

Utilisation du sildénafil dans l'hypertension artérielle pulmonaire du prématuré atteint de dysplasie bronchopulmonaire

Alexandra Fortier

▶ **To cite this version:**

Alexandra Fortier. Utilisation du sildénafil dans l'hypertension artérielle pulmonaire du prématuré atteint de dysplasie bronchopulmonaire. Médecine humaine et pathologie. 2014. dumas-01160391

HAL Id: dumas-01160391

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01160391

Submitted on 5 Jun 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

_____

UTILISATION DU SILDENAFIL DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE DU PREMATURE ATTEINT DE DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE

_____

THESE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice
le 30 septembre 2014
par

Alexandra FORTIER
née le 15 février 1984 à Nice

pour obtenir le grade de
Docteur en Médecine (diplôme d'État)

Examinateurs de la thèse

Monsieur le Professeur Marc ALBERTINI	Président
Madame le Professeur Dominique CRENESSE	Assesseur
Madame le Docteur Pamela MOCERI	Assesseur
Madame le Docteur Marie SAINT FAUST	Directrice de thèse

UNIVERSITE DE NICE SOPHIA-ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE DE NICE

_____

UTILISATION DU SILDENAFIL DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE DU PREMATURE ATTEINT DE DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE

_____

THESE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice
le 30 septembre 2014
par

Alexandra FORTIER
née le 15 février 1984 à Nice

pour obtenir le grade de
Docteur en Médecine (diplôme d'État)

Examinateurs de la thèse

Monsieur le Professeur Marc ALBERTINI	Président
Madame le Professeur Dominique CRENESSE	Assesseur
Madame le Docteur Pamela MOCERI	Assesseur
Madame le Docteur Marie SAINT FAUST	Directrice de thèse

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er novembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Assesseurs	M. CARLES Michel Mme BREUIL Véronique M. ESNAULT Vincent
Conservateur de la bibliothèque	M. SCALABRE Grégory
Chef des services administratifs	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SCHNEIDER Maurice
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M.GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme	LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique (50.04)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M.	BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)

M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépato Gastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50-03)

M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M.	SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie–Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme	MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	DIOMANDE Mohenou Isidor	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
M.	MAKRIS Démosthènes	Pneumologie
M.	PITTET Jean-François	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme	CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

REMERCIEMENTS

A notre Maître et Président du jury

Monsieur le Professeur Marc ALBERTINI

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury de thèse.

Vos connaissances en pédiatrie, votre accessibilité et votre implication dans notre formation d'interne m'ont permis de bénéficier d'un enseignement de qualité tout au long de mon internat.

Veuillez recevoir ici l'expression de ma très haute considération.

A notre maître et juge

Madame le professeur Dominique CRENESSE

Vous avez accepté spontanément de participer au jury de cette et je vous en suis profondément reconnaissante.

Je vous remercie de votre présence.

Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma profonde gratitude.

A notre maître et juge

Madame le Docteur Pamela MOCERI

Je te remercie de m'avoir fait l'honneur et le plaisir de juger ce travail.

J'ai apprécié ton enthousiasme à propos de mon travail.

Sois assurée de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A ma directrice de thèse

Madame le Docteur Marie SAINT FAUST

Je t'exprime mes profonds remerciements pour ton aide compétente, ta patience et tes encouragements tout au long de ce travail.

Merci de m'avoir accordé ta confiance dans cette aventure qui a duré plus longtemps que je ne l'aurais cru.

J'ai beaucoup aimé travailler à tes côtés dans ce difficile service qu'est la réanimation néonatale.

Reçois ici le témoignage de ma gratitude et de mon profond respect.

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance aux personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail :

Madame le Docteur Isabelle LIGI, praticien hospitalier au CHU de la conception à Marseille,

Je vous remercie de m'avoir permis de consulter les dossiers de vos petits patients à Marseille.

Monsieur le Docteur Antoine TRAN,

Je te remercie de t'être occupé de la partie statistique de mon étude, même si tu l'as trouvée facile !

A Maman, tu as toujours été là pour moi et tu seras toujours d'un grand soutien dans ma vie!! Tu as toujours été un exemple pour moi (la preuve je t'ai copiée) et je me fais une joie de travailler bientôt à tes côtés.

A Mikaël et Robin, mes frérots. Pour tous nos fou-rires et nos disputes d'antan.

A Oscar, mon filleul. Tu as l'avenir devant toi !

A Clara, Julien, Cécile, mes parrain et marraine, Jean-Pierre et Eliane, Barbara (et sa famille), les Schori et le reste de ma famille. Merci d'avoir toujours été là et pour tous ces bons moments passés ensemble.

A Laurène, ça y est tu rentres enfin en France, il était temps. On va enfin pouvoir se revoir régulièrement ! **A PA** (c'est pas facile !)**, Caro, Ianis, Lauryl, Adrien, Marianne, Julien, Justine, Baptiste et les enfants Yohann, Clara, Nathis et le petit Louis** (mon premier petit patient), merci de votre amitié et vos encouragements, j'ai de la chance de vous avoir. Vivement la prochaine soirée mensuelle (si c'est chez moi, sachez que ce sera régime !!).

A tous mes co-internes de pédiatrie, Fabien (alors, une nouvelle rumeur ? Tu rentres bientôt dans le sud ouest, c'est dommage, je m'étais éclatée pendant nos stages ensemble), **Caro** (il faut vraiment qu'on se fasse une bouffe !), **Gwen** (merci pour les tournures de phrases),

Camille (toujours à fond mais c'est pour ça qu'on t'aime) **Nader, Marie, Diane, Arnaud, Sandra, Céline, Joy, Pauline, Alice, Sybille, Mathilde, Jennifer, Jonathan, Elise et tous les autres…** et une pensée pour une ancienne interne de pédiatrie qui nous a quittés, **Letizia,** tu es partie trop tôt…

A tous mes autres co-internes. Caroline (vive la radio ped), **Faustine, Laure-Elise** (les urgences avec toi c'était top), **Cédric et Nico (**Tic et Tac, c'est fini les blagues à la con ?), **Cynthia, Guillaume, Raphaël.**

A l'équipe de pédiatrie d'Antibes. Dr Moreigne (je me fais une joie de bientôt travailler avec vous), **Ali, Sophie** (finalement, on n'aura pas beaucoup bossé ensemble ! sniff), **Héloïse** (ça me fait plaisir de nouveau travailler à tes côtés), et bien sûr les personnes sans qui le service ne pourrait pas aussi bien tourner : **Jacqueline, Laure** (félicitations pour ton petit), **Kinaly, Sylviane** (alors la retraite ?)**, Gaëlle** (toujours accro au Nutella ?)**, Valentine** (dis tu reviendras un jour ?), **Laetitia, Pascale, Manu, Sabrina, Lucie**, et les autres…

A l'équipe de l'U1/5ème/hôpital de semaine/de jour, Marie-Laure, Camille, Mélina, Emilie, Sandrine (les 2), **Christiane,…** avec qui j'ai passé un an. C'est avec vous que j'ai appris les bases de la pédiatrie.

A l'équipe de radio pédiatrie : Dr Geoffray, Corinne, Carole, Béatrice, Myriam, Marco et tous les autres. J'ai adoré mon stage, je ne regarde plus une radio ou une écho sans penser à vous.

A l'équipe de réanimation néonatale et de néonatologie, Anne-Marie, Christian, Florence, Stéphanie, Julie, toutes les puéricultrices et auxiliaires. Vous m'avez fait aimer la néonat. S'il n'y avait pas eu le libéral…

A l'équipe des urgences pédiatriques : Hervé, Isabelle, Carole, Laure, Margot, Claire, Béatrice, Hubert, Robert, les puer/infirmières, AP, vous êtes tous une super équipe. Je tiens à faire une dédicace spéciale aux secrétaires, **Laurence, Cécile et Hélène :** merci pour les coups de fil, fax etc, sans vous je ne sais pas si j'aurais fini ma thèse…

Enfin, à tous les chefs de pédiatrie, Lisa, Marie, Gaëlle, Françoise et les autres…Merci de m'avoir appris mon métier.

Et évidemment, à tous ceux que j'oublie…

Enfin et surtout, à celui qui aurait dû être là : Papa. Je pense toujours très fort à toi

Sommaire

Liste des Abréviations 19

INTRODUCTION 21

I. CONTEXTE DE L'ETUDE 21

II. HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE (HTAP) 23

II 1. PHYSIOPATHOLOGIE MACROCIRCULATOIRE 23

II 2. PHYSIOPATHOLOGIE MICROCIRCULATOIRE 26

II 3. DIAGNOSTIC DE L'HTAP 29

II 4. TRAITEMENT GENERAL 33

II 5. TRAITEMENT SPECIFIQUE 35

II 6. UTILISATION DU SILDENAFIL CHEZ LE NOUVEAU-NE ET LE NOURRISSON 43

III. DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE (DBP) 47

III 1. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE 47

III 2. EMBRYOLOGIE 49

III 3. DESCRIPTION LESIONELLE ET PHYSIOPATHOLOGIE 57

III 4. PRESENTATION INITIALE 58

III 5. PREVENTION ET TRAITEMENT 60

IV. OBJECTIFS DE L'ETUDE 65

MATERIELS ET METHODES 66

I. ENQUETE ET OBJECTIFS 66

I 1. TYPE D'ETUDE 66

I 2. POPULATION D'ETUDE 66

I 3. OBJECTIFS PRIMAIRE ET SECONDAIRES 67

II. MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES 68

III. DIAGNOSTIC D'HTAP 69

IV. CRITERES DE JUGEMENT 70

V. ANALYSE STATISTIQUE 71

RESULTATS 72

I. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE 72

I 1. PATIENTS 72

I 2. CARACTERISTIQUES GENERALES 77

I 3. CARACTERISTIQUES RESPIRATOIRES 78

II. UTILISATION DU SILDENAFIL 80

II 1. OBJECTIF PRINCIPAL 80

II 2. OBJECTIFS SECONDAIRES 84

II 3. COMORBIDITES ET MORTALITE 91

DISCUSSION **94**

I. POPULATION ETUDIEE *94*
I 1. FACTEURS DE RISQUE D'HTAP 94
I 2. FACTEURS AGGRAVANT L'HTAP 96

II. LE MONOXYDE D'AZOTE INHALE *100*
II 1. TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION 100
II 2. DONNEES GENERALES 100
II 3. TOLERANCE 101

III. LE SILDENAFIL *103*
III 1. DONNEES GENERALES 103
III 2. EFFICACITE 104
III 3. INNOCUITE 108
III 4. COMPARAISON SEVRAGE iNO RAPIDE (≤2 JOURS)/LENT (≥6 JOURS) 111
III 5. TOLERANCE 112
III 6. COMPARAISON AUX AUTRES TRAITEMENTS VASODILATATEURS PULMONAIRES 113

IV. LIMITES DE L'ETUDE *116*

V. PERSPECTIVES *118*

CONCLUSION **122**

Index des figures **123**

Index des tableaux **124**

BIBLIOGRAPHIE **125**

RESUME **134**

Liste des Abréviations

AC	Age Corrigé
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
DBP	Dysplasie BronchoPulmonaire
ECMO	ExtraCorporeal Membrane Oxygenation
EEG	Electro-EncephaloGramme
FDA	Food and Drug Administration
FiO_2	Fraction inspirée en Oxygène
GMPc	Guanosine MonoPhosphate cyclique
HTAP	HyperTension Artérielle Pulmonaire
iNO	Monoxyde d'Azote inhalé
IP	Insuffisance Pulmonaire
IT	Insuffisance Tricuspide
MMH	Maladie des Membranes Hyalines
NO	Monoxyde d'Azote
OHF	Oscillation Haute Fréquence
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PA	Pression Artérielle
PapM	Pression artérielle pulmonaire Moyenne
PDE-5	PhosphoDiEstérase de type 5
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
p.o	Per os
Popp	Pression d'opposition
PPCn	Pression Positive Continue nasale

Qp	Débit pulmonaire
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
RVP	Résistances Vasculaires Pulmonaires
SA	Semaines d'Aménorrhée
SG	Semaines de Grossesse
SaO_2	Saturation artérielle en Oxygène
SIV	Septum InterVentriculaire
SpO_2	Saturation pulsée en Oxygène
TDM	TomoDensitoMétrie
VD	Ventricule Droit
VG	Ventricule Gauche
VRS	Virus Respiratoire Syncytial

INTRODUCTION

I. CONTEXTE DE L'ETUDE

De nos jours, les progrès effectués dans la prise en charge de la prématurité à des termes de plus en plus extrêmes ont permis d'augmenter la survie des grands prématurés. La morbidité respiratoire, dont l'incidence n'a pas baissé de manière significative, reste une préoccupation quotidienne en médecine néonatale. L'étiologie principale de l'insuffisance respiratoire chronique du prématuré est la dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Son incidence chez les nouveau-nés de moins de 1000 g est de 30% (1). La DBP est responsable, en particulier dans sa forme sévère, d'une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). L'incidence de l'HTAP varie dans ce contexte de 18 à 37% (2). La DBP est la cause la plus fréquente d'HTAP de cause respiratoire (classe 3 selon la classification clinique de l'HTAP (Dana Point 2008) (3)). Les HTAP de cause respiratoire représentent 5% de l'HTAP de l'enfance (1).

Par ailleurs, l'HTAP contribue à la morbidité et à la mortalité de la DBP. Elle est présente tôt dans l'histoire naturelle de la DBP, ce qui justifie de s'y intéresser et de la prendre en charge de façon précoce ; il est donc nécessaire de trouver le meilleur arsenal thérapeutique permettant l'évolution clinique la plus favorable, avec l'utilisation de traitements à la fois efficaces, les mieux tolérés possibles et faciles d'administration (4).

Le monoxyde d'azote inhalé (iNO) a déjà fait les preuves de son efficacité depuis plusieurs années. Il existe actuellement plusieurs autres traitements qui semblent prometteurs en association ou en relais de l'iNO.

Dans cette étude, nous nous intéresserons plus particulièrement à un inhibiteur de la phosphodiestérase de type 5, le sildénafil. En effet, cette molécule est déjà utilisée de façon efficace dans l'HTAP de l'adulte. Préconisé en première intention en mono ou multithérapie, il s'agit d'un puissant inhibiteur sélectif, efficace par voie orale. D'après une méta-analyse parue en mars 2014 (études randomisées en double aveugle contre placebo) l'utilisation du sildénafil parait sûre et efficace à long terme chez l'adulte (5).

Chez l'enfant, le sildénafil est de plus en plus utilisé malgré le manque d'études et a obtenu l'AMM dans l'HTAP entre 1 et 17 ans. Les critères d'évaluation valides de l'efficacité du sildénafil chez l'adulte (test de marche de 6 minutes, test d'effort) sont souvent non applicables chez l'enfant. Cependant, il est efficace dans l'HTAP chronique et faciliterait le sevrage de l'iNO chez l'enfant (6).

Les études concernant l'utilisation du sildénafil chez les nourrissons sont encore plus rares : hernie de coupole diaphragmatique, HTAP persistante du nouveau-né, HTAP dans le cadre de la DBP, chirurgie cardiaque. L'AMM du sildénafil n'est valable que pour les nourrissons de plus de un an.

Nous avons choisi donc de nous intéresser à l'HTAP du nouveau-né et du nourrisson porteur de DBP, et à l'utilisation du sildénafil dans cette indication.

II. HYPERTENSION ARTERIELLE PULMONAIRE (HTAP)

Elle se définit chez le nourrisson comme une pression artérielle pulmonaire moyenne supérieure à **2**5 mmHg (7).

Les causes en sont nombreuses et nous traiterons ici exclusivement de l'HTAP secondaire à une atteinte du parenchyme pulmonaire par la DBP.

II 1. PHYSIOPATHOLOGIE MACROCIRCULATOIRE

L'hémodynamique pulmonaire est dépendante des résistances vasculaires pulmonaires (RVP), du débit pulmonaire (Qp) et de la pression d'opposition (Popp). Les facteurs qui vont augmenter les résistances vasculaires pulmonaires sont :

- La diminution de diamètre des artères résistives par vasoconstriction ou remodelage de paroi
- La diminution de volume du lit vasculaire
- L'hypoxémie (stimulus le plus puissant de vasoconstriction artérielle pulmonaire), le stress, l'acidose ou certains médicaments.

Les déterminants de la pression d'opposition sont la pression alvéolaire et la pression auriculaire gauche. La formule PapM (pression artérielle pulmonaire moyenne) = (Qp x RVP) + Popp permet de comprendre que les situations élevant la pression alvéolaire ou la pression auriculaire gauche peuvent entraîner une augmentation de la PapM par une augmentation de

la Popp (HTAP dite « post capillaire »). Dans toutes les situations où les pressions intrathoraciques sont augmentées (ici en cas de ventilation mécanique chez le sujet présentant une DBP), l'augmentation de la pression alvéolaire peut entraîner ou aggraver une HTAP.

