sur un plan théorique (meilleur recrutement, plus grande homogénéisation de la distribution alvéolaire du SE). Une autre approche très différente et développée par des équipes scandinaves exploite les propriétés de nouveaux modes de PPC nasale (« modern C-PAP ») : s'avère ainsi très intéressante, dans des formes modérées de MMH, l'administration précoce d'un SE naturel après intubation, relayée après extubation par une PPC nasale efficace [102].

Le *traitement prophylactique*, dont l'objectif est de traiter dès la naissance les enfants à haut risque de MMH (moins de 31 semaines), est-il préférable au traitement curatif visant à traiter les patients ayant une MMH avérée ? Le but du mode préventif est de profiter d'une meilleure diffusion théorique du SE liée à la présence de liquide et d'intervenir avant la moindre lésion pulmonaire. L'avantage d'un traitement prophylactique par rapport au

traitement curatif, objectivé par une méta-analyse pour les surfactants naturels, se mesure en termes de mortalité (OR = 0,67 ; 95 % IC = [0,49 - 0,89]) et de complications barotraumatiques (OR = 0,55 ; 95 % IC = [0,34 - 0,87]). Il n'y a par contre pas de différence en termes de dysplasie bronchopulmonaire [106]. Administrer de façon systématique un surfactant exogène à ces enfants en salle de naissance a cependant un certain nombre d'inconvénients : outre le coût économique, un pourcentage important d'entre eux pour lequel la maturation pulmonaire en termes de synthèse de surfactant est acquise (notamment ceux soumis à un traitement accélérateur de la maturation pulmonaire en période anténatale) sera traité inutilement et après intubation systématique, geste qui est loin d'être anodin. La volonté d'administrer le plus précocement possible un surfactant peut interférer avec la qualité de la réanimation, notamment lorsque l'équipe est peu entraînée. Nombreux sont ceux qui proposent plutôt un *traitement sélectif, suffisamment précoce et si possible après confirmation biologique du déficit en surfactant* [27].

Une autre question d'importance concerne la nature du surfactant administré. La compilation permise par les méta-analyses donne un discret avantage aux SE naturels. Deux études multicentriques [47, 103] ont comparé un surfactant naturel (Survanta®) et un surfactant artificiel (Exosurf®). Il n'y a pas de différence pour les critères majeurs (mortalité, taux de DBP), mais le surfactant naturel améliore plus rapidement les constantes de ventilation et donne lieu à moins de complications barotraumatiques. D'autres études multicentriques de ce type sont actuellement poursuivies, et des résultats préliminaires ont été rapportés sous forme d'abstracts [43]. Ils semblent aussi donner un *léger avantage aux surfactants naturels*. Notamment, il apparaît préférable d'avoir recours aux SE naturels pour les enfants très immatures ou en situation critique. En effet, seuls les SE naturels peuvent entraîner une amélioration rapide, pouvant sauver un enfant en détresse respiratoire majeure. D'autre part, les SE, notamment les SE naturels, ne sont peut-être pas à réserver uniquement aux MMH du prématuré. Des données expérimentales suggèrent que l'administration de SE naturel pourrait être bénéfique en cas de pneumonie bactérienne, de syndrome de Mendelson, ou après transplantation pulmonaire [87]. Des résultats tout à fait encourageants ont été obtenus chez des nouveau-nés à terme en situation respiratoire dramatique, en particulier après inhalation méconiale [3], détresse respiratoire sous ECMO [66], ou chez le prématuré, en cas d'hémorragie pulmonaire [84] ou d'alvéolite infectieuse (résultats personnels). Dans ces situations et chez le nouveau-né à terme ou proche du terme, l'utilisation précoce d'un SE naturel, combinée à la ventilation à haute fréquence et à l'administration d'un mélange gazeux enrichi en monoxyde d'azote en cas d'hypertension artérielle pulmonaire, a d'ores et déjà diminué significativement l'indication des méthodes d'oxygénation

extracorporelle (AREC, ECMO) (Assistance Respiratoire Extra Corporelle, *Extra Corporeal Membrane Oxygenation*).

Les risques de transmission d'agents infectieux avec les surfactants naturels sont minimes, et, malgré le nombre élevé d'enfants traités, aucun cas de complication infectieuse directement liée à l'administration de surfactant n'a été à ce jour rapporté. Pour contourner ce risque, de nombreux laboratoires s'efforcent de développer des surfactants de troisième génération associant des phospholipides, naturels ou modifiés pour résister aux phospholipases, et des peptides mimant des domaines fonctionnels des protéines SP-B ou SP-C, issus de la synthèse chimique ou de la recombinaison génétique. En expérimentation animale et dans des essais cliniques pilotes, des résultats très prometteurs ont d'ores et déjà été obtenus [17, 18, 67]. Ces futurs SE biomoléculaires devraient pouvoir être disponibles en des quantités permettant un usage chez l'adulte et l'enfant, dans des situations où s'observent aussi de fréquentes altérations du surfactant notamment lors d'inhalations, des noyades et du syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte.

