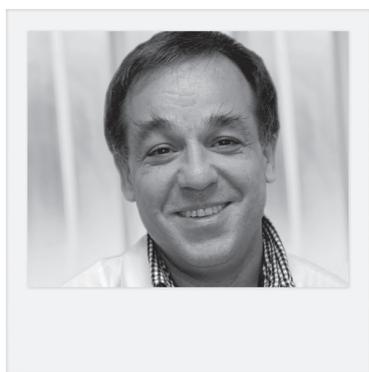


Prévention de la dysplasie bronchopulmonaire : où en est-on en 2016 ?

RÉSUMÉ : La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est responsable d'une insuffisance respiratoire prolongée chez le grand prématuré. Elle est la conséquence d'agressions multiples sur un poumon très immature. Peu de traitements préventifs ont montré leur efficacité dans des essais randomisés. Ce sont l'utilisation du surfactant exogène, au mieux dans les 3 premières heures de vie, le contrôle étroit de l'oxygénothérapie dès la salle de naissance, la caféine et la vitamine A.

Les corticothérapies systémiques sont efficaces, mais leurs effets secondaires neurologiques font déconseiller leur usage en routine. Un essai récent fera peut-être modifier l'attitude sur ce point. Les corticothérapies inhalées n'ont pas montré leur efficacité, mais là aussi, un essai récent est susceptible de faire revoir cette approche. Certaines stratégies ventilatoires sont également proposées pour prévenir une évolution respiratoire défavorable, même si les données doivent être analysées avec prudence.

Enfin, la diminution de l'incidence de la DBP chez les "moins" prématurés et la moindre sévérité actuelle de la présentation actuelle de cette pathologie laissent à penser que des progrès ont été réalisés. Ils résultent d'une approche globale associant stratégies de protection pulmonaire et approches médicamenteuses et nutritionnelles, lesquelles sont efficaces bien que non évaluées dans des essais randomisés.



→ P.-H. JARREAU

Service de Médecine et Réanimation néonatales de Port-Royal, Département hospitalo-universitaire "Risques et Grossesse", Université Paris Descartes, Hôpitaux universitaires Paris Centre, Site Cochin, PARIS.

La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est la principale séquelle respiratoire des grands prématurés et se caractérise par la nécessité d'un support respiratoire ou d'une supplémentation en oxygène prolongés. C'est une pathologie du développement pulmonaire distal, qui est interrompue prématurément et qui aboutit à une alvéolisation diminuée ainsi qu'à une raréfaction du lit capillaire.

Elle est avant tout la conséquence de l'immaturité pulmonaire. Mais la prise en charge respiratoire des grands prématurés est par elle-même susceptible d'aggraver l'évolution vers une DBP, permettant de proposer une amélioration de la prise en charge et certains traitements médicamenteux.

Rappelons qu'il est parfois difficile de distinguer les traitements "préventifs" des traitements "curatifs", car l'évolution d'un enfant vers une DBP est habituellement prévisible avant la date formelle du diagnostic de sévérité à 36 SA, et les traitements proposés avant cette date sont autant préventifs que curatifs.

Amélioration de la prise en charge

1. Oxygénothérapie

L'oxygène est un facteur de risque bien connu d'évolution vers la DBP. La FiO_2 administrée doit donc être étroitement contrôlée aussitôt que de l'oxygène est

POINTS FORTS

- ⇒ La stabilisation respiratoire des grands prématurés en salle de naissance nécessite la mise sous CPAP nasale.
- ⇒ La corticothérapie systémique ou inhalée pour prévenir ou traiter l'évolution vers une DBP n'est pas recommandée en routine. Des essais récents sont susceptibles de modifier cette attitude.
- ⇒ Le surfactant exogène n'est plus recommandé en prophylaxie, mais doit être utilisé rapidement lorsqu'il existe une indication curative.
- ⇒ L'oxygénothérapie doit être étroitement contrôlée dès la salle de naissance.

administré et ce dès la salle de naissance [1], ce qui suppose d'y disposer d'un oxygène de pouls. En cours d'hospitalisation, l'apport d'oxygène nécessaire est plus difficile à déterminer, des cibles basses de saturation étant associées à moins de DBP et de rétinopathies [2, 3] mais également à une augmentation de la mortalité. La Société Française de Néonatalogie (SFN) doit faire des propositions sur ce sujet très prochainement.