Les conséquences de l'HTAP au niveau cardiopulmonaire sont une dilatation du ventricule droit (VD) par augmentation du volume télédiastolique associée à une diminution du volume d'éjection. La figure 1 schématise la physiopathologie macrocirculatoire : l'augmentation des PapM peut être secondaire à une augmentation :

- du débit sanguin pulmonaire (Qp) (shunts gauche-droit) ;
- des résistances artérielles pulmonaires (RVP) (vasoconstriction, remodelage artériel, diminution du lit vasculaire, hyperviscosité sanguine) ;
- des composantes de la pression d'opposition : pression alvéolaire (ventilation mécanique, pathologie pulmonaire) ou pression auriculaire gauche (pathologie du cœur gauche, pathologie veineuse pulmonaire).

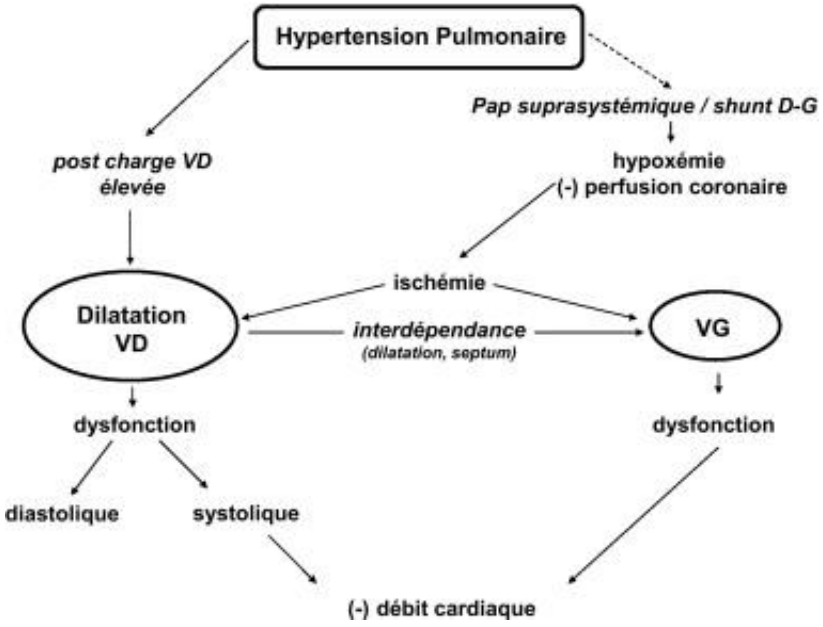


Figure 1 : Physiopathologie macrocirculatoire

Cela peut entraîner :

- Une augmentation de la consommation d'oxygène du myocarde
- Une diminution du débit sanguin coronarien
- Un déplacement du septum interventriculaire au dépend du ventricule gauche (VG) diminuant ainsi le remplissage donc le volume d'éjection du VG.

A un stade décompensé, l'HTAP provoque une insuffisance cardiaque droite avec dysfonction diastolique et systolique (souvent associée à l'apparition d'une insuffisance tricuspide). Ceci compromet le débit pulmonaire, le remplissage ventriculaire gauche et donc le débit cardiaque systémique et la perfusion myocardique. Dans les situations d'HTAP sévère, la persistance d'un shunt (foramen ovale ou canal artériel) peut induire une hypoxémie réfractaire mais diminue paradoxalement le travail ventriculaire droit et peut améliorer le débit systémique en apportant du sang dans la circulation gauche (hypoxémie sans hypoxie tissulaire) (8).

II 2. PHYSIOPATHOLOGIE MICROCIRCULATOIRE

Les deux principaux mécanismes physiopathologiques de l'HTAP sont la vasoconstriction et le remodelage vasculaire pulmonaire par prolifération des cellules musculaires lisses, endothéliales et des fibroblastes (9).

La figure 2 illustre la physiopathologie microcirculatoire : certains des mécanismes impliqués dans la physiopathologie de l'hypertension pulmonaire sont liés à :

- la dysfonction endothéliale avec un déséquilibre entre les facteurs vasoconstricteurs proprolifératifs comme le thromboxane ou l'endothéline et des facteurs vasodilatateurs et antiprolifératifs comme le monoxyde d'azote (NO) ou la prostacycline ;
- une diminution d'expression ou d'activité des canaux potassiques voltages dépendants (Kv) entraînant une modification du potentiel de membrane (Em), une activation des canaux calciques voltages dépendants (VOC) et une entrée de calcium ;
- une sortie de calcium (Ca) à partir du réticulum sarcoplasmique (RS).

L'augmentation du calcium intracellulaire va entraîner une contraction de la cellule musculaire lisse, une activation de la prolifération cellulaire et une inhibition de l'apoptose, l'ensemble de ces mécanismes participant à l'augmentation des résistances vasculaires pulmonaires.

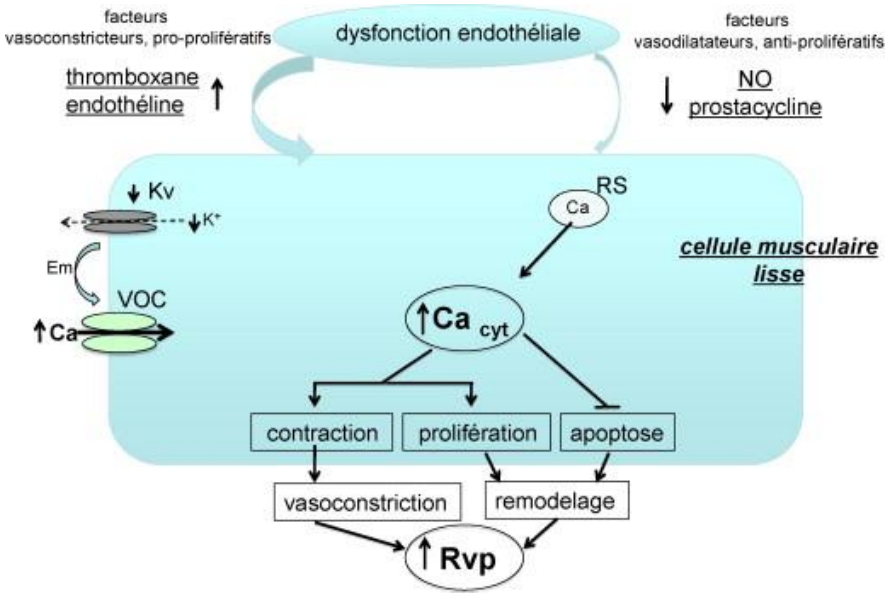


Figure 2 : Physiopathologie microcirculatoire.

Les dysfonctionnements de l'endothélium artériel pulmonaire et de la cellule musculaire lisse expliquent les principaux mécanismes de l'HTAP(9). Lors d'une HTAP qui se prolonge dans le temps, les phénomènes de remodelage de la paroi vasculaire et de thrombose in situ s'associent à la vasoconstriction artérielle pulmonaire, aggravant l'obstruction artérielle et majorant les résistances vasculaires pulmonaires (8).

II 2 A. Contraintes mécaniques vasculaires et régulation des débits régionaux

Le tonus vasculaire pulmonaire est modulé en partie par les contraintes mécaniques qui s'exercent sur les parois des vaisseaux. Deux types de contraintes mécaniques s'appliquent sur les parois vasculaires :

- La pression transmurale responsable de tensions ou contraintes pariétales

- Les forces de frottement sur sang responsable de contraintes de cisaillement (10).

Le tonus vasculaire pulmonaire est régulé par l'endothélium. Celui-ci produit des médiateurs vasoconstricteurs, activateurs de la prolifération cellulaire et proagrégants plaquettaires (endothéline, angiotensine, thromboxane) et des médiateurs vasodilatateurs, inhibiteurs de la prolifération cellulaire et antiagrégants plaquettaires (NO, prostacycline). Le tonus vasculaire dépend de la balance de production de ces médiateurs.

II 2 B. Hypertension pulmonaire et vasoconstriction pulmonaire

Dans l'HTAP, la production des médiateurs vasodilatateurs est diminuée au profit des médiateurs vasoconstricteurs. Comme dans les autres tissus, la contraction des cellules musculaires lisses vasculaires est liée à une augmentation du calcium intracellulaire $[Ca^{2+}]_i$. L'augmentation du $[Ca^{2+}]_i$ résulte de 3 mécanismes principaux :

- Un relargage de calcium à partir des réserves intracellulaires (réticulum sarcoplasmique) ;
- Une inhibition des canaux potassiques voltage-dépendants (Kv), suivie d'une entrée du calcium extracellulaire par les canaux calciques voltage-dépendants (VOC) dans les cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires. Le potentiel de membrane (Em) dont la dépolarisation est à l'origine de l'activation des VOC, est déterminé principalement par la perméabilité de la membrane au potassium. Ainsi, une diminution d'activation ou d'expression des Kv peut induire une dépolarisation de la

membrane cellulaire, une activation des VOC permettant l'entrée de calcium et la contraction de la cellule musculaire lisse ;

- La sensibilisation de l'appareil contractile au calcium qui permet de prolonger l'interaction actine-myosine dans le temps (par l'activation de la protéine-G « Rho » et de la protéine kinase « Rho-kinase »).

Dans l'HTAP, le taux basal de $[Ca^{2+}]_i$ des cellules musculaires lisses vasculaires pulmonaires est augmenté. Cette augmentation du $[Ca^{2+}]_i$ s'explique par plusieurs mécanismes dont la diminution d'expression des Kv, l'augmentation de certains agonistes comme la sérotonine, l'endothéline, l'angiotensine et la diminution de médiateurs vasodilatateurs endothéliaux comme le NO et la prostacycline (8).

II 3. DIAGNOSTIC DE L'HTAP

Chez le nouveau né, une HTAP sévère, définie par des PapM supérieures à la pression artérielle systémique moyenne, va induire un shunt droit-gauche et un tableau d'hypoxémie réfractaire. Certaines situations cliniques doivent motiver la réalisation d'une échographie cardiaque et la recherche d'une HTAP, par exemple une pathologie respiratoire sévère, un shunt cardiaque, une instabilité respiratoire ou hémodynamique majorée lors des soins (aspirations, gestes douloureux…), des difficultés alimentaires ou un retard de croissance extra-utérin (11).

L'échocardiographie permet en effet le plus souvent de confirmer le diagnostic d'HTAP. Lorsqu'elle est utilisée en mode 2D, deux signes peuvent être le témoin d'une augmentation

de charge du ventricule droit : la dilatation du VD dans les HTAP d'installation aiguë et l'hypertrophie du VD dans les HTAP chroniques. Ces 2 signes permettent de suspecter une HTAP. L'évaluation de la géométrie septale (*figure 3*) permet une appréciation du niveau de pression systolique du VD : un septum interventriculaire (SIV) plat suggère une pression systolique du VD comprise entre 50 et 100% de la pression ventriculaire gauche : il s'agit alors d'un SIV de grade 2. Un septum « paradoxal » bombant vers le ventricule gauche est le témoin d'une pression suprasystémique du VD : le SIV est alors de grade 3. La présence d'une insuffisance valvulaire tricuspide (IT), fréquente dans les HTAP sévères, ou insuffisance pulmonaire (IP) va permettre d'évaluer quantitativement le niveau des pressions pulmonaires à partir du flux doppler (en doppler continu) avec des résultats relativement bien corrélés aux mesures invasives de pression (12).

Chez le nouveau-né, l'aspect du flux doppler à travers le canal artériel persistant permet également d'estimer le niveau des pressions pulmonaires. Un flux doppler d'aspect droit-gauche ou bidirectionnel signe la présence de pressions pulmonaires égales ou supérieures aux pressions systémiques (8). En effet, le canal artériel (situé entre l'artère pulmonaire et l'aorte) chez le nouveau-né reste perméable quelques heures après la naissance. Le flux sanguin traversant le canal artériel est, en conditions normales, dirigé de l'aorte vers l'artère pulmonaire (puisque les pressions systémiques sont supérieures aux pressions pulmonaires), et crée un shunt. Dans l'HTAP, les pressions pulmonaires sont égales voire supérieures aux pressions systémiques, c'est pourquoi l'échographie du canal artériel peut montrer un shunt bidirectionnel (pressions égales) ou un shunt droit-gauche (pressions pulmonaires>systémiques) lorsqu'il persiste chez le nouveau-né à terme. En revanche le canal artériel peut persister plus longtemps en contexte de prématurité.

Le diagnostic précis et définitif devrait se faire par cathétérisme cardiaque droit. Cela nécessite cardiologues et anesthésistes expérimentés dans des centres de niveau III. Ce geste étant invasif et à risque chez les prématurés, il n'est que rarement effectué (13), en partie aussi du fait d'un manque de matériels adaptés.

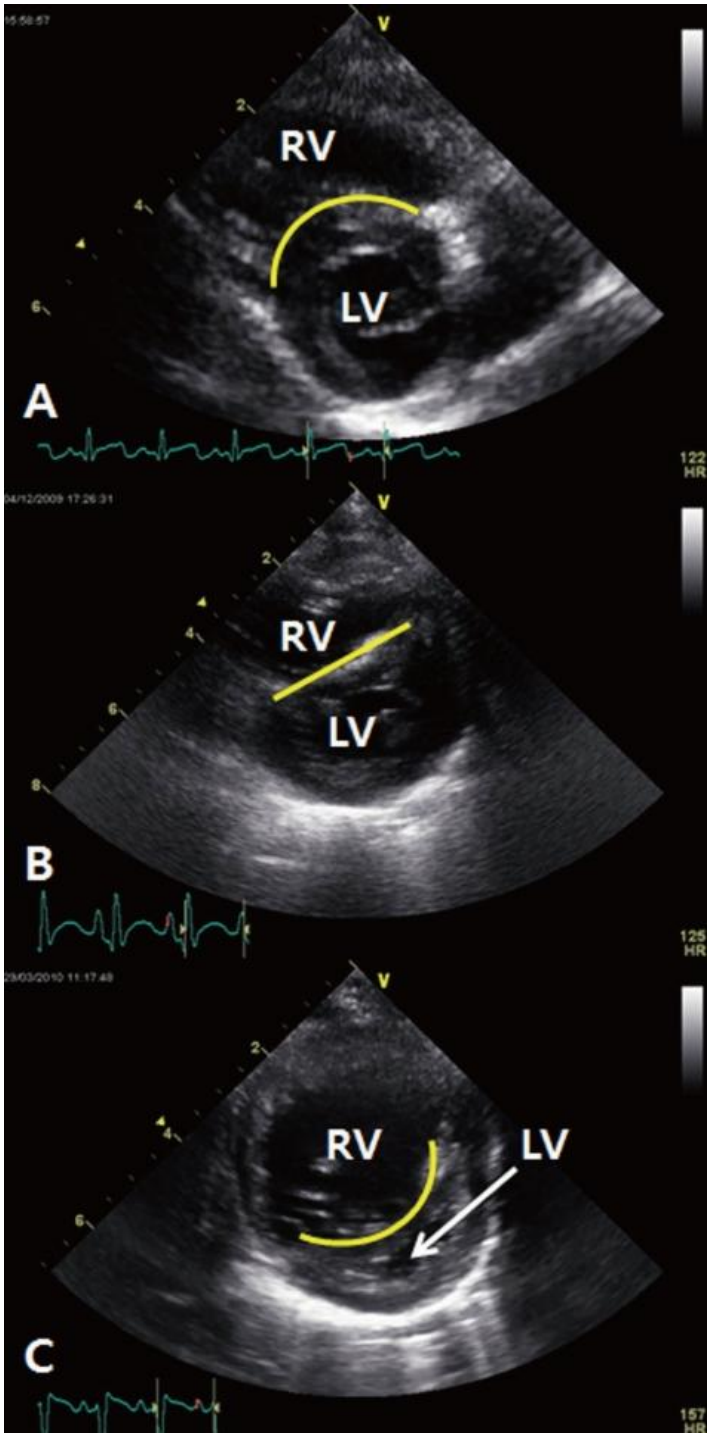


Figure 3 : aspect du SIV à l'échographie cardiaque. A : SIV de type 1 bombant dans le ventricule droit (RV). B : SIV de type 2 plat. SIV de type 3 bombant dans le ventricule gauche (LV) **(14)**.

II 4. TRAITEMENT GENERAL

II 4 A. Contrôle des facteurs aggravant l'HTAP

Il est primordial de corriger ou de limiter les troubles qui majorent les résistances vasculaires pulmonaires :

- les facteurs respiratoires : hypoxémie et hypercapnie,
- les facteurs biologiques : acidose, polycythémie, hypoglycémie, hypothermie, déficit en fer
- les facteurs dus aux interventions extérieures : inconfort, douleur, stress, stimulations excessives.

L'hypoxémie et l'acidose étant 2 stimuli directs puissants de la vasoconstriction artérielle pulmonaire, le contrôle du niveau d'oxygénation et de ventilation sont des éléments importants à prendre en compte dans le traitement et la prévention de l'HTAP de manière parallèle à une optimisation hémodynamique. Il faut éviter la correction excessive d'une anémie (hématocrite<45%) et prévenir les situations de déshydratation car l'hyperviscosité sanguine entraîne une augmentation de la résistance à l'écoulement du sang (15).

II 4 B. Optimisation de l'oxygénation-ventilation

L'oxygène diminue les résistances vasculaires pulmonaires par son effet vasodilatateur artériel pulmonaire. Sur le plan ventilatoire, l'administration d'oxygène permet de diminuer les résistances des voies aériennes et le travail respiratoire, de régulariser le rythme respiratoire, et d'assurer une croissance staturo-pondérale satisfaisante.