Malgré l'avancée thérapeutique incontestable que constitue le SE, premier médicament conçu initialement pour un usage exclusivement néonatalogique, tous les problèmes respiratoires des nouveau-nés sont loin d'être résolus, notamment ceux des « grands » prématurés. En effet, la détresse respiratoire de ces derniers traduit non seulement une immaturité biochimique mais aussi et surtout une immaturité morphologique difficilement compatible avec des échanges gazeux efficaces. De plus, à côté des formes « pures » de MMH où le déficit en surfactant lié à l'immaturité est le *primum movens* de la maladie, existent chez le nouveau-né des pathologies secondaires du surfactant (asphyxie, inhalation de liquide amniotique, inhalation de liquide méconial, alvéolite infectieuse), où la nécrose épithéliale, la réaction inflammatoire et l'œdème interstitiel et capillaire jouent un rôle physiopathologique majeur, et pour lesquelles l'efficacité d'une supplémentation par un SE est beaucoup plus aléatoire. La ventilation liquide ou la PAGE (*perfluorocarbone associated gaz exchange*) pourraient, dans un proche avenir, trouver dans ces situations particulières une place de choix [92].

## **Quelle est la place des tests d'appréciation de la maturité pulmonaire fœtale ?**

Des tests biophysiques et biochimiques ont été décrits :

Les tests biophysiques visent à évaluer les propriétés physicochimiques du surfactant sur un échantillon de liquide amniotique. Plusieurs techniques ont été décrites : test des bulles de Clément, spectrophotométrie...), ils sont peu utilisés.

Les tests biochimiques sont les plus utilisés. Ils dosent de manière quantitative ou semi-quantitative un ou plusieurs constituants du surfactant (Lécithine/sphingomyéline, phosphatidylglycérol, phosphatidylcholine, phosphatidylinositol).

- Les *principaux tests* sont (1) l'étude du rapport L/S, (2) la recherche de phosphatidylglycérol et (3) le FLM test (*Fetal Lung Maturity*).

- L'étude du *rapport L/S* repose sur l'extraction des phospholipides suivie d'une séparation par chromatographie en couche mince puis d'une quantification par densitométrie. Il s'agit d'une méthode lourde nécessitant une à deux heures de temps d'un technicien habitué. Les différentes étapes sont responsables d'importantes variations inter-laboratoires imposant la réalisation de normes dans chaque laboratoire. Le L/S n'est pas réalisable sur un liquide méconial ou sanglant. Le risque de MMH a été estimé en fonction des résultats [45] : 5 % si le L/S est supérieur à 2, 40 % s'il est compris entre 1,5 et 2, 73 % s'il est compris entre 1,5 et 1, et 100 % s'il est inférieur à 1.

- La recherche de *phosphatidylglycérol* peut être effectuée dans les mêmes conditions avec les mêmes délais. Il existe également un kit permettant la détection immunologique de phosphatidylglycérol au laboratoire en quelques minutes. La présence de phosphatidylglycérol témoigne d'un poumon mature, son absence n'est pas un critère formel d'immaturité. Avant 31 semaines d'aménorrhée, sur les sécrétions trachéales du nouveau-né, la sensibilité est de 0,91, mais la spécificité n'est que de 0,30 [68].

- Le *FLM test* permet une évaluation du rapport surfactant sur albumine est simple, rapide (30 minutes) mais nécessite un kit spécial. Les résultats sont exprimés en mg/g d'albumine. Un rapport inférieur à 30 témoigne d'un poumon immature, un rapport supérieur à 50 d'un poumon mature.

La valeur de ces différents tests à prédire une maladie des membranes hyalines est reportée dans le tableau VI.

*Tableau VI.  
Valeur des différents tests  
à prédire une maladie des membranes hyalines [39].*

	L / S	PG	FLM
Se	0,48	0,84	0,89
Sp	0,89	0,71	0,73
VPP	0,53	0,40	0,43
VPN	0,86	0,95	0,96

Se = sensibilité, Sp = spécificité, VPP = valeur prédictive positive, VPN = valeur prédictive négative, PG = phosphatidylglycérol.

- Le *liquide amniotique* peut être obtenu par amniocentèse ou dans le cul-de-sac vaginal postérieur en cas de rupture prématurée des membranes. La présence de sang ou d'une colonisation bactérienne vaginale peuvent induire des faux positifs, et des discordances ont été observées sur un même liquide provenant des deux voies.

- Le choix du test dépend de la *situation clinique* :

- En l'absence de *pathologie maternelle*, la maturation pulmonaire est corrélée à l'âge gestationnel. Avant 30 semaines d'aménorrhée, 60 % des nouveau-nés développent une maladie des membranes hyalines, ce taux passant à 30 % entre 31 et 33 semaines d'aménorrhée [90]. Un test peut être utilisé comme aide à la décision d'attente ou d'extraction en cas d'hypotrophie, d'allo-immunisation rhésus ou de fœtus menacé lors d'une grossesse multiple.