2. Surfactants exogènes

L'administration de surfactant exogène dans la MMH (Maladie des membranes hyalines) est efficace pour prévenir l'évolution vers une DBP. Cette efficacité est plus marquée lorsque le surfactant est administré tôt, avant 3 heures de vie [4], avec un risque relatif (RR) de 0,69 (IC 95 % : 0,55-0,86). Les nouveaux surfactants artificiels incluant des protéines sont aussi efficaces que les naturels [5], mais ils ne sont pas disponibles actuellement.

Le bénéfice d'une administration prophylactique, dans les 15 premières minutes de vie, a été remis en cause par les études les plus récentes ayant appliqué précocement une CPAP nasale (*Continuous positive airway pressure*) [6], et la prophylaxie n'est donc plus actuellement recommandée [7].

Cependant, le choix du curatif doit être fait rapidement.

À côté du protocole INSURE (*Intubation-SURfactant-Extubation*), se développent actuellement des modes d'administration moins invasifs (sans intubation) à l'aide de sondes d'aspiration, de sondes gastriques ou de cathéters spécifiquement dédiés, introduits dans la trachée à l'aide d'un laryngoscope chez des enfants pris en charge en CPAP. Ces techniques ont le mérite d'éviter une intubation et une ventilation mécanique sur tube. Les essais publiés ne montrent pas clairement de bénéfice en termes de DBP ou de survie sans DBP, mais en appuient la faisabilité [8]. Elles sont de plus en plus utilisées.

La nébulisation de surfactant est une perspective intéressante, mais pas encore aboutie [9].

L'administration tardive de surfactant a été proposée chez des enfants encore intubés, évoluant clairement vers une DBP. Les résultats actuellement publiés [10, 11] sont négatifs, y compris en association au monoxyde d'azote [10].

3. Stratégies ventilatoires

L'optimisation de la prise en charge en salle de travail est essentielle, les lésions

pulmonaires pouvant être induites dès les premières minutes de vie. Les principes reposent sur la limitation des volumes courants, l'utilisation d'une inspiration prolongée à haute pression pour établir la capacité résiduelle fonctionnelle (CRF) et l'application précoce d'une CPAP.

Après cette période critique, plusieurs approches ventilatoires ont été proposées, mais peu d'entre elles ont montré leur efficacité pour prévenir la DBP.

>>> La simple **synchronisation** du nouveau-né avec son respirateur (utilisation du *trigger*) représente un progrès certain en ventilation conventionnelle, et est indispensable pour limiter la lutte de l'enfant contre son respirateur. En revanche, il n'a pas été démontré qu'elle permettait de prévenir la DBP [12].

>>> Les méta-analyses tendent à prouver que la **ventilation en pression contrôlée ciblée en volume** pourrait apporter un bénéfice pour réduire la DBP avec un RR à 0,61 (IC 95 % : 0,46-0,82) [13]. Néanmoins, l'hétérogénéité des modes de régulation du volume délivré et les petits effectifs des essais regroupés incitent à la prudence quant à des conclusions définitives [14].

>>> La **ventilation à haute fréquence** a une efficacité modeste avec un RR à 0,86 (IC 95 % : 0,78-0,96) [15]. Cet effet bénéfique est en outre différent suivant le type de ventilateur. Ces résultats sont tempérés par la grande hétérogénéité chronologique et méthodologique des essais intégrés à la méta-analyse, et ne font pas recommander une utilisation systématique pour prévenir la DBP. Il est en revanche intéressant de souligner que si l'effet à court terme sur la DBP peut ne pas être significatif, les effets respiratoires à long terme devraient être pris en compte au-delà de ce critère. Il a en effet été démontré que l'OHF (Oscillation à haute fréquence) améliorerait la fonction respiratoire à 11-14 ans chez les enfants inclus dans l'essai anglais publié en

REVUES GÉNÉRALES

Pneumologie

2002 et suivis à très long terme [16], alors qu'aucun effet bénéfique de la haute fréquence sur la DBP n'avait été observé.

>>> Les modes de **ventilation non invasive**, pression positive continue (PPC ou CPAP) nasale et ventilation en pression positive par voie nasale (NIPPV), n'ont pas clairement démontré d'effet préventif sur la DBP. Une méta-analyse sur les essais récents utilisant la CPAP montre un effet marginal sur DBP ou décès avec un RR à 0,91 (IC 95 % : 0,84-0,99) [17]. Il est néanmoins probable que ces modes non invasifs sont préférables à la prolongation d'une ventilation par voie endotrachéale.