Le niveau optimal de la saturation pulsée en oxygène (SpO2) est encore controversé mais selon l'étude BOOST II parue en mai 2013, une saturation cible <90% augmente le risque de décès chez les prématurés extrêmes(16). Dans les services de néonatalogie des CHU de Nice et Marseille, le protocole de SpO2 cible est de 88-96% chez le prématuré<37 SA et SpO2>92% dès que le terme est atteint (37 SA).

Les enfants présentant une DBP sévère nécessitent souvent une ventilation mécanique prolongée (puis une ventilation en pression expiratoire positive continue nasale (PPCn)/optiflow). Elle est utilisée en dernier recours lorsque la ventilation non invasive ne permet plus une oxygénation et une épuration correcte du CO2. Elle aggrave cependant les lésions de DBP développementales (arrêt du développement alvéolaire et vasculaire pulmonaire) et lésionnelles. Aucun mode ventilatoire n'a montré sa supériorité (VACI, VAC, OHF,…) mais l'objectif principal à atteindre quel que soit le mode de ventilation est de limiter le volotraumatisme, maintenir une capacité résiduelle fonctionnelle optimale à l'aide d'une pression expiratoire positive, synchroniser la ventilation avec les efforts du patient et optimiser le rapport inspiration/expiration pour éviter un piégeage des gaz en fin d'expiration.

Des études chez l'animal ont montré que l'hypercapnie (70 mmHg) jouait un rôle vasodilatateur sur les vaisseaux pulmonaires lorsqu'il a été mis en évidence une HTAP. C'est

ce qui est communément appelé l'hypercapnie permissive. Mais aucune étude chez l'homme ne permet de recommander un niveau de capnie optimal dans l'HTAP (17).

II 4 C. Stabilité hémodynamique

Les objectifs de la prise en charge hémodynamique non spécifique visent à maintenir un débit cardiaque satisfaisant, afin de soutenir la fonction ventriculaire droite et de corriger d'éventuelles anomalies de la précharge (contrôle de la volémie) ou de la pression artérielle systémique (inotropes, vasopresseurs, inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 3…) et ainsi obtenir le meilleur équilibre systémico-pulmonaire (15).

II 5. TRAITEMENT SPECIFIQUE

Plusieurs molécules sont actuellement disponibles dans le traitement de l'HTAP prouvée. Ces molécules ont le plus souvent été validées chez l'adulte. Chez le nourrisson, aucune des molécules présentées n'a obtenu d'AMM (en dehors de l'iNO). Les pédiatres y ont cependant recours depuis plusieurs années malgré cela car elles sont souvent la dernière option thérapeutique dans le contexte d'une HTAP sévère du nourrisson.

Trois voies majeures sont impliquées dans la prolifération anormale et la contraction des cellules musculaires lisses des artères pulmonaires (*figure 4*). Ces voies correspondent aux 4 importantes cibles thérapeutiques : antagonistes des récepteurs à l'endothéline, NO, inhibiteurs des phosphodiestérases de type 5, dérivés de la prostacycline. Au sommet de la

figure, une section transverse d'une petite artère pulmonaire montre une prolifération intimale et une hypertrophie médiale. Les cellules endothéliales dysfonctionnelles (bleues) ont une baisse de production de prostacycline et de NO endogène, avec une augmentation de production d'endothéline 1, une condition promouvant la vasoconstriction et la prolifération des cellules musculaires lisses dans les artères pulmonaires (rouges). Les traitements actuels interfèrent avec ces cibles spécifiques dans les cellules musculaires lisses. De plus, les dérivés de la prostacycline et le NO ont d'autres propriétés tel un effet antiplaquettaire (18).

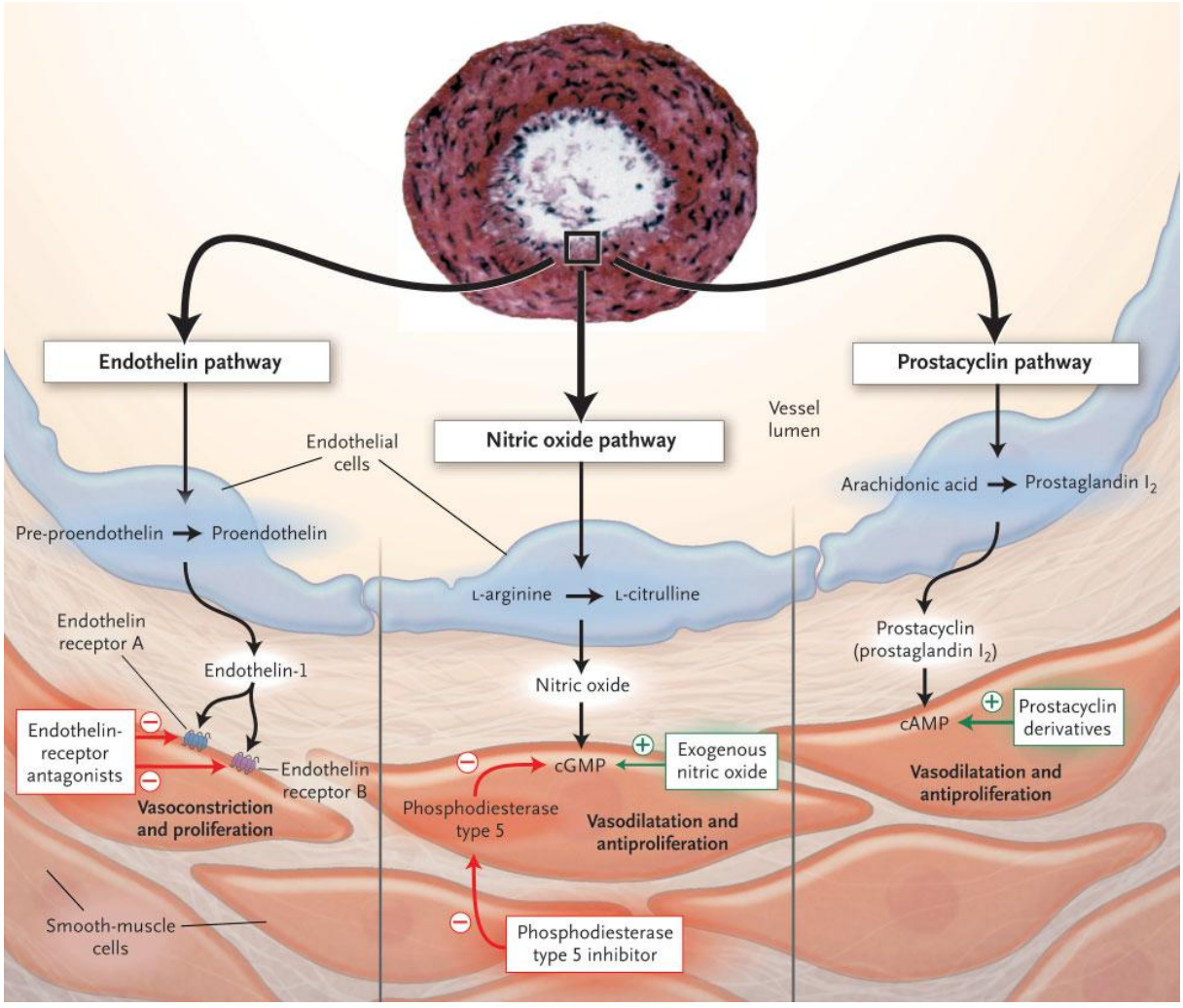


Figure 4 : Cibles des traitements spécifiques de l'HTAP (18).

II 5 A. Monoxyde d'azote inhalé (iNO)

1) Pharmacodynamie

Il s'agit d'une molécule de signalisation biologique synthétisée par la NO synthase. L'iNO stimule l'activité de la guanylate cyclase présente dans les cellules musculaires lisses vasculaires, menant à la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc). Ceci permet la relaxation du muscle lisse vasculaire (11).

2) Historique

La première utilisation de l'iNO en traitement de l'HTAP est décrite en 1991 chez l'adulte (19), puis en 1992 chez l'enfant (20). Il faut par contre attendre 1997 pour la publication d'une étude chez le prématuré, dans laquelle l'iNO permet l'amélioration de la saturation artérielle en O_2 (SaO2) en contexte de syndrome de détresse respiratoire (21). Enfin en 1999, *Banks et al* décrivent la première étude sur l'iNO en traitement de l'HTAP secondaire à la DBP (22).

3) Indications

Selon les recommandations officielles, l'iNO est indiqué en traitement des poussées d'HTAP péri et postopératoires dans le cadre de chirurgie cardiaque chez l'adulte, le nouveau-né, le nourrisson et l'enfant de 0 à 17 ans, dans le but de minimiser la PapM de façon sélective.

Chez le nouveau-né≥34 SA, il est aussi indiqué dans la détresse respiratoire hypoxémiante associée à des signes cliniques ou échocardiographiques d'HTAP, dans le but d'améliorer l'oxygénation et éviter le recours à l'oxygénation par voie extra-corporelle (ECMO) (23).

4) Posologie et modes d'administration

En réanimation, chez les patients sous assistance ventilatoire, l'iNO est le traitement spécifique de première intention de l'HTAP (6,15). L'iNO administré par voie inhalée est rapidement inactivé par réaction avec l'hémoglobine et a une demi-vie courte (de quelques secondes) : son action locale est ainsi spécifiquement pulmonaire, presque sans effet sur la circulation systémique. La posologie habituelle inhalée se situe entre 2 et 40 ppm. La délivrance de l'iNO se fait en aval du respirateur, soit au niveau du circuit inspiratoire, de manière séquentielle ou continue selon que le respirateur fonctionne à débit intermittent ou continu (oscillation en haute fréquence par exemple).

La toxicité partielle de l'iNO provient :

- de la production de radicaux libres (NO_2, NOO^-) qui est proportionnelle à l'apport d'O_2 ;
- de la formation de méthémoglobine (MetHb) ;
- d'un effet antiagrégant plaquettaire n'entraînant habituellement pas de trouble de l'hémostase.

Aux posologies habituelles, la tolérance est généralement bonne. Le sevrage de l'iNO doit être progressif (sur plusieurs heures) pour éviter un effet rebond.

II 5 B. Inhibiteurs des phosphodiestérases de type 5

1) Pharmacodynamie

La phosphodiestérase de type 5 (PDE-5) est une molécule largement exprimée dans le muscle vasculaire lisse pulmonaire. Elle est responsable de la dégradation de la GMPc en 5'-guanosine monophosphate cyclique (5'GMPc). L'inhibition de la PDE-5 permet une augmentation des taux endothéliaux de GMPc et la relaxation du muscle vasculaire lisse (24). Ses effets sont similaires à ceux obtenus après administration d'iNO car ces 2 molécules agissent sur la même voie de signalisation, celle du NO.

Le sildénafil (Revatio®) est un inhibiteur des PDE-5 administré par voie orale (15).

Le sildénafil a à la fois un effet pulmonaire et un effet systémique. Les effets systémiques décrits sont des effets vasodilatateurs : priapisme, hypotension artérielle systémique (6).

Malgré sa haute sélectivité PDE-5, le sildénafil inhibe aussi la PDE-1, présente préférentiellement dans les cerveau, foie, pancréas et thyroïde, la PDE-6 présente dans les cônes et bâtonnets rétiniens et la PDE-11 dans la prostate, les testicules et le muscle squelettique (25).

2) Historique

La première étude humaine sur le sildénafil date de 1996, chez l'adulte, à propos de la dysfonction érectile masculine (26). En 1999, *Atz et al* l'utilisent pour la première fois chez le nourrisson en traitement prophylactique afin d'éviter le rebond d'HTAP au sevrage de l'iNO (27).

En 2000, il est utilisé dans le traitement de l'HTAP primitive de l'enfant (28), puis de l'adulte (29). L'étude SUPER (Sildenafil Use in Pulmonary Hypertension) en 2005 a permis l'obtention de l'AMM dans le traitement de l'HTAP chez l'adulte (30) et chez l'enfant chez qui il est de plus en plus utilisé en période postopératoire de chirurgie cardiaque (31) et dans l'HTAP idiopathique, secondaire à une cardiopathie congénitale ou à une pathologie pulmonaire (32).

3) Indications

Selon les recommandations officielles, le sildénafil (Revatio®) est indiqué dans le traitement de l'HTAP chez les patients adultes en classe fonctionnelle II et III selon la classification de l'OMS, afin d'améliorer la capacité d'effort. L'efficacité a été démontrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une maladie du tissu conjonctif.

Il est également indiqué dans le traitement de l'HTAP chez les enfants et adolescents âgés de 1 à 17 ans. Son efficacité en termes d'amélioration de la capacité d'effort ou de l'hémodynamique pulmonaire a été montrée dans l'HTAP idiopathique et dans l'HTAP associée à une cardiopathie congénitale (23).

4) Pharmacocinétique

Chez l'adulte et l'enfant, la biodisponibilité orale du sildénafil est de 40%. La concentration plasmatique maximum est atteinte en 30 minutes à 2 heures et demi (chez les patients à jeun). Son métabolisme est hépatique via les cytochromes P3A4 (79%) et P2C9 (20%). Le métabolite actif est le N-desmethyl sildénafil. Ce métabolite et le sildénafil sont fortement liés aux protéines plasmatiques (96%). La demi-vie est de 2 à 4 heures (qu'il soit administré par

voie intraveineuse ou per os) (25). Le sildénafil est éliminé à 80% dans les selles et 13% dans les urines (24,33).

5) Posologie et mode d'administration

La posologie usuelle chez l'adulte est de 20 à 80mg 3 fois par jour (5). Elle est de 10mg 3 fois par jour pour les enfants de 8 à 20kg, et de 20mg 3 fois par jour pour les enfants de plus de 20 kg (34). Chez le nourrisson elle va de 0,5 à 2 mg/kg administré toutes les 6 à 8 heures, à doses progressivement croissantes.

La titration est justifiée devant le risque d'hypotension artérielle à l'initiation du traitement, c'est pourquoi la surveillance hémodynamique doit être étroite (1).

6) Effets secondaires et contre-indications

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés sont les nausées, les vomissements, la fièvre, la toux et les douleurs abdominales. Céphalées, flushes et congestions nasales sont également possibles par effet vasodilatateur. L'insomnie et l'anaphylaxie sont anecdotiques. Le sildénafil peut aussi avoir des effets secondaires rétiniens (35) en rapport avec son activité inhibitrice PDE-6.

Le priapisme est également un effet secondaire possible car la PDE-5 est présente dans le corps caverneux.

Les contre-indications sont l'hypotension sévère, un obstacle à l'éjection du ventricule gauche, la maladie veino-occlusive pulmonaire, la drépanocytose (33).

II 5 C. Antagonistes des récepteurs à l'endothéline

L'endothéline 1 est un puissant vasoconstricteur favorisant la prolifération des cellules musculaires lisses, contribuant à l'augmentation du tonus vasculaire pulmonaire et à l'hypertrophie des parois artérielles pulmonaires.

Le bosentan (Tracleer®) est un antagoniste oral non sélectif des récepteurs à l'endothéline, il est l'un des premiers à avoir montré un effet dans l'HTAP. Sa posologie usuelle s'étend de 1 à 6 mg/kg/j par voie orale chez le nouveau-né et l'enfant (15,36). La surveillance des transaminases est nécessaire car il est décrit une toxicité hépatique chez 5 à 10% des patients (15).

II 5 D. Prostacycline

La prostacycline est un métabolite de l'acide arachidonique qui est produit de façon endogène par l'endothélium vasculaire. Elle déclenche la relaxation de la cellule musculaire lisse en réduisant les concentrations intracellulaires de calcium (11).

L'époprostenol (Flolan®), analogue de la prostacycline, administré par voie intraveineuse continue est l'un des premiers médicaments dont l'efficacité a été montrée dans l'HTAP. La posologie commence à 2ng/kg/min chez le nouveau-né et l'enfant et peut être augmentée jusqu'à 50 à 80 ng/kg/min sur plusieurs mois. L'administration de l'époprostenol nécessite une voie veineuse centrale. Les effets secondaires décrits sont une hypotension artérielle systémique, des céphalées, nausées, vomissements, diarrhées, thrombopénie (33) et un risque

de poussée d'HTAP pouvant mettre en jeu le pronostic vital si un arrêt de la perfusion se produit en raison de sa demi-vie courte.

Le treprostinil (Remodulin®) est un analogue stable de la prostacycline administré par voie sous-cutanée avec une demi-vie plus longue. Les effets secondaires sont des céphalées, nausées, diarrhées, rash cutané et des douleurs ou des érythèmes au niveau du site d'injection.

L'iloprost (Ventavis®) est un analogue de la prostacycline administré par aérosol (6 à 9 fois par jour ou en continu). Les doses recommandées en néonatalogie vont de 2 à 5 µg/dose toutes les 2 à 6 heures. Son administration toutes les 3 heures ne rend pas son utilisation pratique à long terme. Il y a un risque de rebond d'HTAP à l'arrêt.