- Certaines *pathologies maternelles* peuvent interférer avec la régulation de la synthèse du surfactant, modifier ses constituants et induire des erreurs d'interprétation.

1. En cas de *diabète maternel*, la maturation pulmonaire n'est plus strictement corrélée à l'âge gestationnel et les modifications du surfactant peuvent induire des erreurs d'interprétation : des concentrations plus élevées de lécithine et plus basses de phosphatidylglycérol sont observées. Ainsi un  $L/S > 2$  n'élimine pas un risque de maladie des membranes hyalines, la présence de phosphatidylglycérol est un critère fiable de maturité pulmonaire, son absence n'est pas un critère formel d'immaturité.

2. En cas de *toxémie gravidique*, il existe des données contradictoires sur l'accélération de la maturité pulmonaire fœtale.  $L/S$  ou la recherche de phosphatidylglycérol peuvent être utilisés comme aide à la décision d'attente ou d'extraction dans les formes sévères.

Le choix du test dépendra donc : (1) de l'*équipement du laboratoire*, (2) de l'*origine du liquide amniotique*, (3) de la *situation clinique* et (4) des *habitudes de l'équipe*. La connaissance des limites de ces tests est importante à considérer en cas d'indication d'extraction. De plus, si l'indication d'extraction est formelle, l'attente des résultats ne doit pas retarder l'administration d'une corticothérapie prénatale.

## **Que peut-on retenir en pratique pour l'équipe obstétricale ?**

### ***1. Quel traitement ?***

- L'efficacité d'un traitement prénatal par les *corticoïdes* a été démontrée entre 29 et 34 semaines d'aménorrhée ; il n'est plus concevable de ne pas les utiliser en cas de risque de prématurité.

- Avant 28 semaines d'aménorrhée, les corticoïdes ont un effet moins net sur l'incidence de la maladie des membranes hyalines mais sont inté-

ressants en termes de mortalité et de morbidité respiratoire et extra respiratoire dès 24 semaines d'aménorrhée.

– Au delà de 34 semaines d'aménorrhée, les risques de mortalité néonatale, MMH et hémorragie intraventriculaire sont faibles, et le bénéfice d'un traitement prénatal moindre. Le recours à un tel traitement en l'absence d'immaturation pulmonaire prouvée n'est pas justifié.

• *Le doute persiste sur l'intérêt de la TRH en 1995*, les effets indésirables maternels ne peuvent être ignorés : hypertension artérielle, nausées, vomissements, mictions impérieuses, flush. En l'absence de bénéfice prouvé, *la recommandation d'un traitement prénatal par la TRH ne peut être formulée.*

La réponse pourra être apportée par l'étude multicentrique européenne qui a le projet de recruter 3600 femmes en 18 mois dans 9 pays [14].

## 2. Dans quelles indications ?

*Un traitement prénatal d'accélération de la maturation pulmonaire est indiqué en cas de risque de prématurité, qu'elle soit inévitable ou provoquée.*

• Les indications sont essentiellement représentées par la *menace d'accouchement prématuré* et la *rupture prématurée des membranes* (en l'absence de chorioamniotite clinique).

En présence d'une MAP, l'efficacité des  $\beta$ -mimétiques est indiscutable pour retarder l'accouchement et leur utilisation est donc logique pour permettre d'y adjoindre un traitement prénatal d'accélération de la maturation pulmonaire.

Le risque de prématurité induit par les grossesses triples est une indication de corticothérapie prénatale [85].

En cas de rupture prématurée des membranes, du fait du risque infectieux maternel, la corticothérapie n'est pas recommandée au delà de 32 semaines d'aménorrhée.

• Dans les cas suivants : *toxémie sévère*, responsable de 10-25 % des accouchements prématurés, *diabète compliqué*, *allo-immunisation grave* et *retard de croissance intra-utérin*, le traitement prénatal est indiqué lorsque se pose la question d'une extraction prématurée en raison d'un risque fœtal grave.

• Certaines pathologies maternelles, notamment néoplasiques, indiquent une extraction prématurée et justifient une corticothérapie prénatale.

En pratique, l'indication d'un traitement prénatal dépend essentiellement du terme. Les tests d'appréciation de la maturité pulmonaire fœtale ont un intérêt comme aide à la décision d'attente ou d'extraction dans des cas particuliers. Le FLM test sur les sécrétions trachéales du nouveau-né pourrait aider à la prise en charge néonatale pour les indications de surfactant exogène.