>>> **L'hypercapnie permissive**, largement proposée chez l'adulte, est susceptible de diminuer le baro/volutraumatisme qui vient aggraver les lésions pulmonaires. Les rares essais randomisés ne démontrent pas d'effet sur l'incidence de la DBP, y compris le plus récemment publié [18]. En revanche, des inquiétudes existent sur des effets neurologiques délétères, et les recommandations actuelles sont de l'utiliser avec prudence, bien que ce soit actuellement une pratique répandue [19].

Au total, il est difficile de conclure de manière définitive sur les modes ventilatoires les plus aptes à prévenir la DBP. D'autres intérêts de ces modes ventilatoires (durée de ventilation, sevrage, etc.) sont mieux établis, et peuvent les faire recommander en routine clinique. Il est probable qu'un ensemble de pratiques protectrices du poumon a un effet préventif sur la DBP, expliquant la diminution de l'incidence chez les enfants nés après 28 SA et la moindre gravité des DBP actuelles, même si les essais randomisés ne sont pas toujours concluants.

4. Fermeture du canal artériel

Si l'association canal artériel (CA) persistant et DBP est bien établie, il n'a en revanche pas été prouvé que la ferme-

ture du CA, qu'elle soit médicamenteuse ou chirurgicale, avait un effet préventif sur la DBP [20].

5. Restriction hydrique et diurétiques

Des apports hydriques importants ont été associés à une fonction pulmonaire altérée ou une DBP. L'intérêt de leur limitation pour prévenir la DBP a été montrée dans une étude rétrospective [21], mais la méta-analyse de la Cochrane ne montre qu'une tendance statistique non significative pour la prévention de la DBP [22]. Il est probable qu'une restriction prudente et adaptée aux pertes de l'enfant soit indiquée, et qu'il faille éviter les expansions volémiques précoces, souvent systématiques et inopportunes, ou injustifiées [23].

Les diurétiques en phase précoce n'ont pas montré davantage d'efficacité sur la prévention de la DBP, et sont potentiellement dangereux [24].

Traitements médicamenteux

1. Corticothérapie postnatale

La réaction inflammatoire du poumon étant probablement l'un des facteurs majeurs d'évolution vers la DBP, les corticoïdes ont été proposés pour prévenir cette évolution. La dexaméthasone postnatale réduit les besoins de ventilation mécanique à 28 jours de vie et à 36 SA. Il réduit également l'incidence de la DBP, mais augmente le risque d'infirmité motrice cérébrale ou de rétinopathie. Son utilisation est donc déconseillée, sauf cas particuliers d'une extrême gravité, tant par les recommandations nationales qu'internationales [25, 26].

La plupart des essais ont été réalisés avec la dexaméthasone. L'essai PREMILOC, qui utilise l'hémisuccinate d'hydrocortisone [27], vient d'être publié et montre une diminution signi-

ficative de la survie sans DBP ; mais les résultats à 2 ans sont attendus avant de proposer ce traitement préventif.

Un choix alternatif pourrait être l'utilisation de corticoïdes inhalés. Mais ils n'ont pas clairement démontré leur efficacité en prévention de la DBP et, jusqu'à présent, les effets à long terme n'ont pas été évalués. L'essai NEUROSIS (administration préventive de budésonide) publié récemment [28] montre une diminution significative du taux de DBP (28 % vs 38 % ; RR à 0,74 [IC 95 % : 0,60-0,91]), mais avec une mortalité à 36 SA légèrement augmentée bien que non significative. Les résultats à 2 ans d'âge corrigé sont attendus et, actuellement, il n'est pas recommandé d'utiliser ce traitement. Une approche différente a été proposée récemment : l'administration concomitante de surfactant et de budésonide a montré, dans un essai randomisé, une diminution significative du risque de décès ou DBP [29].

2. Monoxyde d'azote (NO) inhalé

Plusieurs études expérimentales donnent des résultats positifs sur l'alvéolisation de l'administration systématique de NO inhalé, mais les multiples essais cliniques randomisés n'appuient pas l'intérêt du NO inhalé dans la prévention de la DBP. Il n'est pas actuellement recommandé [30].