II 6. UTILISATION DU SILDENAFIL CHEZ LE NOUVEAU-NE ET LE NOURRISSON

II 6 A. Pharmacodynamique et pharmacocinétique

Chez le nouveau-né ou nourrisson, le volume de distribution sanguin est plus élevé, c'est pourquoi la demi vie est plus longue que chez l'adulte (48-56 heures). De plus, il y une forte variabilité inter et intra individuelle (25).

II 6 B. Historique

La première utilisation du sildénafil chez le nouveau-né et le nourrisson a eu lieu en 1999 dans le sevrage de l'iNO (27), en 2002 dans l'HTAP persistante du nouveau-né (37), en 2004 dans les hernies de coupole diaphragmatique, en 2005 en postopératoire de chirurgie cardiaque (38).

En 2005, *Hon et al* décrivent pour la première fois l'utilisation du sildénafil chez un prématuré atteint d'une HTAP secondaire à une DBP ne répondant pas à l'iNO seul (39).

II 6 C. Posologie

La posologie actuellement préconisée dans la littérature est de débuter à 0,5mg/kg toutes les 6 à 8 heures sans dépasser 8mg/kg par jour (17,25,40). En effet, cette posologie permet d'obtenir les même données pharmacocinétiques que celle de l'adulte à 20mg 3 fois par jour.

Dans le service, la titration se fait de 0,5 à 1,5 mg/kg toutes les 8 heures.

II 6 D. Indications

Le sildénafil n'a pas d'AMM quel que soit l'indication chez le nouveau-né et le nourrisson (34). Cependant, il est fréquemment utilisé dans plusieurs indications :

1) HTAP persistante du nouveau-né : syndrome caractérisé par une élévation soutenue des résistances vasculaires pulmonaires (alors que les résistances vasculaires

systémiques sont normales ou basses), un shunt extrapulmonaire droit→gauche (à travers le canal artériel et le foramen ovale) et une hypoxémie labile secondaire à la persistance de la circulation fœtale (mauvaise adaptation à la vie extra-utérine).

2) HTAP secondaire à une cardiopathie congénitale : dysfonction myocardique, sténose des veines pulmonaires, retour veineux pulmonaire anormal.

3) HTAP secondaire à une hernie de coupole diaphragmatique congénitale: l'hypoplasie pulmonaire engendrée par la hernie diaphragmatique explique l'arrêt de développement des ramifications vasculaires pulmonaires et l'HTAP.

4) HTAP secondaire à la DBP : l'altération de l'alvéolarisation par la DBP entraîne un arrêt de développement vasculaire et une HTAP (41).

5) Aide au sevrage de l'iNO : plusieurs études ont montré l'efficacité du sildénafil sur le rebond d'HTAP lors du sevrage de l'iNO (4,6,33,41,42).

Le sildénafil est en général utilisé en seconde intention après l'iNO, soit parce que l'iNO n'est que partiellement efficace, soit parce que l'utilisation de l'iNO n'est pas possible (assistance respiratoire non étanche) ou disponible.

II 6 E. Tolérance et effets secondaires

L'hypotension artérielle systémique est le principal signe de mauvaise tolérance hémodynamique à l'initiation du traitement (25). C'est pourquoi le sildénafil doit être initié par titration et la pression artérielle surveillée jusqu'à la dose maximale à la fois efficace et tolérée.

Les effets secondaires rapportés chez le nourrisson sont peu nombreux au vu de l'âge en comparaison à l'enfant et l'adulte (25).

König et al rapportent un cas d'hypotension artérielle ayant nécessité l'exclusion du nourrisson de son étude (43), *Stultz et al* parlent de baisses ou de fluctuations de pression artérielle en début de traitement n'ayant pas d'incidence par la suite (44).

Mourani et al rapportent un arrêt d'utilisation du sildénafil chez un garçon de moins de 2 ans pour cause de priapisme (45) et *Del Cerro et al* chez deux enfants (2).

III. DYSPLASIE BRONCHOPULMONAIRE (DBP)

III 1. DEFINITION ET EPIDEMIOLOGIE

Selon l'OMS, on considère comme prématuré un nouveau-né né vivant avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). Cette notion recouvre 3 catégories :

- la prématurité extrême (<28 SA) ou prématurissime,
- la grande prématurité (entre 28 et 32 SA),
- la prématurité moyenne voire tardive (entre 32 et 37 SA).

La DBP est la principale séquelle respiratoire de la prématurité (46).

La première description de la DBP remonte à 1967. Il s'agit d'une maladie pulmonaire chronique se développant chez les nouveau-nés prématurés exposés à une ventilation mécanique prolongée avec une fraction inspirée d'oxygène (FiO_2) de 80 à 100% (47). C'est ce que l'on appelle aujourd'hui l' « ancienne DBP ». Elle se définit comme une oxygénodépendance persistante pendant les 28 premiers jours de vie et au-delà associée à une radiographie du thorax caractéristique (hyperinflation, emphysème, atélectasies) chez des enfants ayant eu une ventilation mécanique prolongée (48).

Les avancées dans la prise en charge dans les soins intensifs néonataux, en particulier l'instillation intra-trachéale de surfactant exogène, l'administration anténatale maternelle de corticoïdes, les modes de ventilation mécanique moins agressifs ont vu émerger une nouvelle forme de DBP appelée « nouvelle DBP », moins sévère.

L' « ancienne DBP » survenait dans une population de prématurés nés autour de 33 SA et pesant environ 1600g à la naissance, la « nouvelle DBP » atteint plutôt des enfants plus prématurés (environ 27 SA) et/ou plus petits (poids de naissance inférieur à 1000g) (49).

Depuis 2000 et selon *Jobe et Bancalari*, le diagnostic et l'évaluation de la sévérité répondent à une définition consensuelle basée sur une double évaluation de l'oxygénodépendance à 28 jours de vie et au terme de 36 SA (*tableau 1)* (50). C'est le degré d'oxygénodépendance à 36 SA qui définit la sévérité de la DBP et qui a d'ailleurs été corrélé au devenir respiratoire à long terme.

Age gestationnel	**<32 SA**	**≥32 SA**
Période d'évaluation finale	Terme corrigé de 36 SA (ou retour au domicile, si <36 SA)	56 jours de vie (ou retour au domicile, si <56 j)
Supplémentation en O_2 pendant 28 jours associée aux besoins suivants à l'évaluation finale :		
DBP légère	Air ambiant	
DBP modérée	Supplémentation en O_2 avec FiO_2<30%	
DBP sévère	Supplémentation en O_2 avec FiO_2≥30% et/ou ventilation en pression positive	

Tableau 1 : Définition de la dysplasie bronchopulmonaire, adapté d'après Jobe et Bancalari(50).

La DBP est diagnostiquée chez environ 20% des enfants nés avant 30 SA et avec un poids de naissance < 1500g. Elle représente 1,5% de l'ensemble des naissances. L'incidence de la DBP augmente avec l'augmentation de la survie des très petits poids de naissance (51). Au contraire, elle diminue progressivement avec l'augmentation du poids de naissance : >50% chez les moins de 750g, 34% chez les moins de 1000g, 15% chez les moins de 1250g, 5% chez les moins de 1500g (52).

Les taux de DBP varient selon les centres. Son incidence en Europe est de 15,8% à 36 SA chez les enfants nés avant 32 SA (46).

A Nice, son incidence en 2013 était de 17,4% à 36 SA chez les prématurés nés avant 32 SA.

III 2. EMBRYOLOGIE

Les différents stades du développement pulmonaire fœtal permettent d'expliquer pourquoi, en fonction de l'âge gestationnel à la naissance, l'atteinte pulmonaire est plus ou moins sévère (53).

III 2 A. Stade embryonnaire (7 premières semaines de gestation)

Le stade embryonnaire du développement pulmonaire débute avec la formation d'une gouttière dans la partie ventrale du pharynx : le sillon laryngo-trachéal. Puis apparaît un bourgeon à sa partie distale, c'est l'ébauche pulmonaire qui se divise ensuite en deux

bourgeons bronchiques primaires. Le gauche est petit et horizontal tandis que le droit est un peu plus grand et parallèle à l'œsophage. La dichotomie se poursuit jusqu'à la fin du stade embryonnaire avec la formation des segments des différents lobes pulmonaires (*figure 5*).

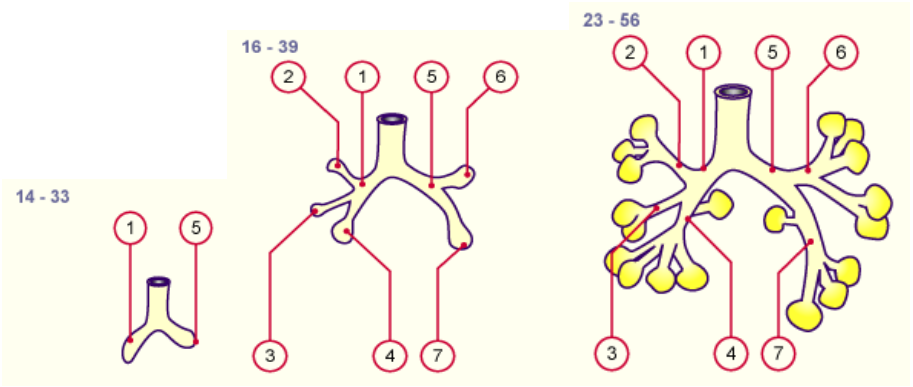


Figure 5 : Développement pulmonaire jusqu'à la fin du stade alvéolaires.

Au moment de l'individualisation du diverticule respiratoire, sa vascularisation dépend de celle de l'intestin primitif antérieur, dont il dérive. Il s'agit d'un plexus afférent venant des branches ventrales des aortes dorsales et d'un réseau efférent drainé par les branches des veines cardinales antérieures. Ces réseaux se ramifient dans les travées de mésenchyme au cours de la ramification des voies aériennes et de l'organisation du parenchyme.

Au cours du deuxième mois : les vaisseaux afférents et efférents vont se modifier :

- La segmentation du cono-truncus aboutit à la constitution du tronc de l'artère pulmonaire qui entre en communication avec la partie proximale du sixième arc aortique gauche. Ce nouveau trajet afférent s'abouche au plexus initial du diverticule respiratoire dont il devient la source dominante constituant le trajet des artères pulmonaires. Les branches afférentes venues des aortes dorsales régressent, sauf les plus crâniales d'entre elles qui deviennent les artères bronchiques.

- La paroi dorsale de l'oreillette donne naissance à quatre évaginations (deux à droite et deux à gauche) qui entrent en connexion avec le réseau efférent de l'ébauche pulmonaire. Ces évaginations correspondent aux veines pulmonaires qui drainent de façon préférentielle la circulation efférente vers l'oreillette gauche. Quelques veines primitives de l'ébauche persistent et deviennent les veines bronchiques qui s'abouchent dans la veine cave supérieure (54).

III 2 B. Stade pseudo glandulaire (de la 7ème à la 16ème semaine de gestation)

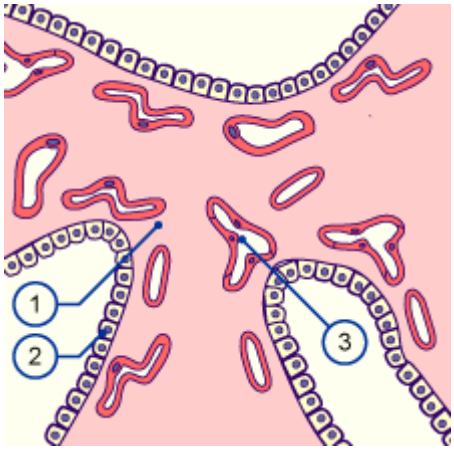
A ce stade, le poumon ressemble à une glande tubulo-acineuse. Les bronchioles respiratoires se forment (20 ramifications). Dès lors l'ébauche de l'appareil respiratoire est le siège d'une double circulation l'une passant par les vaisseaux pulmonaires, l'autre par les vaisseaux bronchiques (54).

L'arbre trachéo-bronchique est initialement revêtu d'un épithélium à cellules prismatiques qui sont les précurseurs des cellules ciliées et des cellules sécrétrices.

C'est à la suite des bronchioles terminales, dans la partie respiratoire du poumon, qu'apparaissent les premières cellules pulmonaires spécifiques : les pneumocytes de type II. L'épithélium bronchopulmonaire commence alors à produire le liquide amniotique qui sera détectable jusqu'à la naissance.

Dans les voies centrales de conduction de l'air, l'épithélium commence à se différencier en cellules ciliées et en cellules en gobelet (caliciformes). Dès la $10^{ème}$ semaine, on trouve du cartilage et de la musculature lisse dans la paroi des bronches. La différenciation pulmonaire

procède de manière centrifuge, donc, certaines régions périphériques gardent encore un épithélium cubique peu différencié largement au-delà du stade pseudo glandulaire (*figure 6*).



1. Mésenchyme pulmonaire
2. Pneumocystes de type II
3. Capillaires

Figure 6 : Tissu pulmonaire au stade pseudo glandulaire.

III 2 C. Stade canaliculaire (de la 16ème aux 22-26èmes semaines de gestation)

Les bronchioles terminales donnent naissance aux canalicules ou tubules, constituant le parenchyme pulmonaire. L'ensemble des unités respiratoires élémentaires dérivant d'une bronchiole terminale forment un acinus. Chaque acinus comprend plusieurs générations (3 à 4) de bronchioles respiratoires, prolongées par un canal alvéolaire dont le bourgeonnement donnera un peu tardivement naissance aux sacs alvéolaires. On assiste à une modification de l'épithélium et du mésenchyme environnant. Le long de l'acinus dérivant de la bronchiole terminale, le mésenchyme est envahi par un réseau de capillaires, ceignant les acini, et formant ainsi la structure de base pour les futurs échanges gazeux. La lumière des tubules

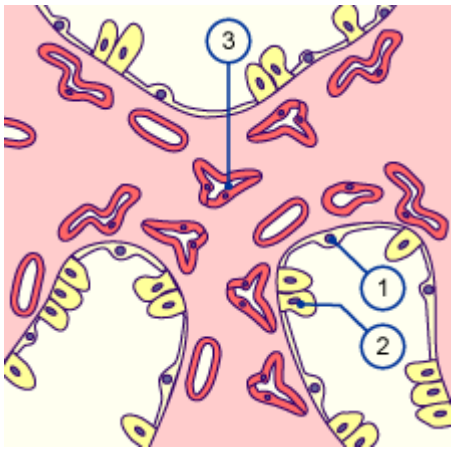
s'élargit et une partie des cellules épithéliales s'aplatissent. Les pneumocytes de type II cubiques se différencient en pneumocytes de type I pavimenteux.

La différenciation suffisante des pneumocytes de type II en pneumocytes de type I, ainsi que la prolifération des capillaires, marque une étape importante vers la viabilité du fœtus en dehors de l'utérus à partir de la 24ème semaine de grossesse (SG).

A la fin de la période canaliculaire (dès 25 SG), une partie substantielle du liquide amniotique est produite par l'épithélium pulmonaire. La maturation pulmonaire peut dès lors être mesurée cliniquement sur la base de l'activité des pneumocytes de type II qui commencent à sécréter le surfactant. Cette mesure repose sur le rapport entre la lécithine et la sphingomyéline dans le liquide amniotique, qui se modifie avec l'âge à la faveur de la lécithine.

Les capillaires se développent considérablement au sein du tissu conjonctif, mais restent à distance de l'épithélium (55).

A ce stade, les troubles du développement sont responsables de modifications structurelles du futur parenchyme et de la vascularisation pulmonaire et affectent par conséquent les composantes responsables des échanges gazeux (*figure 7*).



1. Pneumocytes de type I
2. Pneumocytes de type II
3. Capillaires

Figure 7 : tissu pulmonaire au stade canaliculaire.

III 2 D. Stade sacculaire (des 26-28èmes aux 32-36èmes semaines de gestation)

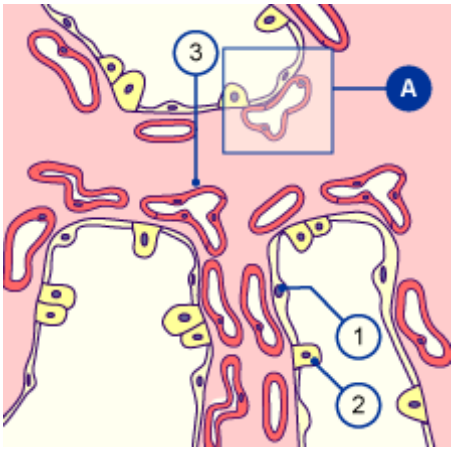
Au cours du dernier trimestre, des grappes de sacs alvéolaires se forment au niveau des parties terminales de l'arbre respiratoire. Les bronchioles terminales représentent les dernières bifurcations des voies de conduction de l'air.

A l'extrémité distale de chaque division terminale, il se forme des sacs alvéolaires aux parois lisses tapissées par des pneumocytes de type I et II. Les septa entre les sacs alvéolaires sont encore épais à ce stade et contiennent les réseaux capillaires des deux sacs voisins. Le mésenchyme des septa est très riche en cellules, en revanche les fibres de collagène et élastiques sont encore rares. Cette matrice joue toutefois un rôle décisif dans la croissance et la différentiation de l'épithélium sous-jacent.