RÉSUMÉ

*Un traitement prénatal visant à accélérer la maturation pulmonaire est indiqué en cas de risque de prématurité, qu'elle soit inévitable ou provoquée et concerne tous les fœtus menacés entre 24 et 34 semaines d'aménorrhée.*

*L'efficacité de la corticothérapie prénatale sur la mortalité périnatale et l'incidence de la maladie des membranes hyalines et des hémorragies intra-ventriculaires a été démontrée si la naissance survient entre 24 heures et 7 jours après le traitement. Celui-ci consiste en deux injections quotidiennes de 12 mg de bétaméthasone, ou en quatre injections biquotidiennes de 6 mg de dexaméthasone.*

*L'efficacité de la TRH reste controversée, les effets indésirables maternels ne peuvent être ignorés, son utilisation ne peut être recommandée en 1995.*

*L'utilisation des  $\beta$ -mimétiques est logique pour retarder un accouchement et permettre d'adjoindre une corticothérapie.*

*En cas de rupture prématurée des membranes, le choix de la corticothérapie sera réfléchi en fonction du terme et du risque infectieux.*

*Les surfactants exogènes diminuent la mortalité, la fréquence des complications barotraumatiques et la gravité de la dysplasie bronchopulmonaire secondaire. Le choix d'un traitement sélectif précoce ou d'un traitement prophylactique systématique en salle de naissance chez le grand prématuré reste controversé.*

*Les résultats des trente dernières années montrent que le taux de prématurité reste stable, aux alentours de 5%. Le taux de survivants augmente, mais chez les enfants nés avant 27 semaines, l'augmentation du taux de survie s'accompagne d'un accroissement du nombre des handicaps.*

**Bibliographie**

1. ACTOBAT Study group. Australian collaborative trial of antenatal thyrotropin-releasing hormone (ACTOBAT) for prevention of neonatal respiratory disease. *Lancet* 1995; 345 : 877-82.
2. Ashton M.R., Postle A.D., Hall M.A. et coll. Turnover of exogenous artificial surfactant. *Arch. Dis. Child.* 1992; 67 : 383-7.
3. Auten R.L., Notter R.H., Kending J.W. et coll. Surfactant treatment of full-term newborns with respiratory failure. *Pediatrics* 1991; 87 : 101-7.
4. Avery M., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am. J. Dis. Child.* 1959; 97 : 517-23.
5. Ballard R.A., Ballard P.L., Creasy R.K., Padbury J., Polk D.H., Bracken M., Moya F.R., Gross R. Respiratory disease in very-low-birthweight infants after prenatal thyrotropin-releasing hormone and glucocorticoid. *Lancet* 1992; 339 : 510-5.
6. Ballard P.L., Liggins G.C., Kaplan S.L., Grumbach M.M. Steroid and growth hormone levels in premature infants after prenatal betamethasone therapy to prevent respiratory distress syndrome. *Pediatr. Res.* 1980; 14 : 122-27.
7. Bambang Oetomo S., de Ley L. et coll. Distribution of endotracheally instilled surfactant protein SP-C in lung-lavaged rabbits. *Pediatr. Res.* 1991; 29 : 178-81.
8. Blondel B., Bréart G. Mortalité foeto-infantile. Évolution, causes et méthodes d'analyse. *EMC Pédiatrie* 1990; 4002 F50-10 : 1-12.
9. Bongrani S., Fornasier M., Papotti M. et coll. Lung gas volumes and expiratory time constant in immature newborn rabbits treated with natural or synthetic surfactant or detergents. *Biol. Neonate* 1994; 65 : 406-15.
10. Bourbon J.R., Fraslon C. Developmental aspects of the alveolar epithelium and the pulmonary surfactant system. In : *Pulmonary surfactant : biochemical, functional, regulatory, and clinical concepts.* Bourbon J.R. ed., CRC Press, Boca Raton, 1991; 257-324.
11. Bradley B.S., Kumar S.P., Metha P.N., Ezhuthachan S.G. Neonatal cushingoid syndrome resulting from serial courses of antenatal betamethasone. *Obstet. Gynecol.* 1994; 83 : 869-72.
12. Brauner R., Zegher F. Croissance et maturation fœtales. *Médecine/Sciences* 1993; 9 : 271-6.
13. Bréart G. Efficacité des tocolytiques pour la prévention de la prématurité. *JPOP* 1993. Doin, Paris, 1993 : 16-19.
14. Chiswick M. Commentary. Antenatal TRH. *Lancet* 1995; 345 : 872.
15. Clyman R.I., Ballard P.L., Sniderman S., Ballard R.A., Roth R., Heymann M.A., Granberg J.P. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J. Pediatr.* 1981; 98 : 123-6.
16. Clyman R.I., Mauray F., Roman C., Rudolph A.M., Heymann M.A. Glucocorticoids alter the sensitivity of the lamb ductus arteriosus to prostaglandin E2. *J. Pediatr.* 1981; 98 : 126-8.
17. Cochrane C.G., Revak S.D. Pulmonary surfactant protein B (SP-B) : structure-function relationships. *Science* 1991; 254 : 566-8.
18. Cochrane C.G., Revak S.D., Cunningham D. et coll. Efficiency of KL4-surfactant in premature infants with RDS. *Pediatr. Res.* 1995; 37 : 328A.
19. Corbet A. Clinical trials of synthetic surfactant in the respiratory distress syndrome of premature infants. *Clin. Perinatol.* 1993 : 737-59.
20. Couser R.J., Ferrara T.B., Ebert J. et coll. Effects of exogenous surfactant therapy on dynamic compliance during mechanical breathing in preterm infants with hyaline membrane disease. *J. Pediatr.* 1990; 116 : 119-24.
21. Creasy R.K., Merkatz I.R. Prevention of preterm birth : clinical opinion. *Obstet. Gynecol.* 1990; 76 : 2S-4S.
22. Crowley P. Corticosteroid after preterm premature rupture of membranes. In : *Obstetrics and Gynecology clinics of*