3. Caféine

Elle est utilisée pour la prévention des apnées, et est associée à une réduction significative des durées de ventilation trachéale et non invasive, d'oxygénothérapie et du taux de DBP à 36 SA. Elle a en outre un effet bénéfique sur le devenir neurodéveloppemental à long terme [31, 32].

4. Vitamine A

Administrée en IM, elle a montré un bénéfice modeste sur la survenue

d'une DBP [33], mais est difficilement utilisable en pratique du fait de la voie d'administration proposée dans les essais randomisés et peu utilisée en pratique courante. Un essai de supplémentation orale en vitamine A dans une population d'extrêmes prématurés est en cours (*NeoVita Trial*) [34].

5. Azithromycine

C'est un macrolide qui a des propriétés anti-inflammatoires. Il pourrait réduire le risque de DBP [35, 36], mais les essais inclus dans les méta-analyses posent des problèmes méthodologiques susceptibles d'en altérer les conclusions. Par ailleurs, le manque de données pharmacologiques et l'inquiétude sur l'émergence de germes résistants ne font pas recommander ce traitement en dehors d'essais cliniques [37]. L'azithromycine ou d'autres macrolides sont utilisés à part pour le traitement de la colonisation à *Ureaplasma urealyticum*. S'ils peuvent être efficaces pour traiter la colonisation, il n'est pas actuellement établi que ce traitement prévienne la DBP [38].

6. Autres traitements

Les **antioxydants** sont sans efficacité prouvée sur la DBP à ce jour. L'**inositol** est un phospholipide impliqué dans la synthèse et la sécrétion du surfactant. Il n'a pas, à ce jour, démontré d'effet préventif sur la DBP, même si des effets sur d'autres morbidité ont été montrés [39]. Un essai randomisé est en cours.

Prise en charge de la DBP établie en hospitalisation

1. Prise en charge nutritionnelle et hydroélectrolytique

Un **apport calorico-protéique suffisant** est indispensable pour assurer une croissance pulmonaire adéquate après la première semaine de vie (au moins 120 à 130 kcal/kg/j et 3,5 à 4 g/kg/j de

protéines). En post-hospitalisation, les besoins estimés d'un enfant dysplasique sont supérieurs de 15 à 25 % à ceux d'un enfant sans DBP, pouvant atteindre 140 à 150 kcal/kg/j. Le statut nutritionnel à 2 ans est un facteur prédictif du devenir respiratoire ultérieur [40].

2. Diurétiques

Une fois la DBP "établie", il existe fréquemment une rétention hydrosodée qui peut justifier une limitation des apports hydriques, mais qui ne doivent jamais faire diminuer les apports calorico-protéiques (imposant éventuellement le recours à des alimentations entérales très concentrées à 1 kcal/mL).

Les enfants atteints de DBP nécessitent fréquemment – au cours de leur évolution, surtout lorsque les apports caloriques empêchent une limitation suffisante des apports hydriques – un traitement diurétique, qui doit être manié avec précaution car susceptible d'induire des désordres hydroélectrolytiques.

La méta-analyse de la Cochrane sur les thiazidiques, associés ou non avec la spironolactone, montrent une diminution de la mortalité en cours d'hospitalisation avec un RR à 0,30 (IC 95 % : 0,09-0,93) et une amélioration de la compliance pulmonaire [41]. Celle sur l'administration de furosémide ne montre pas d'effet significatif avant 3 semaines de vie, et améliore transitoirement la compliance et l'oxygénation en dose unique après cet âge [42]. Les essais inclus dans ces analyses sont petits avec une grande hétérogénéité, amenant les auteurs à considérer qu'il n'y a pas de preuves suffisantes pour recommander ces thérapeutiques, ou en tout cas à les utiliser avec grande prudence [40].

3. Thérapeutiques inhalées

Aucune donnée de la littérature ne justifie la mise sous corticoïdes inhalés

au long cours, pas plus que l'utilisation des bronchodilatateurs et anti-allergiques inhalés. Les bronchodilatateurs peuvent être essayés de manière limitée pour améliorer transitoirement la fonction respiratoire, mais les preuves sont très limitées [43].

Les thérapeutiques de l'avenir

Bien que des données expérimentales aient pu faire proposer l'utilisation de facteurs de croissance comme le VEGF en prévention de la DBP [44], ces thérapeutiques ne semblent pas être une perspective à court terme.