L'épithélium des sacs alvéolaires s'aplatit et établit un contact intime avec l'épithélium des capillaires sanguins et lymphatiques, tandis que les lumières s'élargissent (55).

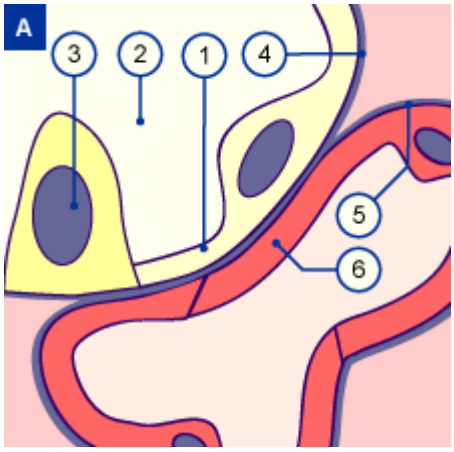
A la fin de ce stade, les fibroblastes interstitiels commencent la production de matériel extracellulaire dans l'espace intercanalaire et intersacculaire.

Au moment de la naissance, à savoir à la fin du stade sacculaire, toutes les générations de l'arbre respiratoire conducteur et parenchymateux sont formées. Les sacs sont de petites poches à paroi lisse et correspondent aux futurs sacs alvéolaires (*figures 8 et 9*).



4. Pneumocytes de type I
5. Pneumocytes de type II
6. Capillaires

Figure 8 : Image histologique du stade sacculaire : les capillaires se multiplient autour des acini. Ils se rapprochent de la surface et forment une membrane basale commune avec celle de l'épithélium alvéolaire



1. Pneumocytes de type I
2. Espace sacculaire
3. Pneumocytes de type II
4. Membrane basale des voies respiratoires
5. Membrane basale des capillaires
6. Endothélium des capillaires

Figure 9 : Barrière alvéolo-capillaire : elle est réduite à 3 couches fines : pneumocytes de type I, membrane basale et endothélium des capillaires.

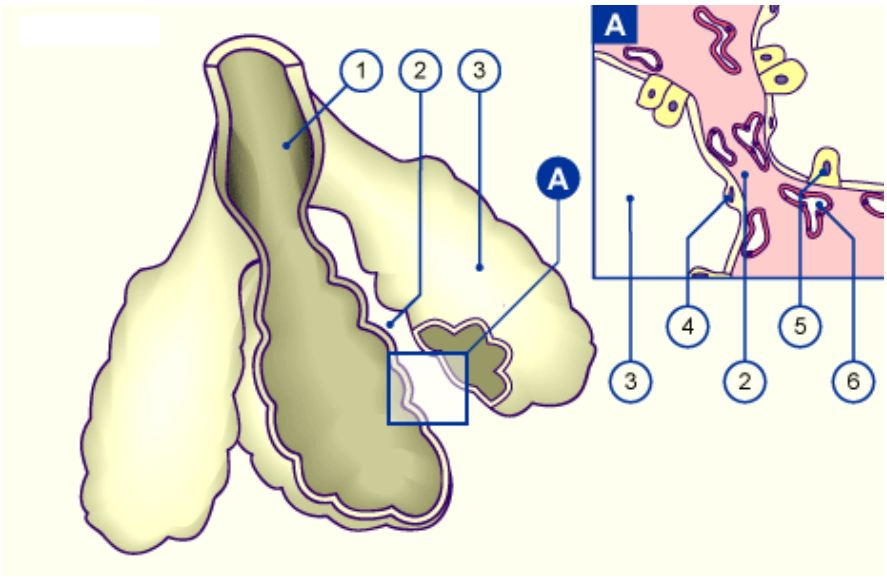
III 2 E. Stade alvéolaire (des 32-36èmes semaines au terme et les 2 années après la naissance)

Au cours des dernières semaines de grossesse, de nouveaux sacs alvéolaires se forment et donnent naissance aux premières alvéoles. Ainsi chez le nouveau-né à terme le nombre d'alvéoles est estimé au tiers des 300 millions d'alvéoles définitives. Le développement des alvéoles commence en périphérie et progresse de manière centripète. Le parenchyme formant

les septa primaires entre les sacs alvéolaires est constitué d'une double épaisseur de capillaires venant faire relief dans la lumière des alvéoles (55).

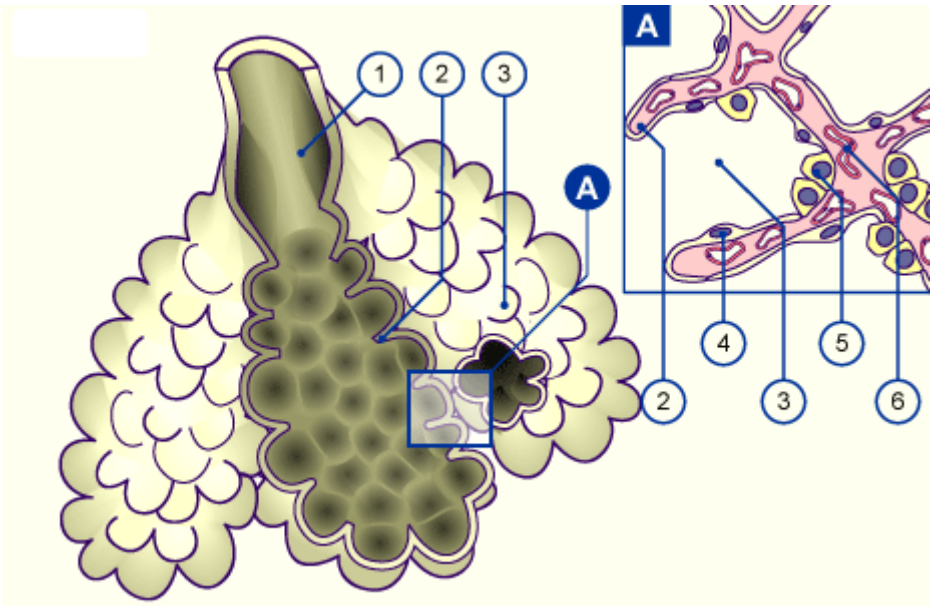
Avant la naissance, les sacs alvéolaires présentent une structure de plus en plus complexe. Un grand nombre de petites poches se forment le long des septa primaires. Elles grandissent rapidement et divisent les sacs alvéolaires en sous-unités plus petites, les alvéoles, qui sont délimitées par les septa secondaires. Les alvéoles sont entourées de fibres élastiques, formant ainsi les septa interstitiels entre deux réseaux capillaires.

Leur nombre s'accroît massivement au cours des six premiers mois de vie et dans une moindre mesure jusqu'à 18 mois (*figures 10 et 11*).



1. Canal alvéolaire
2. Septa primaires
3. Sacs alvéolaires
4. Pneumocytes de type I
5. Pneumocytes de type II
6. Capillaires

Figure 10 : Stade alvéolaire avant la naissance.



1. Canal alvéolaire
2. Septa secondaires
3. Alvéoles
4. Pneumocytes de type I
5. Pneumocytes de type II
6. Capillaires

Figure 11 : Stade alvéolaire après la naissance.

III 3. DESCRIPTION LESIONELLE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Le développement pulmonaire en rapport avec la prématurité extrême (<28 SA) correspond à un stade très immature, canaliculaire tardif ou sacculaire précoce. La multiplication alvéolaire et la croissance microvasculaire distale sont à peine ébauchées (56,57). La naissance prématurée est susceptible d'interrompre le développement pulmonaire distal normal, aboutissant aux aspects histologiques caractéristiques de la DBP : hypoplasie alvéolaire, avec alvéoles peu nombreuses et larges, et raréfaction du lit vasculaire avec vaisseaux dystrophiques (56,57).

Différents facteurs de risque de DBP ont été identifiés : le premier et le plus important est le degré de prématurité, puis viennent le poids de naissance ainsi que le sexe masculin (58,59). Concernant les facteurs environnementaux, la durée et le degré d'exposition à l'oxygène, et la

durée et le niveau de ventilation mécanique sont les facteurs de risque les plus fréquemment rapportés (59). L'inflammation anté et postnatale (60), l'infection bactérienne maternofoetale ou nosocomiale (58,61), la persistance du canal artériel (61), des apports hydro-sodés excessifs au cours des premiers jours de vie (62) et le retard de croissance extra-utérin contribuent également au risque de DBP.

Pour expliquer la stagnation épidémiologique observée dans la DBP depuis quelques années, les études de concordance entre jumeaux confortent l'hypothèse d'une susceptibilité génétique à la DBP et suggèrent que la DBP est en fait une maladie complexe, multifactorielle, résultant d'une combinaison de facteurs génétiques et d'effets environnementaux (63).

III 4. PRESENTATION INITIALE

III 4 A. Clinique

Les formes symptomatiques correspondant à la description initiale de Northway sont devenues exceptionnelles. Initialement la présentation clinique reposait sur une insuffisance respiratoire sévère et prolongée compliquant une prise en charge agressive avec ventilation mécanique à hautes pressions et FiO_2 élevée (mise en place dans un contexte de maladie des membranes hyalines (MMH) sévère) chez un nouveau-né prématuré (47). L'évolution se faisait vers l'insuffisance respiratoire chronique nécessitant fréquemment la poursuite d'une

ventilation prolongée, voire le recours à une trachéotomie, entraînant des déformations thoraciques et s'associant à un taux élevé de décès (46).

Depuis l'introduction de la corticothérapie anténatale et du surfactant exogène, la DBP est désormais cliniquement moins sévère. Elle complique l'évolution respiratoire de prématurés extrêmes qui n'ont pas forcément eu besoin d'une ventilation mécanique prolongée, mais qui, après une amélioration initiale, vont de nouveau s'aggraver (du fait de phénomènes cicatriciels et de remaniements inflammatoires) au-delà de la première semaine de vie. Ils vont nécessiter une ventilation en pression positive continue (PPCn) et/ou une oxygénothérapie prolongée pendant leur séjour en néonatologie (64). Environ un quart d'entre eux va ensuite nécessiter une oxygénothérapie à domicile au cours des premiers mois et de façon exceptionnelle au cours des deux premières années de vie (65).

III 4 B. Imagerie

Les lésions radiologiques initialement décrites étaient sévères et associaient opacités alvéolaires, bronchogrammes aériens, hyperclarté, opacités linéaires et distension thoracique (47). Ces aspects persistaient à l'âge adulte bien décrits en tomodensitométrie (TDM), mais ne sont pratiquement plus observés aujourd'hui. La radiographie du thorax est cependant rarement normale et montre le plus souvent des alternances de zones hyperclaires et d'opacités alvéolo-interstitielles (66). En TDM, on visualise des plages d'hyperdensité, des opacités linéaires et triangulaires sous-pleurales et des bulles (67). L'atteinte bronchique est désormais absente alors que l'atteinte parenchymateuse, avec réduction des volumes alvéolaires, hypovascularisation et fibrose, persiste. Des lésions similaires peuvent également

être observées chez des grands prématurés ne présentant pas de DBP selon la définition de Jobe et Bancalari (68).

III 5. PREVENTION ET TRAITEMENT

A l'heure actuelle, aucun traitement véritablement efficace n'existe tant sur le plan préventif que curatif.

III 5 A. Prise en charge anté- et périnatale

Alors que la corticothérapie anténatale (introduite en 1986 (69)) et l'administration intratrachéale de surfactant exogène à la naissance (introduite en 1985 (70)) ont largement fait la preuve de leur efficacité dans la prévention de la MMH, les résultats concernant le risque de DBP ne permettent pas de conclure à un effet bénéfique (71,72). En effet, la DBP est mieux prévenue par l'assistance ventilatoire la plus douce possible que par l'association corticothérapie anténatale/surfactant exogène (73,74).

En revanche, la stratégie ventilatoire en salle de naissance et durant l'hospitalisation en soins intensifs néonataux est probablement un des facteurs périnataux essentiel de la prévention de la DBP. En effet, les recommandations actuelles sont en faveur d'une ventilation « douce », plus proche de la physiologie respiratoire du nouveau-né, pour éviter baro et volotraumatisme et d'une utilisation contrôlée de l'oxygène pour éviter sa toxicité.

III 5 B. Prise en charge préventive

1) ***Oxygénothérapie :***

La FiO_2 administrée doit être étroitement contrôlée compte tenu de la toxicité potentielle de l'oxygène. On parle bien de stress oxydatif, avec toutes les complications que ce terme comprend. L'objectif premier étant de limiter au maximum le recours à l'oxygène en période néonatale. Sur ce postulat, les recommandations ILCOR 2010 (75) de la réanimation en salle de naissance envisagent une prise en charge initiale du nouveau-né à terme en air ambiant (FiO2 à 21%) et de ne pas dépasser une FiO2 à 30% en cas de prématurité.

Les objectifs de saturations en oxygène lorsque le nouveau-né est sous support ventilatoire ou dépendant de l'oxygène restent controversés. Dans le service du CHU de Nice, ils sont de 88-96% chez le moins de 37 SA et ≥92% à terme. Plus tard, la question du sevrage en oxygène doit pouvoir être posée dès que possible et son indication doit reposer sur les résultats d'enregistrement prolongé de la saturation (76).

2) ***Stratégies ventilatoires :***

D'après une méta-analyse de 2007, l'association surfactant précoce (avant 15 minutes de vie) et PPCn semble avoir un effet bénéfique par rapport à l'association surfactant tardif (une fois la MMH constituée) et ventilation mécanique sur la prévention de la DBP. Elle permet une réduction des besoins en ventilation mécanique et donc des baro-volotraumatismes (74).

3) ***Monoxyde d'azote inhalé :***

L'iNO est un vasodilatateur pulmonaire et des études expérimentales ont démontré son potentiel intérêt préventif sur les troubles de l'alvéolisation, notamment par une diminution de l'inflammation dans des modèles animaux : peut-parler ici de potentiel facteur de croissance ? (77). Les multiples essais cliniques randomisés restent cependant contradictoires quant à l'effet de l'iNO sur la prévention de la DBP (78). Un récent essai multicentrique international n'a démontré aucun effet de l'iNO sur le développement de la DBP et sur la survie sans DBP (79).

III 5 C. Prise en charge de la DBP

1) ***La prise en charge respiratoire :***

Elle repose sur l'oxygénothérapie, bien sûr de façon contrôlée pour éviter ses effets délétères. Les traitements inhalés par bronchodilatateurs et corticoïdes restent controversés. Le traitement et la prévention des infections respiratoires (virales ou bactériennes) sont primordiaux (46).

2) ***Le dépistage de l'HTAP :***

Il se fait par échographie cardiaque avant et après la sortie et jusqu'à 12 mois (2). En effet, l'HTAP a une morbimortalité non négligeable (80). Le dépistage est d'autant plus recommandé si:

- Prématurité < 28 SA,
- Retard de croissance intra-utérin (81),
- DBP modérée à sévère,
- Ventilation mécanique ou oxygénothérapie prolongée,
- Difficultés de croissance malgré un apport calorique adapté.

Si l'HTAP est confirmée, un traitement peut être initié par iNO et/ou sildénafil.

3) ***La surveillance :***

Elle consiste en des enregistrements de SpO2 nocturnes ou sur 24h et des gazométries régulières pour déterminer la nécessité d'augmenter ou de réduire les supports ventilatoires. Cette surveillance peut se mettre en place aussi bien durant l'hospitalisation qu'au domicile.

Une hypercapnie permissive (pCO_2=55-65 mmHg) peut être tolérée et dans les cas sévères, permettre de réduire le nombre de jours de ventilation (82).

4) ***La prise en charge nutritionnelle :***

Elle consiste en un apport calorique suffisant (130 à 150 kcal/kg/jour) surtout en acides gras polyinsaturés à longue chaîne, sans excès d'apport hydro-sodé (46,83).

5) ***La vaccination :***

La vaccination anti-pneumococcique est recommandée, ainsi que la vaccination antigrippale à partir de 6 mois de vie. La prévention de l'infection à VRS par le palivizumab (Synagis®) est indiquée chez les nourrissons nés avant 32 SA porteurs d'une DBP (46) ou nés avant 28 SA.

IV. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Une alerte de l'U.S Food and Drug Administration (FDA) de 2012 met en garde contre l'utilisation du sildénafil chez l'enfant entre 1 et 17 ans. En effet, une étude récente montre que le sildénafil à haute dose augmente le risque de mortalité alors qu'il est inefficace à faible dose. La FDA insiste donc sur son utilisation avec prudence chez l'enfant (34). Cependant, cette étude ne concerne pas les nouveau-nés ni les prématurés et la durée de sildénafil dans l'étude est de minimum 3 ans, il est donc nécessaire de poursuivre les investigations à propos de l'utilisation du sildénafil chez le nouveau-né et le nourrisson, dans le but de bénéficier d'un arsenal thérapeutique plus élargi pour améliorer le pronostic des DBP.

C'est pourquoi nous avons voulu évaluer l'efficacité et la sureté du sildénafil dans une indication particulière : l'HTAP du prématuré atteint de DBP. Dans un premier temps, nous allons donc évaluer l'efficacité du sildénafil en étudiant la clinique et les échographies cardiaques après l'introduction du sildénafil, puis nous nous intéresserons à son innocuité à propos de la tolérance hémodynamique et de ses effets secondaires.