- North America : premature rupture of membranes (vol 19). W.B. Saunders, Philadelphia, 1992, 317-26.
23. Crowley P., Chalmers I., Keirse M.J.N.C. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery : an overview of the evidence from controlled trials. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1990; 97 : 11-25.
  24. Cummings J.J., Holm B.A., Hudak M.L. et coll. A controlled clinical comparison of four different surfactant preparations in surfactant-deficient preterm lambs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 : 999-1004.
  25. Dehan M., Voyer M. Devenir des nouveau-nés pré-terme et/ou hypotrophes. In *Mises à jour en Gynécologie et obstétrique*. M. Tournaire. Diffusion Vigot. Paris 1989 : 425-69.
  26. Dehan M., Vodovar M., Goujard J., Crost M., Rougeot C., Gautier J.P., Benisvy C., Plissier M., Voyer M. Devenir des prématurés de moins de 33 semaines d'âge gestationnel : résultats d'une enquête menée en 1985 dans la région parisienne. *J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod.* 1990; 19 : 25-35.
  27. Dunn M.S. Surfactant replacement therapy : prophylaxis or treatment? *Pediatrics* 1993; 92 : 148-50.
  28. Effect of corticosteroids for fetal maturation in perinatal outcomes. NIH Consensus Statement 1994 Feb 28-Mar 2; 12(2) : 1-24.
  29. Escobar G.J., Littenberg B., Petitti D.B. Outcome among surviving very low birth-weight infants : a meta-analysis. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66 : 204-11.
  30. Ferrara T.B., Hoekstra R.E., Gaziano E., Knox G.E., Couser R.J., Fangman J.J. Changing outcome of extremely premature infants (less than or equal to 26 weeks' gestation and less than or equal to 750 gm) : survival and follow up at a tertiary center. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161 : 114-8.
  31. Fiasone J., Jacobs H.C., Moya F.R., Mercurio M.R., Lima D.M. Betamethasone increases pulmonary compliance in part by surfactant independent mechanisms in pre-term rabbits. *Pediatr. Res.* 1987; 22 : 730-35.
  32. Frank L., Lewis P.L., Sosenko I.R.S. Dexamethasone stimulation of fetal rat lung antioxidant enzyme activity in parallel with surfactant stimulation. *Pediatrics* 1985; 75 : 569-74.
  33. Fujiwara T., Chida S., Watabe Y. et coll. Artificial surfactant therapy in hyaline membrane disease. *Lancet* 1980; 1 : 55-9.
  34. Fujiwara T., Robertson B. Pharmacology of exogenous surfactant. In : Robertson B., Van Golde L.M.G., Batenburg J.J. (eds) : *Pulmonary surfactant : from molecular biology to clinical practice*. Amsterdam, Elsevier, 1992, 561-92.
  35. Garite T.J., Rumney P., Briggs G.G., Harding J.A., Nageotte M.P., Towers C.V., Freeman R.K. A randomized, placebo-controlled trial of betamethasone for the prevention of respiratory distress syndrome at 24 to 28 weeks' gestation. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166 : 646-51.
  36. Garland J.S., Buck R., Leviton A. Effect of maternal glucocorticoid exposure on risk of severe intraventricular hemorrhage in surfactant-treated preterm infants. *J. Pediatr.* 1995; 126 : 272-9.
  37. Goldsmith L.S., Greenspan J.S., Rubenstein S.D. et coll. Immediate improvement in lung volume after exogenous surfactant; alveolar recruitment versus increased distension. *J. Pediatr.* 1991; 119 : 424-8.
  38. Hack M., Horbar J.D., Malloy M.H., Tyson J.E., Wright E., Wright L. Very low birthweight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Network. *Pediatrics* 1991; 87 : 587-97.
  39. Hagen E., Link J.C., Arias F. A comparison of the accuracy of the TDx-FLM assay, lecithin-sphingomyelin ratio, and phosphatidylglycerol in the prediction of neonatal respiratory distress syndrome. *Obstet. Gynecol.* 1993; 82 : 1004-8.
  40. Halac E., Halac J., Beque E.F., Casanas J.M., Indiveri D.R., Petit J.F., Figueroa M.J., Olmas J.M., Rodriguez L.A., Obregon R.J., Martinez M.V., Grinblat D.A., Vilarrodona H.O. Prenatal and postnatal corticosteroid therapy do prevent neonatal necrotizing enterocolitis : a controlled trial. *J. Pediatr.* 1990; 117 : 132-8.
  41. Hall S.B., Venkitaraman A., Whittett J.A. et coll. Importance of hydrophobic apoproteins as constituents of clinical ex-