En revanche, l'utilisation de cellules souches mésenchymateuses pourrait être proposée rapidement chez le prématuré humain [45]. Ces cellules résident dans tous les tissus, mais ont des caractéristiques fonctionnelles spécifiques suivant le tissu dans lequel elles résident, et interviennent dans la réparation tissulaire. Des données expérimentales, notamment chez le raton soumis à une hyperoxie en période néonatale (période d'alvéolisation dans cette espèce), montrent que l'administration préventive intratrachéale de ces cellules permet de limiter les troubles de l'alvéolisation induits par l'hyperoxie. L'utilisation curative a des effets plus discutés. Les effets sont observables tant sur le plan de l'alvéolisation que de la vascularisation et sur la réduction de l'inflammation.

L'application en clinique humaine va nécessiter de préciser les conditions d'utilisation (moment optimal de l'administration, voie d'administration, doses, sources des cellules, conditions de culture).

Une première étude de phase I (faisabilité et sécurité) chez l'extrême prématuré a été menée en administrant les cellules par voie endotrachéale chez 9 patients

REVUES GÉNÉRALES

Pneumologie

à haut risque de DBP. Les résultats montrent une diminution des paramètres inflammatoires chez les enfants traités et une moindre sévérité de la DBP sans effet secondaire notable [46].

Quelles recommandations pour la sortie et le suivi pédiatrique ?

De nombreuses études évaluant le devenir respiratoire à moyen et long terme des enfants prématurés sont désormais disponibles. Elles montrent que la grande prématurité est responsable d'une augmentation significative de la morbidité respiratoire et d'une altération des fonctions respiratoires, et que ce devenir est aggravé par le diagnostic de DBP. Ce ne sont pas seulement les enfants dysplasiques qui doivent être suivis sur ce plan.

Bibliographie

- VENTO M, MORO M, ESCRIG R *et al.* Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics*, 2009;124:e439-e449.
- SCHMIDT B, WHYTE RK, ASZTALOS EV *et al.* Effects of targeting higher vs lower arterial oxygen saturations on death or disability in extremely preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2013;309:2111-2120.
- CARLO WA, FINER NN *et al.*; Support Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. *N Engl J Med*, 2010;362:1959-1969.
- BAHADUE FL, SOLL R. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2012;11:CD001456.
- PFISTER RH, SOLL RF, WISWELL T. Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2007:CD006069.
- ROJAS-REYES MX, MORLEY CJ, SOLL R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2012;3:CD000510.
- SWEET DG, CARNIELLI V, GREISEN G *et al.* European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*, 2013;103:353-68.
- MORE K, SAKHUJA P, SHAH PS. Minimally invasive surfactant administration in preterm infants: a meta-narrative review. *JAMA Pediatr*, 2014;168:901-908.
- ABDEL-LATIF ME, OSBORN DA. Nebulised surfactant in preterm infants with or at risk of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2012;10:CD008310.
- BALLARD RA, KELLER RL, BLACK DM *et al.* Randomized Trial of Late Surfactant Treatment in Ventilated Preterm Infants Receiving Inhaled Nitric Oxide. *J Pediatr*, 2016;168:23-29 e4.
- HASCOET JM, PICAUD JC, LIGI I *et al.* Late Surfactant Administration in Very Preterm Neonates With Prolonged Respiratory Distress and Pulmonary Outcome at 1 Year of Age: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*, 2016;170:365-372.
- GREENOUGH A, DIMITRIU G, PRENDERGAST M *et al.* Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2008:CD000456.
- PENG W, ZHU H, SHI H *et al.* Volume-targeted ventilation is more suitable than pressure-limited ventilation for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2014;99:F158-F165.
- KESZLER M, SANT'ANNA G. Mechanical Ventilation and Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*, 2015;42:781-796.
- COOLS F, OFFRINGA M, ASKIE LM. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2015;3:CD000104.
- GREENOUGH A, PEACOCK J, ZIVANOVIC S *et al.* United Kingdom Oscillation Study: long-term outcomes of a randomised trial of two modes of neonatal ventilation. *Health Technol Assess*, 2014;18:v-xx, 1-95.
- SCHMOLZER GM, KUMAR M, PICHLER G *et al.* Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2013;347:f5980.
- THOME UH, GENZEL-BOROVICZENY O, BOHNHORST B *et al.* Permissive hypercapnia in extremely low birthweight infants (PHELBI): a randomised controlled multicentre trial. *Lancet Respir Med*, 2015;3:534-543.
- VAN KAAM AH, DE JAEGERE AP, RIMENSBERGER PC *et al.* Incidence of hypo- and hypercapnia in a cross-sectional European cohort of ventilated newborn infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2013;98:F323-F326.
- BENTZ WE. Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*, 2016;137:1-6.
- OH W, POINDEXTER BB, PERRITT R *et al.* Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*, 2005;147:786-790.
- BELL EF, ACARREGUI MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2014;12:CD000503.
- OSBORN DA, EVANS N. Early volume expansion for prevention of morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2004:CD002055.
- STEWART A, BRION LP, SOLL R. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2011:CD001454.
- American Academy Of Pediatrics. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*, 2002;109:330-338.
- JARREAU PH, FAYON M, BAUD O *et al.* Utilisation de la corticothérapie postnatale chez le nouveau-ne premature dans la prevention et le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire : etat des lieux et conduite a tenir. *Arch Pediatr*, 2010;17:1480-1487.
- BAUD O, MAURY L, LEBAIL F *et al.* Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet*, 2016;387:1827-1836.
- BASSLER D, PLAVKA R, SHINWELL ES *et al.* Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*, 2015;373:1497-1506.
- YEH TF, CHEN CM, WU SY *et al.* Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016;193:86-95.
- BARRINGTON KJ, FINER N. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2010:CD000509.
- SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P *et al.* Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 2006;354:2112-2121.
- SCHMIDT B, ROBERTS RS, DAVIS P *et al.* Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*, 2007;357:1893-1902.
- DARLOW BA, GRAHAM PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2007:CD000501.
- MEYER S, GORTNER L, NeoVita ATI. Early post-natal additional high-dose oral vitamin A supplementation versus placebo for 28 days for preventing bronchopulmonary dysplasia or death in extremely low birth weight infants. *Neonatology*, 2014;105:182-188.
- NAIR V, LOGANATHAN P, SORAISHAM AS. Azithromycin and other macrolides for prevention