MATERIELS ET METHODES

I. ENQUETE ET OBJECTIFS

I 1. TYPE D'ETUDE

Il s'agit d'une étude rétrospective observationnelle bicentrique concernant l'utilisation du sildénafil dans l'HTAP du prématuré atteint de DBP.

I 2. POPULATION D'ETUDE

La population étudiée concernait les nouveau-nés prématurés présentant une HTAP en contexte de DBP nécessitant le recours au sildénafil dans les unités de réanimation néonatale et de néonatalogie du CHU de l'Archet à Nice et du CHU de la Conception à Marseille entre juillet 2009 et septembre 2013.

1) Critères d'inclusion : tout nouveau-né prématuré traité par sildénafil devant une HTAP

2) Critères d'exclusion : tous les nouveau-nés prématurés dont l'HTAP n'était pas en rapport avec une DBP : HTAP persistante du nouveau-né, hernie congénitale de coupole diaphragmatique, malformation cardiaque ou pulmonaire, inhalation méconiale.

I 3. OBJECTIFS PRIMAIRE ET SECONDAIRES

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité du sildénafil chez le prématuré atteint d'HTAP en contexte de DBP.

Les objectifs secondaires étaient :

1) D'évaluer l'innocuité du sildénafil dans cette indication

2) D'en évaluer la tolérance

3) De comparer les délais de sevrage de l'iNO après introduction du sildénafil (sevrage rapide $\leq$ 2 jours versus sevrage lent $\geq$ 6 jours : délais déterminés de façon arbitraire).

II. MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES

Les données suivantes ont été collectées après consultation des dossiers médicaux :

- Données relatives à la grossesse et à l'accouchement : suivi de grossesse, contexte de naissance et corticoïdes anténataux.

- Caractéristiques du nouveau-né : âge gestationnel, poids et sexe. La recherche d'un retard de croissance intra utérin (RCIU) a été faite.

- Données respiratoires : MMH (administration intratrachéale de surfactant exogène, doses), ventilation mécanique (type et durée), DBP (sévérité et durée totale d'oxygénothérapie), corticothérapie post natale, infections respiratoires.

- Données cardiaques : persistance du canal artériel et sa prise en charge, présence d'une HTAP et sa prise en charge (iNO, sildénafil).

- Données en rapport avec l'iNO : posologie, durée d'administration, modes de ventilation, tolérance, délais de sevrage.

- Données en rapport avec le sildénafil : posologie, durée d'administration (en adjonction à l'iNO et seul), modes de ventilation, tolérance.

- Comorbidités : neurosensorielles, cardiaques, infectieuses, digestives,…

III. DIAGNOSTIC D'HTAP

Le diagnostic d'HTAP était affirmé par la réalisation d'une échographie cardiaque transthoracique. Les pressions pulmonaires étaient évaluées par la présence d'un SIV plat ou bombant dans le ventricule gauche.

Aucune cathétérisation artérielle de l'artère pulmonaire n'a été effectuée.

IV. CRITERES DE JUGEMENT

Le critère principal, l'efficacité du sildénafil était évalué par:

1) La clinique : la facilité du sevrage de l'iNO et son délai, l'allègement voire le sevrage des supports ventilatoires (baisse de la FiO2, extubation).

2) L'échocardiographie : le retour à la normale de l'aspect du SIV c'est-à-dire la normalisation des pressions pulmonaires.

Un des critères secondaires, l'innocuité du sildénafil, était défini en fonction des données de pression artérielle à 24 et 48 heures du début du traitement puis à chaque augmentation de dose. Les autres effets secondaires possibles étaient également notés.

V. ANALYSE STATISTIQUE

Les données quantitatives ont été exprimées à l'aide de moyennes avec écart-types et de médianes avec quartiles. La comparaison de moyennes entre les deux groupes a été réalisée à l'aide du test de Wilcoxon après vérification de l'absence de normalité des variables étudiées avec le test de Shapiro Wilk. La comparaison des données qualitatives, exprimées en pourcentages, étaient réalisées à l'aide du test du Chi 2 ou du test exact de Fischer lorsque les effectifs étaient inférieurs à cinq. Le seuil de significativité p a été fixé à 0.05. Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS v9.0.

RESULTATS

I. DESCRIPTION DE LA POPULATION ETUDIEE

A partir de l'ensemble des dossiers médicaux sur la période d'inclusion, nous avons pu colliger 7 enfants ayant reçu du sildénafil dans le cadre d'une HTAP sur DBP.

I 1. PATIENTS

I 1 A. Eva

Eva est née à 26 SA + 4 jours par césarienne pour toxémie gravidique et anomalies du rythme cardiaque fœtal. Elle présente un RCIU avec un poids de naissance de 520g = 5ème percentile selon la courbe Audipog (84). Une maturation pulmonaire par cure anténatale complète de corticoïdes a pu être réalisée. Elle a présenté une MMH ayant nécessité le recours à 2 cures de surfactant exogène endotrachéal.

Elle a développé une DBP sévère (O_2 à 30-40% à 36 SA) qui a nécessité 33 jours de ventilation mécanique (extubation à 1 mois de vie), 3 jours de corticothérapie post-natale (dose cumulée 0,65 mg/kg) à 31 SA d'âge corrigé (AC) (1 mois de vie) et 17 mois d'oxygénothérapie.

Elle a débuté une HTAP à 4 mois de vie traitée par sildénafil pendant 3,5 mois. Elle n'a pas bénéficié d'iNO car elle était alors supplémentée en oxygène par Optiflow (O_2 administré par lunettes nasales, air réchauffée et humidifié), dispositif non étanche ne permettant pas l'administration conjointe d'iNO. Elle était donc extubée avant l'introduction du sildénafil.

I 1 B. Nolan

Nolan est né à 25 SA + 2 jours par voie basse en contexte de rupture prématurée des membranes et mise en travail spontanée. Son poids de naissance est de 730g (eutrophe car 37ème selon la courbe Audipog(84)). Il n'a pas bénéficié de maturation pulmonaire par corticoïdes anténataux. Il a présenté une MMH ayant nécessité 2 cures de surfactant exogène endotrachéal.

Il a développé une DBP modérée (O_2 à 22% à 36 SA) qui a nécessité 35 jours de ventilation mécanique (extubation à 1 mois de vie), 8 jours de corticothérapie post-natale (dose cumulée 1,5 mg/kg) à 28 SA d'AC (3 semaines de vie) et 6 mois d'oxygénothérapie.

Il a débuté une HTAP à 20 jours de vie initialement traitée par iNO (durée totale 12 jours). Le sildénafil est ajouté 6 jours après l'iNO pour une durée totale de 1 mois. La durée de l'iNO a été de 6 jours après l'introduction du sildénafil. L'extubation a été possible 1 jour après l'arrêt de l'iNO, c'est-à-dire 7 jours après l'introduction du sildénafil.

I 1 C. Yousra

Yousra est née à 24 SA par césarienne pour pré-éclampsie sévère. Son poids de naissance est de 520g (RCIU car 6ème percentile selon la courbe Audipog(84)). Elle n'a pas bénéficié de maturation pulmonaire par cure anténatale de corticoïdes. Elle a présenté une MMH ayant nécessité 2 cures de surfactant exogène endotrachéal.

Elle a développé une DBP sévère (O_2 à 28% à 36SA sous PPCn) ayant nécessité 44 jours de ventilation mécanique dont 5 jours de ventilation par oscillation haute fréquence (extubation définitive à 4 mois de vie), 8 jours de corticothérapie post-natale (dose cumulée 2,2 mg/kg) à 40+2 SA d'AC (4 mois de vie) et 11,5 mois d'oxygénothérapie.

Elle a débuté une HTAP à 2 mois et 1 semaine de vie traitée initialement par iNO (durée totale 15 jours). Le sildénafil a été introduit après 14 jours d'iNO pour une durée totale de 4 mois. L'iNO a été arrêté le lendemain de la mise en place du sildénafil. L'extubation a été possible après 1,7 mois de sildénafil.

I 1 D. Mickaël

Mickaël est né à 29 SA + 4 jours par césarienne pour rythme cardiaque fœtal mini-oscillant et RCIU. Son poids de naissance est de 870g (RCIU car 3ème percentile selon la courbe Audipog (84)). Une maturation pulmonaire par cure anténatale complète de corticoïdes a pu être réalisée. Il a présenté une MMH ayant nécessité une cure de surfactant exogène endotrachéal.

Il a développé une DBP sévère (O_2 à 50% à 36 SA) ayant nécessité 30 jours de ventilation mécanique (extubation à 1 mois de vie), 3 jours de corticothérapie post-natale (dose cumulée 0,9 mg/kg) à 33+1 SA (25 jours de vie) et 9 mois d'oxygénothérapie.

Il a débuté une HTAP à 20 jours de vie initialement traitée par iNO (durée totale 19 jours). Le sildénafil a été introduit après 17 jours d'iNO pour une durée totale de 15 jours. L'iNO a été arrêté 2 jours après l'introduction de sildénafil. L'extubation a été possible le jour de l'arrêt de l'iNO après 2 jours de sildénafil.

I 1 E. Anaïs

Anaïs est née à 24 SA + 4 jours par voie basse après mise en travail spontanée et échappement à la tocolyse d'une grossesse gémellaire obtenue par fécondation in vitro. Son poids de naissance est de 700g (eutrophe car 65ème percentile selon la courbe Audipog (84)). Une maturation pulmonaire par une cure anténatale complète de corticoïdes a été réalisée. Elle a présenté une MMH ayant nécessité 2 cures de surfactant exogène endotrachéal.

Elle a développé une DBP sévère (O_2 à 60% à 36 SA) ayant nécessité 87 jours de ventilation mécanique dont 25 jours de ventilation par oscillation haute fréquence (extubation définitive à 4 mois de vie), 17 jours de corticothérapie post-natale (dose cumulée 3,5mg/kg) c'est-à dire 4 cures, la dernière à 41+3 SA d'AC (4 mois de vie) et 13 mois d'oxygénothérapie.

Elle a débuté une HTAP à 27 jours de vie traitée par iNO pendant 31 jours. Le sildénafil a été introduit au bout de 25 jours d'iNO pour une durée totale de 2,2 mois. L'iNO a été stoppé 6

jours après l'introduction du sildénafil. L'extubation a été possible le jour de l'arrêt du sildénafil, à 2,2 mois de son introduction.

I 1 F. Lucas

Lucas est né à 24 SA + 1 jour par voie basse en contexte de rupture prématurée des membranes, menace d'accouchement prématuré et oligoamnios. Son poids de naissance est de 700g (eutrophe car 53ème percentile selon la courbe Audipog (84)). Une maturation pulmonaire par une cure anténatale complète de corticoïdes a été réalisée. Il a présenté une MMH ayant nécessité 2 cures de surfactant exogène endotrachéal.

Il a développé une DBP sévère (O_2 à 40% à 36 SA) ayant nécessité 55 jours de ventilation mécanique dont 21 jours de ventilation par oscillation haute fréquence (extubation à 1,5 mois de vie), 7 jours de corticothérapie postnatale (dose cumulée 0,95mg/kg) à 28+4 SA d'AC (1 mois de vie) et 10,5 mois d'oxygénothérapie.

Il a débuté une HTAP à 43 jours de vie initialement traitée par iNO (durée totale 36 jours) seul. Le sildénafil a été introduit au bout de 22 jours d'iNO qui a été stoppé 14 jours après. La durée totale du sildénafil a été de 1,25 mois. L'extubation a été possible après 24 jours de sildénafil.

I 1 G. Sacha

Sacha est né à 24 SA + 2 jours par voie basse en contexte de rupture prématurée des membranes et mise en travail spontanée. Son poids de naissance est de 620 g (eutrophe car 18ème percentile selon la courbe Audipog (84)). Une maturation pulmonaire par une cure anténatale complète de corticoïdes a été réalisée. Il a présenté une MMH ayant nécessité 2 cures de surfactant exogène endotrachéal.

Il a développé une DBP sévère (O_2 à 40% à 36 SA) ayant nécessité 40 jours de ventilation mécanique dont 29 jours de ventilation par oscillation haute fréquence (extubation à 1,25 mois de vie) et 5 mois d'oxygénothérapie. Il n'a pas eu besoin de corticothérapie postnatale.

Il a débuté une HTAP à 14 jours de vie initialement traitée par iNO (durée totale 20 jours). Le sildénafil a été introduit après 7 jours d'iNO pour une durée totale de 1 mois. L'iNO a été stoppé 13 jours après la mise sous sildénafil. L'extubation a été possible 3 jours après l'arrêt du sildénafil, 1 mois après son introduction.

I 2. CARACTERISTIQUES GENERALES

Cinq enfants sur 7 (71,43%) ont bénéficié d'une maturation pulmonaire complète par corticoïdes anténataux.

Notre population est constituée de 3 filles (42,9%) et 4 garçons (57,1%). Trois enfants (42,86%) présentaient un RCIU.

Tous les enfants ont présenté une MMH. Un (14,3%) enfant a bénéficié d'une instillation de surfactant exogène, les 6 (85,7%) autres ayant bénéficié de deux doses de surfactant.

Les moyennes et médianes pour l'âge gestationnel et le poids de naissance sont regroupées dans le tableau suivant *(tableau 2*). Leur âge gestationnel de naissance moyen est de 25,5 SA (médiane 24,6 SA). Leur poids de naissance moyen est de 665,7 g (médiane 700 g).

	MOYENNES (écart-type)	**MEDIANES** (Q1;Q3)
âge gestationnel (SA)	25,5 (+/-2)	24,6 (24,1;26,6)
poids de naissance (g)	665,7 (+/-124,3)	700 (520;730)

Tableau 2 : Moyennes et médianes pour l'âge et le poids de naissance.

I 3. CARACTERISTIQUES RESPIRATOIRES

La ventilation mécanique chez l'ensemble des patients a duré en moyenne 46,3 jours (médiane 40 jours). Quatre enfants (57,14%) ont eu recours à une ventilation par oscillation à haute fréquence (OHF) avec une durée moyenne de 20 jours (médiane 23 jours). Des corticoïdes oraux post-nataux ont été nécessaires chez 6 (85,7%) enfants sur 7 pour permettre l'extubation. La dose cumulée moyenne était de 1,37 mg/kg/jour (médiane 0,95 mg/kg/jour). En moyenne, 2,4 tentatives d'extubation (médiane 2 tentatives) ont été nécessaires.

Six enfants (85,7%) nécessitaient plus de 30% de FiO_2 à 36 SA de terme corrigé (DBP sévère). Seul un enfant (14,3%) n'avait besoin que de 22% de FiO_2 à 36 SA (DBP modérée). La durée de supplémentation en O_2 était de 10,3 mois en moyenne (médiane 10,5 mois).

Les moyennes et médianes correspondant aux données respiratoires sont résumées dans le tableau ci-dessous *(tableau 3)* :

	MOYENNES (écart-type)	**MEDIANES** (Q1;Q3)
ventilation mécanique (j)	46,3 (+/-19,8)	40 (33;55)
oscillation haute fréquence (j)	20(+/-10,5)	23 (13;27)
corticothérapie postnatale (j)	6,6 (+/-5,5)	7 (3;8)
dose cumulée (mg/kg)	1,37 (+/-1,13)	0,95 (0,65;2,20)
tentatives d'extubation	2,4 (+/-1,4)	2 (1;3)
FiO_2 à 36 SA (%)	39 (+/-12,9)	35 (32;45)
durée O_2 (mois)	10,3 (+/-4,1)	10,5 (6;13)

Tableau 3 : Moyennes et médianes pour les données respiratoires.

II. UTILISATION DU SILDENAFIL

II 1. OBJECTIF PRINCIPAL

Notre objectif principal était d'évaluer l'efficacité du sildénafil.

II 1 A. Généralités

Le sildénafil a été introduit en moyenne à 1,7 mois de vie (médiane 1,5 mois). Cela correspond à un âge gestationnel moyen de 33,3 SA (médiane 32,0 SA).

La dose maximale de sildénafil était en moyenne de 3,64 mg/kg/j (médiane 4 mg/kg/j).

La durée totale moyenne du sildénafil a été de 1,9 mois (médiane 1,3 mois).

Les moyennes et médianes correspondant aux données sur le sildénafil sont résumées dans le tableau ci-dessous (*tableau 4*):

	MOYENNES (écart-type)	**MEDIANES** (Q1;Q3)
Age à l'introduction (mois)	1,7 (+/-1,1)	1,5 (1,0;2,1)
Age à l'introduction (SA)	33,3 (+/-5,6)	32,0 (29,0;36,0)
Dose maximale (mg/kg/jour)	3,64 (+/-0,85)	4,0 (1,0;3,5)
Durée totale (mois)	1,9 (+/-1,4)	1,3 (1,0;3,5)

Tableau 4 : Moyennes et médianes pour les données en rapport avec le sildénafil

L'efficacité du sildénafil a été évaluée de 3 façons : échographie cardiaque, sevrage de l'iNO, sevrage des supports ventilatoires.

II 1 B. Echographie cardiaque

L'efficacité du sildénafil a été évaluée par l'échographie cardiaque en estimant les pressions dans l'artère pulmonaire à partir de l'aspect du SIV.