- genous surfactants. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 : 24-35.
42. Hallak M., Bottoms S.F. Accelerated pulmonary maturation from preterm premature rupture of membranes : a myth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169 : 1045-9.
  43. Halliday H.L. Overview of clinical trials comparing natural and synthetic surfactants. *Biol. Neonate* 1995; 67 : 32-47.
  44. Hallman M., Meritt T.A, Bry K., Berry C. Association between neonatal care practices and efficiency of exogenous human surfactant : results of a bicenter randomized trial. *Pediatrics* 1993; 91 : 552-60.
  45. Harvey D., Parkinson C.E., Campbell S. Risk of respiratory distress syndrom. *Lancet* 1975, 1 : 42-4.
  46. Holm B.A. Surfactant replacement therapy : new levels of understanding. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 148 : 834-36.
  47. Horbar J.D., Wright L.L., Soll R.F. et coll. A multicenter randomized trial comparing two surfactants for the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *J. Pediatr.* 1993; 123 : 757-66.
  48. Hudak M.L. The use of antenatal steroid therapy for anticipated preterm delivery. In : *Textbook of prematurity.* Witter F., Keith L.G., eds. Little, Brown, 1993 : 185-202.
  49. Ikegami M., Berry D., Elkady T., Pettenazzo A., Seidner S., Jobe A. Corticosteroids and surfactant change lung function and protein leaks in the lung of ventilated premature rabbits. *J. Clin. Invest.* 1987; 79 : 1371-8.
  50. Ikegami M., Jobe A.H., Tabor B.L. et coll. Lung albumin recovery in surfactant-treated preterm ventilated lambs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145 : 1005-8.
  51. Jobe J.A. Lung maturational agents and surfactant treatments : are they complementary in preterm infants? *J. Perinatol.* 1989; 9 : 14-8.
  52. Jobe A.H., Ikegami M. Surfactant metabolism. *Clin. Perinatol.* 1993; 20 : 683-96.
  53. Jobe A.H., Mitchell B.R., Gunkel J.H. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168 : 508-13.
  54. Johansson J., Curstedt T., Robertson B. The proteins of the surfactant system. *Eur. Respir. J* 1994; 7 : 372-91.
  55. Johnson J.W., Mitzner W., Beck J.C. et coll. long-term effects of betamethasone on fetal development. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1981; 151 : 1053-64.
  56. Johnson A., Townshend P., Yudkin P., Bull D., Wilkinson A.R. Functional abilities at age 4 years if children born before 29 weeks of gestation. *BMJ* 1993; 306 : 1715-8.
  57. Kari M.A., Hallman M., Eronen M., Teramo K., Virtanen M., Koivisto M., Ikonen R.S. Prenatal dexamethasone treatment in conjunction with rescue therapy of human surfactant : a randomized placebo-controlled multicenter study. *Pediatrics* 1994; 93 : 730-36.
  58. Kitchen W.H., Doyle L.W., Rickards A.L., Ford G., Kelly E., Callanan C. Survivors of extreme prematurity - outcome at 8 years of age. *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 31 : 337-9.
  59. Knight D.B., Liggins G.C., Wealthall S.R. A randomized, controlled trial of antepartum thyrotropin-releasing hormone and betamethasone in the prevention of respiratory disease in preterm infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 171 : 11-6.
  60. Lacaze-Masmonteil T. Rupture prématurée des membranes avant terme et accélération de la maturation pulmonaire. In : *JPOP 1995* : Rupture prématurée des membranes entre 26 et 37 SA. Dehan M., Frydman R. eds, Doin, Paris, 1994 : 90-6.
  61. Leviton A., Kuban K.C., Pagano M., Allred A.N., Van Marter L. Antenatal corticosteroids appear to reduce the risk of postnatal germinal matrix hemorrhage in intubated low birth weight babies. *Pediatrics* 1993; 91 : 1083-8.
  62. Levitz M., Jansen V., Dancis J. The transfert and metabolism of corticosteroids in the perfused human placenta. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978; 132 : 363-66.
  63. Liggins G.C. Premature delivery of foetal lambs infused with glucocorticoids. *J. Endocrinol.* 1969; 45 : 515-23.
  64. Liggins G.C., Howie R.N. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics* 1972; 50 : 515-5.
  65. Lockwood C.J., Senyei A.E., Dische