- of bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*, 2014;106:337-347.
36. SMITH C, EGUNSOLA O, CHOONARA I *et al.* Use and safety of azithromycin in neonates: a systematic review. *BMJ Open*, 2015;5:e008194.
 37. JENSEN EA, FOGLIA EE, SCHMIDT B. Evidence-Based Pharmacologic Therapies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Application of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. *Clin Perinatol*, 2015;42:755-779.
 38. VISCARDI RM, KALLAPUR SG. Role of Ureaplasma Respiratory Tract Colonization in Bronchopulmonary Dysplasia Pathogenesis: Current Concepts and Update. *Clin Perinatol*, 2015;42:719-738.
 39. HOWLETT A, OHLSSON A, PLAKKAL N. Inositol in preterm infants at risk for or having respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2015;2:CD000366.
 40. POINDEXTER BB, MARTIN CR. Impact of Nutrition on Bronchopulmonary Dysplasia. *Clin Perinatol*, 2015;42:797-806.
 41. STEWART A, BRION LP, AMBROSIO-PEREZ I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2011:CD001817.
 42. STEWART A, BRION LP. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online), 2011:CD001453.
 43. CLOUSE BJ, JADCHERLA SR, SLAUGHTER JL. Systematic Review of Inhaled Bronchodilator and Corticosteroid Therapies in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia: Implications and Future Directions. *PLoS ONE*, 2016;11:e0148188.
 44. THEBAUD B, LADHA F, MICHELAKIS ED *et al.* Vascular endothelial growth factor gene therapy increases survival, promotes lung angiogenesis, and prevents alveolar damage in hyperoxia-induced lung injury: evidence that angiogenesis participates in alveolarization. *Circulation*, 2005;112:2477-2486.
 45. PIERRO M, CIARMOLI E, THEBAUD B. Bronchopulmonary Dysplasia and Chronic Lung Disease: Stem Cell Therapy. *Clin Perinatol*, 2015;42:889-910.
 46. CHANG YS, AHN SY, YOO HS *et al.* Mesenchymal stem cells for bronchopulmonary dysplasia: phase 1 dose-escalation clinical trial. *J Pediatr*, 2014;164:966-72 e6.

L'auteur a déclaré être invité régulièrement à des congrès par le laboratoire Chiesi France. Il fait partie du comité d'experts en Néonatalogie de la société AbbVie.