En effet, un SIV de type 1 correspond à un bombement dans le ventricule droit, le type 2 à un SIV plat et le type 3 à un bombement dans le ventricule gauche (septum paradoxal). L'évolution du SIV en cours de traitement par sildénafil apparaît dans le tableau suivant (*figure 12*).

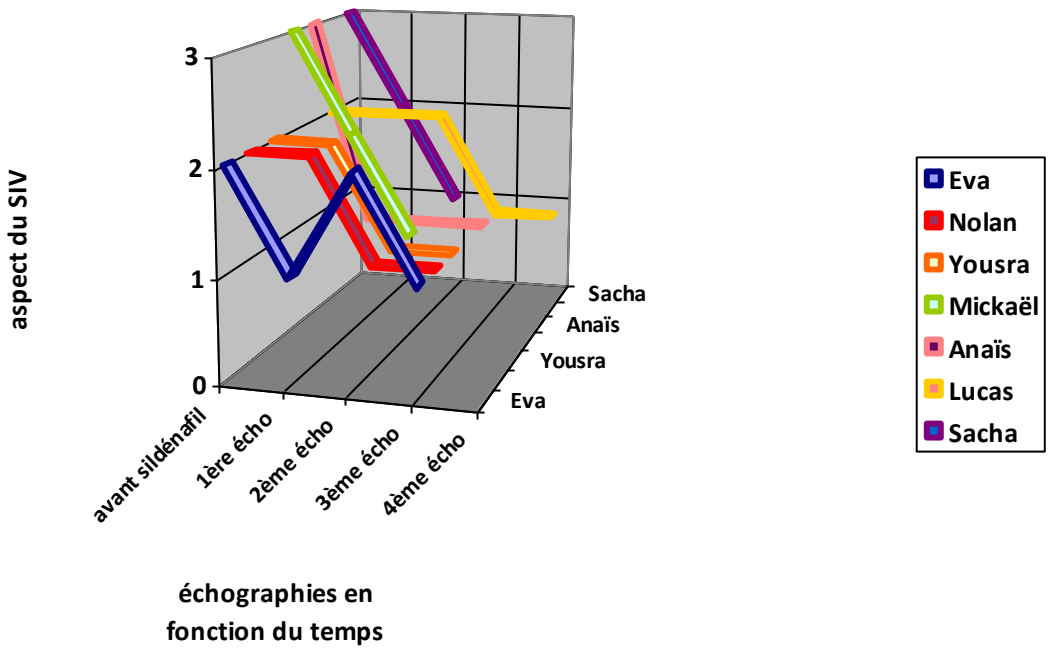


Figure 12 : Evolution de l'échographie cardiaque sous sildénafil. L'axe des abscisses ne comporte pas de date précise car les échographies de contrôle n'ont pas été faites au même moment pour tous les enfants.

Cette figure nous montre l'amélioration de l'aspect du SIV avec le temps :

- Avant sildénafil, 57% des enfants ont un SIV de type 2 et 43% de type 3
- A la 2ème échographie (après l'introduction du sildénafil) le SIV est de type 1 pour 71% des enfants et de type 2 pour 29%.
- A la 3ème échographie, 100% des enfants ont un SIV de type 1.

II 1 C. Clinique :

1) Le sevrage de l'iNO :

Six enfants sur 7 (85,7%) ont bénéficié d'iNO pour traiter leur HTAP. Une enfant (Eva) n'en a pas eu car son HTAP est apparue alors qu'elle était sous Optiflow.

L'introduction de l'iNO a eu lieu en moyenne à 31,5 jours de vie (médiane 23,5 jours).

La FiO2 avant iNO était de 80 % en moyenne (médiane 100 %).

La dose maximale d'iNO délivrée a été de 16,5 ppm en moyenne (médiane 17 ppm).

Vingt-quatre heures après la mise sous iNO la FiO2 était en moyenne de 64,9% (médiane de 70%). La variation de FiO2 (ΔFiO2) avant/après iNO est de 15,1%.

La durée moyenne d'iNO a été de 19 jours (médiane 19 jours).

En moyenne, il a fallu 6 jours (médiane de 6 jours) pour sevrer de l'iNO après l'introduction du sildénafil.

L'administration d'iNO a nécessité la mise en place d'une surveillance de la numération plaquettaire (4 enfants n'ont jamais eu de thrombopénie, 2 en ont présenté mais elle précédait la mise sous iNO).

Le tableau suivant résume les données générales concernant l'iNO (*tableau 5*):

	MOYENNES (écart-type)	**MEDIANES** (Q1;Q3)
Age à l'introduction de l'iNO (SA)	31,5 (+/-19,2)	23,5 (20,0;39,0)
Durée totale de l'iNO (jours)	19,0 (+/-12,0)	19,0 (12,0;31,0)
Dose maximale d'iNO (ppm)	16,5 (+/-1,8)	17,0 (17,0;17,0)
FiO_2 avant iNO (%)	80,0 (+/-36,7)	100,0 (76,0;100,0)
FiO_2 à H24 d'iNO (%)	64,9 (+/-33,2)	70,0 (54,0;91,0)
sevrage iNO après introduction du sildénafil (jours)	6,0 (+/-5,6)	6,0 (1,0;13,0)

Tableau 5 : Moyennes et médianes concernant l'utilisation de l'iNO.

2) La FiO2 :

La FiO2 avant sildénafil était en moyenne de 65,4% (médiane 55 %). Elle est abaissée à 50% en moyenne (médiane 50 %) 24 heures après la mise sous sildénafil. Ceci correspond à un ΔFiO2 de 15,4%.

3) L'extubation :

En moyenne, l'extubation a eu lieu 30,2 jours après l'introduction du sildénafil (médiane 25,5 jours) chez 6 enfants sur 7 (Eva était déjà extubée à l'introduction du sildénafil).

II 2. OBJECTIFS SECONDAIRES

II 2 A. Innocuité du sildénafil

Un de nos objectifs secondaires était d'évaluer l'innocuité du sildénafil dans le traitement de l'HTAP du prématuré atteint de DBP, c'est pourquoi nous avons relevé l'évolution des pressions artérielles systémiques sous sildénafil.

Nous avons fait moyennes et médianes des variations de pression artérielle (ΔPA) entre J0 (mise sous sildénafil) et J1, J2 et à chaque augmentation de dose (n°1 et n°2). La titration était faite de façon systématique. En effet, utiliser la valeur absolue des pressions ici n'est pas valable car les normes sont différentes en fonction de l'âge corrigé (exprimé en SA). Les résultats des ΔPA systoliques, diastoliques et moyennes sont résumés dans le tableau 6.

Le sildénafil entraîne dans 100% des cas une baisse de PA, mais aucun enfant n'a eu d'arrêt ou de diminution de posologie de sildénafil, ni de besoin de soutien hémodynamique.

La baisse maximale de ΔPA est de 16 mm Hg, cela correspond à la ΔPA diastolique entre J0 et J2. Les plus grandes baisses ont eu lieu entre J0 et J2.

Cinq enfants (71,43%) ont eu une augmentation de dose et parmi eux 2 enfants (28, 57%) ont eu une deuxième augmentation de dose.

	MOYENNES (écart-type)	**MEDIANES** (Q1;Q3)
ENTRE J0 ET J1		
ΔPA systolique	0,7 (+/-16,5)	(-4,0) (-9,0;16,0)
ΔPA diastolique	(-5,0) (+/-16,7)	(-9,0) (-19,0;13,0)
ΔPA moyenne	(-4,4) (+/-15,3)	(-6,0) (-15,0;15,0)
ENTRE J0 ET J2		
ΔPA systolique	(-11,6) (+/-16,1)	(-12,0) (-24,0;-2,0)
ΔPA diastolique	(-12,9) (+/-13,7)	(-16,0) (-24,0;-1,0)
ΔPA moyenne	(-12,9) (+/-13,1)	(-13,0) (-26,0;-13,0)
ENTRE J0 ET ↑dose n°1		
ΔPA systolique	(-11,4) (+/-19,4)	(-12,0) (-12,0;12,0)
ΔPA diastolique	(-3,2) (+/-7,0)	(-7,0) (-15,0;-1,0)
ΔPA moyenne	(-6,0) (+/-14,8)	(-7,0) (-15,0;-1,0)
ENTRE J0 et ↑dose n°2		
ΔPA systolique	(-3,5) (+/-4,9)	(-3,5) (-7,0;0,0)
ΔPA diastolique	(-7,5) (+/-2,1)	(-7,5) (-9,0;-6,0)
ΔPA moyenne	(-7,5) (+/-4,9)	(-7,5) (-11,0;-4,0)

Tableau 6 : Moyennes et médianes pour les ΔPA (mm Hg) entre J0 et J1, J2 et chaque augmentation de dose.

II 2 B. Tolérance du sildénafil

Parmi les effets secondaires rapportés du sildénafil, nous avons noté un priapisme chez un seul des garçons (Nolan) mais cela n'a pas entraîné de diminution de posologie ou d'arrêt de sildénafil.

Par ailleurs, l'ensemble des enfants a présenté des ballonnements ainsi que des reflux gastro-oesophagiens sous sildénafil.

II 2 C. Comparaison sevrage d'iNO rapide (≤2 jours)/lent (≥6 jours)

Nous avons noté que 2 enfants (Yousra et Mickaël) ont pu être sevrés de l'iNO très rapidement après la mise sous sildénafil puisqu'il leur a fallu respectivement 1 et 2 jours pour être sevrés (sevrage rapide≤2 jours) alors que chez les autres le sevrage étaient plus lent (≥6 jours). C'est pourquoi nous avons voulu comparer ces 2 populations (sevrage rapide /sevrage lent) sur les variables étudiées.

Dans le tableau 7 suivant, nous remarquons que les populations sont comparables pour le sexe, le terme, le PN, la MMH, les corticoïdes anténataux et la OHF. Par contre la différence est significative sur le facteur RCIU.

A	**sevrage rapide** (n=2) effectif / pourcentage	**sevrage lent** (n=4) effectif / pourcentage	
Sexe ratio M/F	1	3	p=1,0
RCIU	1 (50%)	0 (0%)	p=0,049
RCIU sévère	1 (50%)	0 (0%)	p=0,049
MMH	4 (100%)	4 (100%)	p=1,0
CTC anténataux	1 (50%)	3 (75%)	p=1,0
HFO	1 (50%)	1 (25%)	P=1,0

B	**sevrage rapide** (n=2) moyenne(écart-type)/médiane (Q1 ;Q3)	**sevrage lent** (n=4) moyenne(écart-type)/médiane (Q1 ;Q3)	
terme (SA)	26,8(+/-3,9) / 26,8(24,0;29,5)	24,5(+/-0,5) / 24,4(24,0;24,9)	p=1,0
PN (g)	695(+/-247,48) / 695(520;870)	687,5(+/-47,2) / 700,0(660,0;715,0)	p=1,0

Tableau 7 : comparaison population « sevrage rapide » et « sevrage lent ». Caractéristiques générales. A : pourcentages. B : moyennes et médianes.

Dans le tableau 8 suivant, les 2 groupes sont comparables sur les données en rapport avec la DBP (VM, corticoïdes postnataux, extubations, O2 à 36 SA, durée O2).

	sevrage rapide (n=2) moyenne(écart-type)/médiane (Q1 ;Q3)	**sevrage lent** (n=4) moyenne(écart-type)/médiane (Q1 ;Q3)	
VM (j)	37,0 (+/-9,9) / 37,0 (30,0;44,0)	54,3(+/-23,4) / 47,5(37,5;71,0)	p=0,5
CTC post-nataux (mg/kg)	5,5(+/-3,5) / 5,5(3,0;8,0)	8,0(+/-7,0) / 7,5(3,5;12,5)	p=1,0
Dose cumulée (mg/kg)	1,5(+/-0,9) / 1,5(0,9;2,2)	1,5(+/-1,4) / 1,2(0,5;2,5)	p=1,0
nb extubations	3,0(+/-2,8) / 3,0(1,0;5,0)	2,5(+/-0,6) / 2,5(2,0;3,0)	p=1,0
O_2 à 36 SA (%)	0,4(+/-0,2) / 0,4(0,3;0,5)	0,4(+/-0,2) / 0,4(0,3;0,5)	p=1,0
durée O_2 (mois)	10,3(+/-1,8) / 10,3(9,0;11,5)	8,6(+/-3,8) / 8,3(5,5;11,8)	p=0,8

Tableau 8 : comparaison population « sevrage rapide » et « sevrage lent ». DBP

Le tableau 9 qui suit montre que les 2 groupes sont comparables sur la durée et l'âge à l'introduction du sildénafil même si on note une différence non significative sur les valeurs de FiO2 avant/après introduction du sildénafil : la FiO2 est plus basse dans le groupe sevrage rapide.

	sevrage rapide (n=2) moyenne(écart-type)/médiane (Q1 ;Q3)	**sevrage lent** (n=4) moyenne(écart-type)/médiane (Q1 ;Q3)	
durée sil (mois)	2,3(+/-2,5) / 2,3(0,5;4,0)	1,4(+/-0,6) / 1,1(1,0;1,7)	p=1,0
Age post-natal début sil (mois)	1,6(+/-0,8) / 1,6(1,0;2,1)	1,3(+/-0,5) /1,3(0,9;1,7)	p=0,6
AC deb sil (SA)	35,0(+/-1,4) / 35,0(34,0;36,0)	29,8(+/-2,2) / 30,0(28,0;31,5)	p=0,1
FiO2 avant sil (%)	0,3(+/-0,0) / 0,3(0,3;0,4)	0,8(+/-0,3) / 0,8(0,5;1,0)	p=0,2
FiO2 après sil (%)	0,3(+/-0,0) / 0,3(0,2;0,3)	0,6(+/-0,1) / 0,6(0,5;0,7)	p=0,1

Tableau 9 : comparaison population « sevrage rapide » et « sevrage lent ». Sildénafil

Les données en rapport avec l'iNO sont comparées dans le tableau 10. Les 2 groupes sont comparables pour l'ensemble des données (âge au début, durée, dose maximale et FiO_2) même sur l'item « durée de l'iNO après introduction du sildénafil » (p>0,05).

	sevrage rapide (n=2) moyenne(écart-type)/médiane (Q1 ;Q3)	**sevrage lent** (n=4) moyenne(écart-type)/médiane (Q1 ;Q3)	
début iNO (j)	42,5(+/-31,8); 42,5(20,0;65,0)	26,0(+/-12,5) / 23,5(17,0;35,0)	p=0,6
durée iNO (j)	17,0(+/-2,8) / 17,0(15,0;19,0)	24,8(+/-10,8) / 25,5(16,0;33,5)	p=0,5
durée iNO après intro sil (j)	1,5(+/-0,7) / 1,5(1,0;2,0)	9,8(+/-4,3) / 9,56(0;13,5)	p=0,1
dose max (ppm)	17,5(+/-0,7) / 17,5(17,0;18,0)	16,0(+/-2,0) / 17,0(15,0;17,0)	p=0,3
FiO2 avant iNO (%)	0,9(+/-0,1) / 0,9(0,9;1,0)	0,9(+/-0,1) / 1,0(0,9;1,0)	p=1,0
FiO2 après iNO (%)	0,9(+/-0,1) / 0,9(0,8;1,0)	0,7(+/-0,2) / 0,6(0,6;0,8)	p=0,2

Tableau 10 : comparaison population « sevrage rapide » et « sevrage lent ». NO

II 3. COMORBIDITES ET MORTALITE

II 3 A. Comorbidités neurosensorielles

1) ***Neurologiques :***

Un enfant (14%) a eu une hémorragie sous épendymaire bilatérale minime, 1 autre (14%) une hémorragie intra-ventriculaire de grade I, et 1 autre (14%) a eu une hémorragie intra-ventriculaire suivie d'une dilatation ventriculaire puis d'une chirurgie de dérivation ventriculo-péritonéale (Mickaël). Quatre enfants (57%) étaient indemnes de lésion neurologique.

Les électro-encéphalogrammes (EEG) étaient normaux pour l'ensemble des enfants.

2) ***Ophtalmologiques :***

Nous notons 2 nourrissons (28.5%) atteints de rétinopathie stade 1 avec rémission spontanée et 1 nourrisson (14%) atteint de rétinopathie bilatérale stade 2 en cours de rémission.

3) ***Auditives :***

Les tests auditifs et potentiels évoqués auditifs (PEA) étaient normaux pour l'ensemble des enfants.

II 3 B. Comorbidités cardiaques

L'ensemble des patients a présenté une persistance du canal artériel nécessitant une fermeture médicamenteuse par une ou deux cures d'ibuprofène. Malgré cela, 2 enfants ont bénéficié d'une chirurgie de fermeture de ce canal artériel persistant.

II 3 C. Comorbidités infectieuses

6 enfants sur 7 ont déclaré une infection nosocomiale:

- Bactériémies: à *Staphylococcus aureus* (Nolan), à *Staphylococcus epidermidis* (Anaïs), à *Staphylococcus hemolyticus* (Yousra), à *Serratia marcescens* (Mickaël), à *Escherichia coli* (Sacha). L'ensemble de ces bactériémies étaient concomitantes d'un cathéter épicutanéo-cave.