- R.M., Casal D., Shah K.D., Thung S.N., Jones L., Deligdisch L., Garite T.J. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325 : 669-74.
66. Lotze A., Knight G.R., Martin G.R. et coll. Improved pulmonary outcome after exogenous surfactant therapy for respiratory failure in term infants requiring extracorporeal membrane oxygenation. *J. Pediatr.* 1993; 122 : 261-68.
67. Mac Lean L.R., Lewis J.E., Krestenansky J.L. et coll. An amphipathic alpha helical decapeptide in phosphatidylcholine is an effective synthetic lung surfactant. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1993; 147 : 462-5.
68. Magny J.F., Francoual J. Phosphatidylglycerol in tracheal aspirate for diagnosing hyaline membrane disease. *Arch. Dis. Child.* 1987; 62 : 640-1.
69. Maher J.E., Cliver S.P., Goldenberg R.L. et coll. The effect of corticosteroid therapy in the very premature infant. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994; 170 : 869-73.
70. Marlow N., Roberts L., Cooke R. Outcome at 8 years for children with birthweights of 1250 gm or less. *Arch. Dis. Child.* 1993; 68 : 286-90.
71. Massaro D., Teich N., Maxwell S., Massaro G.D., Whitney P. Postnatal development of alveoli: regulation and evidence for a critical period in rats. *J. Clin. Invest.* 1985; 76 : 1297-305.
72. Mendelson C.R., Alcorn J.L., Gao E. The pulmonary surfactant protein genes and their regulation in fetal lung. *Seminars in Perinatol.* 1993; 17 : 223-32.
73. Ment L.R., Oh W., Ehrenkranz R.A., Philip A.G.S., Duncan C.C., Makuch R.W. Antenatal steroids, delivery mode, and intraventricular hemorrhage in preterm infants. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 172 : 795-800.
74. Mercier C.E., Soll R.F. Clinical trials of natural surfactant extract in respiratory distress syndrome. *Clin. Perinatol.* 1993; 20 : 711-35.
75. Moise A.A., Wearden M.E., Kozinetz C.A et coll. Antenatal steroids reduce the need for blood pressure support in extremely premature infants. *Am. J. Perinatol.* 1994; 11 : 171.
76. Morales W.J., Diebel N.D., Lazar A.J., Zadrozny D. The effect of antenatal dexamethasone on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestations with premature rupture of membranes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154 : 591-5.
77. Morales W.J., Angel J.L., O'Brien W.F., Knuppel R.A. Use of ampicillin and corticosteroids in premature rupture of membranes: a randomized study. *Obstet. Gynecol.* 1989; 73 : 721-6.
78. Morales W.J., O'Brien W.F., Angel J.L., Knuppel R.A., Sawai S. Fetal lung maturation: the combined use of corticosteroids and thyrotropin-releasing hormone. *Obstet. Gynecol.* 1989; 73 : 11-6.
79. Morley C.J., Greenough A. Respiratory compliance in premature babies treated with artificial surfactant (ALEC). *Arch. Dis. Child.* 1991; 66 : 467-71.
80. Mugford M., Piercy J., Chalmers I. Cost implications of different approaches to the prevention of respiratory distress syndrome. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66 : 757-64.
81. Notter R.H. Surface chemistry of pulmonary surfactant: the role of individual components. In: Robertson B., Van Golde L.M.G., Batenburg J.J. (eds): *Pulmonary surfactant: from molecular biology to clinical practice.* Amsterdam, Elsevier, 1992, 17-65.
82. Ohlsson A. Treatments of preterm premature rupture of the membranes: a meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 160 : 890-906.
83. Ornstein M., Ohlsson A., Edmonds J., Asztalos E. Neonatal follow-up of very low birthweight/extremely low birthweight infants to school age: a critical overview. *Acta paediatr. Scand.* 1991; 80 : 741-8.
84. Pandit P.B., Dunn M.S., Colucci E.A. Surfactant therapy in neonates with respiratory deterioration due to pulmonary hemorrhage. *Pediatrics* 1995; 95 : 32-6.
85. Pons J.C., Fournet P., Magny J.F., Frydman R. Prise en charge obstétricale des grossesses triples. *JPOP* 1994. Doin, Paris, 1994 : 14-30.
86. Post M., Smith B.T. Hormonal control of surfactant metabolism. In: *Pulmonary Surfactant, from molecular biology to*

- clinical practice. Robertson B., Van Golde L.M.G., Batenburg J.J. eds, Elsevier, Amsterdam, 1992 : 379-424.
87. Poulain F.R., Clements J.A. Pulmonary surfactant therapy. *West. J. Med.* 1995; 163 : 43-50.
  88. Raju T.N., Langenberg P. Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy : a meta-analysis. *J. Pediatr.* 1993;123 : 603-10.
  89. Robertson N.R.C. Should we look after babies less than 800 gm ? *Arch. Dis. Child.* 1993; 68 : 326-9.
  90. Robertson P.A., Sniderman S.H., Laros R.K., Cowan R., Heilbron D., Goldenberg R.L., Iams J.D., Creasy R.K. Neonatal morbidity according to gestational age and birth weight from five tertiary care centers in the United States from 1983 to 1986. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992; 166 : 1629-45.
  91. Schurch S., Bachofen H., Goerke J., Possmayer F. A captive bubble method reproduces the in situ behavior of lung surfactant monolayers. *J. Appl. Physiol.* 1989; 67 : 2389-96.
  92. Shaffer T.H., Wolfson M.R., Clark L.J. Liquid ventilation. *Pediatr. Pulmonol.* 1992; 14 : 102-109.
  93. Stein H.M., Martinez A., Blount L., Oyama K., Padbury J.F. The effects of corticosteroids and thyrotropin-releasing hormone on newborn adaptation and sympathoadrenal in preterm sheep. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1994, 171 : 17-24.
  94. Stein H.M., Oyama K., Martinez A. Effects of corticosteroids in preterm sheep on adaptation and sympathoadrenal mechanisms at birth. *Am. J. Physiol.* 1993; 264 : E763-9.
  95. Snyder J.M., Rodgers H.F., O'Brien J.A. et coll. Glucocorticoids effects on rabbit fetal lung maturation in vivo : an ultra-structural morphometric study. *Anat. Rec.* 1992; 232 : 133-40.
  96. Teramo K., Hallman M., Raivio K.O. Maternal glucocorticoid in unplanned premature labor. Controlled study on the effects of betamethasone phosphate on the phospholipids of the gastric aspirate and on the adrenal cortical function of the newborn infant. *Pediatr. Res.* 1980; 14 : 326-29.
  97. The Scottish low birthweight Study Group. The scottish low birtweight study : I. Survival, growth, neuromotor and sensory impairment. *Arch. Dis. Child.* 1992; 67 : 675-81.
  98. The Victorian Infant Collaborative Study Group. Improvement of outcome for infants of birth weight under 100 gm. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66 : 765-9.
  99. Van Golde L.M.G., Battenburg J.J., Robertson B. The pulmonary surfactant system : biochemical aspects and functional significance. *Physiol. Rev.* 1988; 68 : 374-455.
  100. Van Marter L.J., Leviton A., Kuban K.C.K. et coll. Maternal glucocorticoid therapy and reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1990; 86 : 331-36.
  101. Veen S., Ens-Dokkum M.H., Schreuder A.M., Verloove-Vanhorick S.P., Brand R., Ruys J.H. Impairments, disabilities, and handicaps of very preterm and very low birthweight infants at five years of age. *Lancet* 1991; 338 : 33-6.
  102. Verder H., Robertson B., Greisen G., et coll. Surfactant therapy and nasal continuous positive airway pressure for newborns with respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331 : 1051-5.
  103. Vermont Oxford Neonatal Network. A multicenter randomized trial comparing synthetic surfactant to modified bovine surfactant extract in the treatment of neonatal respiratory distress syndrome. *Ross Special Conference : Hot Topics'94 in Neonatology*, Washington, December 4-6, 1994.
  104. Voyer M. Quel est le pronostic des enfants nés avant terme ? III. Devenir à l'âge scolaire. *Arch. Fr. Pédiatr.* 1986; 43 : 741-9.
  105. Walther F.J., Taeusch H.W. Pathophysiology of neonatal surfactant insufficiency : clinical aspects. In : Robertson B., Van Golde L.M.G., Batenburg J.J, eds. *Pulmonary Surfactant : from molecular biology to clinical practice.* Amsterdam, Elsevier 1992 : 485-524.
  106. Walti H., Paris-Llado J., Bréart G. Prévention de la maladie des membranes hyalines par les surfactants exogènes . In :

- Progrès en Néonatalogie, J.P. Relier ed. Karger, Basel, 1994 : 117-27.
107. Ward R.M. Drug therapy of the fetus. *J. Clin. Pharmacol.* 1993; 33 : 780-89.
108. Ward R.M. pharmacologic enhancement of fetal lung maturation. In : *Pediatrics in Perinatology : fetal drug therapy* (vol 21). W.B. Saunders, Philadelphia, 1994, 523-42.
109. Wigton T.R., Tamura R.K., Wicstrom E., Atkins V., Deddish R., Socol M.L. Neonatal morbidity after preterm delivery in the presence of documented lung maturity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 169 : 951-5.
110. Yu V.Y.H., Gomez J.M., Shah V., McCloud P.I. Survival prospects of extremely preterm infants : a ten-year experience in a single perinatal center. *Am. J. Perinatol.* 1992; 9 : 164-9.
111. Zupan V., Billaudot C., Dehan M. Que reste-t-il de la dysplasie broncho-pulmonaire ? In : *Journée parisiennes de Pédiatrie 1994*. Flammarion Médecine-Sciences, Paris, 1994 : 190-5.
112. Zupan V., Dehan M., Rougeot C., Dworzak P., Magny J.F., Quentin P. Evaluation précoce du risque de dysplasie bronchopulmonaire. *Arch. Fr. Pédiatr.* 1990; 47 : 565-9.