- Pneumopathies : à *Serratia marsescens* (Mickaël et Nolan), à *Staphylococcus aureus* (Nolan), concomitantes de sondes trachéales.

- Pyélonéphrite aigue : à *Klebsiella pneumoniae* (Lucas), en l'absence de sonde vésicale.

- Ostéo-arthrite : à *Staphylococcus aureus* (Lucas), concomitante d'un cathéter épicutanéo-cave.

II 3 D. Comorbidités digestives

Aucun des enfants n'a eu d'entérocolite ulcéro-nécrosante.

II 3 E. Autres

Les autres comorbidités sont diverses et non attribuables à l'utilisation du sildénafil: pneumothorax, reflux gastro-oesophagien, thrombopénie (avant introduction de l'iNO), hernie inguinale, polykystose rénale.

II 3 F. Mortalité

Il n'y a eu aucun décès imputable au sildénafil.

DISCUSSION

I. ***POPULATION ETUDIEE***

I 1. FACTEURS DE RISQUE D'HTAP

I 1 A. Facteurs de risque anténataux

Les études de *Berkelhamer* et de *Collaco et al* rapportent la pré éclampsie comme facteur de risque d'HTAP (11,13). Cependant, *Check et al* ne retrouvent pas cette corrélation en s'intéressant à l'insuffisance placentaire (81).

Dans notre étude, les causes d'accouchement prématuré sont diverses. En effet, seuls 2 naissances prématurées sur 7 sont dues à la pré éclampsie. Cependant cette différence de résultat peut être sous estimée de par la petite taille de notre échantillon.

Les autres causes d'accouchement prématuré de notre étude (anomalies du rythme cardiaque fœtal, rupture prématurée des membranes, mise en travail spontané, oligoamnios) ne sont pas rapportés dans la littérature comme étant des facteurs de risque d'HTAP, en dehors de l'oligoamnios décrit dans l'étude de *Berkelhamer et al* à propos de l'HTAP dans la DBP (11).

I 1 B. Terme de naissance

Toujours selon *Berkelhamer* et *Collaco et al*, la prématurité extrême est un facteur de risque d'HTAP en contexte de DBP (11,13). Dans leurs études sur les facteurs de risque d'HTAP dans la DBP, *Ali* et *Check et al* ajoutent la notion que le risque d'HTAP augmente avec le degré de prématurité (81,85).

Dans notre étude, la pathologie concerne une population dans laquelle la prématurité est extrême (naissance à 25,5 SA). En effet, la relation est linéaire entre terme de naissance et morbidité. La DBP et l'HTAP étant des morbidités communes de la prématurité, plus la prématurité est extrême, plus elle risque d'entraîner une DBP et à fortiori une HTAP. La prématurité extrême doit donc engendrer la mise en place d'une surveillance et d'un dépistage précoce de l'HTAP par échographie cardiaque.

I 1 C. Sexe

Dans notre étude nous avons autant de filles que de garçons (42,9% contre 57,1%). Dans la littérature, on ne retrouve pas le sexe comme facteur de risque d'HTAP chez les prématurés atteints de DBP. Ce résultat est plutôt contradictoire car le sexe masculin est souvent décrit comme ayant une morbidité supérieure en néonatologie (46).

I 1 D. Poids de naissance

Berkelhamer et *Collaco et al* rapportent le RCIU comme facteur de risque d'HTAP sur DBP (11,13). L'étude d'*An et al* décrit un risque majoré en cas de poids de naissance inférieur à 800g (86), celle de *Check et al*, en cas de poids de naissance inférieur au 25ème percentile (81).

Notre étude retrouve un poids de naissance moyen de 665g. Selon la courbe Audipog (84) , au terme moyen de 25,5 SA, ce poids est légèrement supérieur au 10ème percentile.

Les nouveau-nés présentant un RCIU (ou un petit poids de naissance pour le terme) et une prématurité doivent donc bénéficier d'un dépistage précoce de l'HTAP par échographie cardiaque.

I 2. FACTEURS AGGRAVANT L'HTAP

I 2 A. La gravité de la DBP :

Tous les enfants de ce travail ont présenté une MMH, souvent sévère, ayant nécessité le recours à 2 instillations intra-trachéales de surfactant exogène. Il s'agit d'une population particulièrement à risque ; en effet, le terme moyen des nouveau-nés inclus était de 25,5 SA, terme correspondant au stade canaliculaire du développement pulmonaire foetal. C'est à la fin de ce stade que les pneumocytes de type II commencent à se différencier en pneumocytes de type I et à sécréter le surfactant. A ce stade, l'instillation de surfactant exogène est justifiée de

manière prophylactique ; il est en effet administré systématiquement chez les prématurés nés avant 26 SA dans notre unité.

Les enfants de notre étude présentaient une insuffisance respiratoire sévère. Ils ont bénéficié d'une ventilation mécanique poursuivie pendant 1,5 mois en moyenne et, chez 6 enfants sur 7, l'extubation n'a été envisagée qu'après instauration d'une corticothérapie systémique postnatale et après 2,4 tentatives d'extubation en moyenne. La ventilation mécanique aggrave l'HTAP qui elle-même augmente les besoins en ventilation mécanique (11). C'est un cercle vicieux qu'il faut rompre en mettant en œuvre les moyens nécessaires (corticothérapie postnatale, traitement médicamenteux de l'HTAP) pour permettre l'extubation.

Six enfants (85,7%) présentaient une DBP sévère selon la classification de Jobe et Bancalari (FiO_2 30% à 36 SA de terme corrigé). Seul un enfant (14,3%) présentait une DBP modérée (FiO_2 22% à 36 SA). Selon *Ali et al*, l'HTAP est plus fréquente chez les enfants atteints de DBP moyenne à sévère (85). La gravité de la DBP (en plus de la DBP en elle-même) est corrélée de façon positive avec la survenue d'HTAP.

Les besoins en oxygène ont duré 10,3 mois, en moyenne. L'HTAP augmente la durée d'oxygéno-dépendance après la sortie d'hospitalisation (87). Il est donc important de la dépister puis d'organiser un suivi des patients atteints de DBP afin de réduire la durée de l'oxygénothérapie au domicile.

I 2 B. Infections respiratoires

Selon *Galetto-Lacour* et *Aujard et al*, la colonisation respiratoire à mycoplasmes génitaux (*Ureaplasma urealyticum* et *mycoplasma hominis*) chez les prématurés est un facteur de

risque de développement de DBP, par effet pro-inflammatoire (88,89). Selon *Prajs-Philippe et al*, ces germes déclenchent des pneumopathies responsables d'HTAP en néonatalogie (90). Ce ne sont pas les germes retrouvés dans notre étude, mais il est important de les rechercher devant une HTAP associée à une pneumopathie car ils ne font pas partie de la recherche bactériologique standard des prélèvements respiratoires (90).

Dans notre étude, 2 enfants ont présenté des pneumopathies de façon concomittantes à la ventilation mécanique: Mickaël au moment du diagnostic d'HTAP, Nolan une semaine avant le diagnostic. Ces 2 bactéries, *Serratia marsescens* et *Staphylococcus aureus*, pourraient-elles être aussi responsables d'HTAP dans un contexte de DBP?

Les infections respiratoires déclenchent et/ou aggravent l'HTAP comme le montre *Del Cerro et al* dans son étude sur l'HTAP du DBP (2). Il est donc important de les prévenir, de rechercher les germes à tropisme respiratoire et de les traiter afin d'améliorer l'état respiratoire et donc l'HTAP (87).

I 2 C. Canal artériel

Dans notre étude, le protocole concernant la persistance du canal artériel consiste en une fermeture la plus précoce possible. Au diagnostic de canal artériel persistant, dès le deuxième ou troisième jour de vie, une cure d'ibuprofène est réalisée, en l'absence de contre-indication. En cas d'échec, une deuxième cure sera réalisée et, enfin, une fermeture chirurgicale pourra être proposée en cas d'échec du traitement médicamenteux, ceci afin de limiter la gravité de l'HTAP.

L’ensemble des enfants de l’étude a présenté un canal artériel persistant nécessitant une fermeture médicale puis chirurgicale chez 2 enfants. La présence d’un canal artériel persistant est un facteur aggravant l’HTAP chez les prématurés atteints de DBP (86).

Dans son étude comparant les prématurés atteints d’HTAP et de DBP à ceux indemnes d’HTAP mais présentant une DBP, *An et al* montrent que la fermeture chirurgicale du canal artériel est significativement plus fréquente chez les prématurés présentant une HTAP (86).

Leur fermeture précoce naturelle ou médicamenteuse améliore donc le pronostic de l’HTAP (2).

II. LE MONOXYDE D'AZOTE INHALE

II 1. TRAITEMENT DE PREMIERE INTENTION

L'iNO est le traitement de première intention dans l'HTAP du prématuré (17), c'est pourquoi il a été utilisé chez 6 enfants sur 7 de notre étude. L'iNO a l'AMM chez l'adulte dans le traitement de l'HTAP, et chez le nouveau-né dans le traitement de l'HTAP persistante et dans le cadre de la chirurgie cardiaque. Malgré l'absence d'AMM dans l'HTAP en contexte de DBP, son utilisation est tolérée dans cette indication (34).

II 2. DONNEES GENERALES

L'iNO est introduit à un âge médian de 23,5 jours de vie ce qui souligne que, chez nos patients, l'HTAP apparaît précocement dans la vie du prématuré. En effet, *Bhat et al* (91) parlent d'HTAP précoce quand le diagnostic est fait à un âge médian de 31 jours de vie et d'HTAP tardive quand il est fait à 112 jours de vie. Cependant, dans leur étude, la recherche échocardiographique d'HTAP n'est réalisée qu'à partir de 28 jours de vie chez les prématurés de poids de naissance <1000g et atteints de DBP. Ainsi, nous rapportons un diagnostic d'HTAP à un âge plus précoce que celui rapporté dans la littérature, les échographies cardiaques étant faites régulièrement dans le service pour la surveillance de la persistance (ou sa réouverture) du canal artériel ou au moindre signe clinique d'HTAP (augmentation brutale ou fluctuante de la FiO_2, labilité,…).

La durée moyenne d'utilisation de l'iNO est de 19 jours jusqu'à introduction du sildénafil et/ou extubation. En effet, après extubation, l'iNO est plus difficile à maintenir d'un point de vue pratique car les moyens utilisés pour délivrer l'oxygène ne sont pas étanches. N'y aurait-il pas un intérêt à introduire très rapidement le sildénafil, en vue d'un sevrage précoce après introduction de l'iNO, d'autant plus si les besoins ventilatoires ont diminué avec la mise en place de l'iNO ? On peut également s'interroger sur le fait qu'un sevrage plus précoce de l'iNO pourrait permettre d'envisager une extubation anticipée?

Dans notre étude, la dose maximale délivrée d'iNO est de 16,5 ppm en moyenne ce qui correspond aux données de la littérature, les doses habituelles s'étalant de 2 à 40 ppm (43) avec une dose moyenne de 20 ppm (87,92,93). En effet, les doses supérieures à 20 ppm sont les plus susceptibles d'entraîner des effets secondaires tels que la thrombopénie (87,92).

Après introduction de l'iNO, la FiO_2 a baissé dans les premières 24 heures de 15,1% en moyenne ce qui montre une efficacité partielle de l'iNO sur la variable FiO_2 (FiO_2 initiale moyenne de 80%) chez ces enfants, car une FiO_2 supérieure à 60% reste une valeur élevée. Pourtant, l'étude de *Mourani et al* a montré que l'association entre O_2 et iNO était très synergique surtout à la phase aigue du traitement et permettait, en général, une nette amélioration de l'HTAP, et donc de la FiO_2 (94).

II 3. TOLERANCE

La tolérance de l'iNO a été globalement bonne : aucun enfant n'a présenté de thrombopénie sous iNO et l'iNO n'a pas aggravé les thrombopénies préexistantes à son introduction. C'est

en effet l'effet secondaire majeur de l'iNO mais que l'on ne retrouve pas en général aux doses inférieures à 20 ppm (87,92,95) comme c'est le cas ici.

III. LE SILDENAFIL

III 1. DONNEES GENERALES

Tous les enfants de l'étude ont reçu du sildénafil à un âge moyen de 1,7 mois ce qui correspond à un âge corrigé de 33,3 SA. En comparaison, le diagnostic d'HTAP était fait un mois plus tôt. A nouveau, la question se pose d'introduire rapidement le sildénafil dès l'introduction de l'iNO (à J2 ou J3), surtout si la réponse initiale à l'iNO n'a pas été franche.

En effet, dans notre étude, le sildénafil n'est pas un traitement de première intention mais de recours lorsque l'iNO n'est pas assez efficace ou non utilisable. La mise au point sur l'HTAP dans la DBP (2014), faite par *Ambalavanan et Mourani* a également retenu l'iNO en traitement de première ligne, puis le sildénafil, en 2ème ligne, en cas d'absence de réponse à l'iNO ou si la réponse est insuffisante (96).

La dose moyenne de sildénafil était de 3,64 mg/kg/j ce qui correspond aux données de la littérature qui sont unanimes sur un intervalle de dose de 2 à 8 mg/kg/j (4,17,45,45,87,97). Il était utilisé per os. Le sildénafil pourrait aussi être utilisé par voie intraveineuse si la voie orale n'était pas disponible. Plusieurs études (44,98–100) en rapportent son utilisation : il est efficace sur l'hypertension pulmonaire mais entraîne aussi une hypotension artérielle systémique significative plus difficile à maitriser que lorsque le sildénafil est administré par voie orale. Ceci limite donc son utilisation par voie intraveineuse.

Les enfants de l'étude sont restés en moyenne 1,9 mois sous sildénafil. Ils ont ainsi connu une amélioration plus rapide de leur HTAP que de leur DBP puisqu'ils avaient en moyenne 3,6

mois à l'arrêt du sildénafil (âge de début du sildénafil 1,7 mois + durée du sildénafil 1,9 mois) alors que le sevrage en oxygène a pu être fait en moyenne à 10,3 mois. En effet, l'arrêt de l'oxygène marque la guérison de la DBP. En comparaison, les enfants inclus dans l'étude de *Mourani et al,* à propos des effets à long terme du sildénafil dans l'HTAP du nourrisson atteint de DBP, ont connu un traitement plus prolongé, puisqu'ils ont été traités 8 mois par sildénafil. Mais l'introduction du sildénafil a eu lieu à un âge plus avancé de 6 mois dans cette étude (45) (de même dans l'étude de *Nyp et al,* où le sildénafil est introduit à 5,5 mois pour une durée de 2,5 mois (97)). On peut ainsi supposer qu'un diagnostic rapide et une introduction la plus précoce possible du sildénafil en cas d'HTAP permettrait une guérison plus rapide.

Il faudrait donc diagnostiquer l'HTAP le plus tôt possible, et réaliser un relais de l'iNO par le sildénafil très précoce pour, d'une part, permettre le sevrage de l'iNO, et d'autre part augmenter la rapidité de l'extubation.

III 2. EFFICACITE

III 2 A. Echographie cardiaque

L'efficacité du sildénafil a été évaluée par l'échographie cardiaque et l'aspect du SIV. Sur la figure 12, nous voyons que l'aspect du SIV s'améliore au fil des échographies. En effet, tous les enfants améliorent progressivement leurs paramètres échographiques et on constate un SIV de type 1 (bombant dans le ventricule droit, pressions systémiques > pressions

pulmonaires), normal, à la troisième échographie de contrôle (réalisée en moyenne 2,5 mois après l'introduction du sildénafil). Nous ne pouvons déterminer à partir de quel palier de dose le sildénafil permet la meilleure amélioration échographique car seul 1 enfant a eu une échographie entre chaque palier de dose : pour Nolan, l'efficacité n'a été obtenue qu'après le deuxième palier (échographie faite à 6 jours du deuxième palier : SIV 1).

Selon *Mourani et* al, le suivi de l'efficacité du sildénafil est mis en place à partir des résultats d'échographies cardiaques régulières et le sevrage est en général débuté lorsque 2 échographies cardiaques sont normales (45).

Dans leur article de 2014, *Ambalavanan et Mourani* utilisent aussi l'échocardiographie pour évaluer l'efficacité du sildénafil. Ils estiment que la fréquence des échographies doit être de 2 fois par semaine lorsque l'enfant est instable (crise aigue hypertensive ou lors du sevrage en iNO), et de 1 à 2 fois par mois dès qu'une stabilisation de l'HTAP est obtenue (96).

Le suivi du SIV seul permet facilement de déterminer la guérison. L'échographie cardiaque transthoracique est donc le meilleur moyen de surveillance de l'amélioration de l'HTAP sous sildénafil grâce au suivi du SIV. Nous proposerions donc qu'elle soit réalisée tous les 15 jours initialement puis tous les mois jusqu'à la guérison de l'HTAP.

III 2 B. Clinique

1) ***Sevrage de l'iNO :***

Nous avons voulu savoir si l'introduction du sildénafil permettait d'envisager un sevrage de l'iNO comme cela a été montré dans la littérature (4,6,27,42) . Dans notre étude, il a fallu en

moyenne 6 jours pour sevrer l'iNO après introduction de sildénafil, soit une durée nettement inférieure à celles rapportées dans la littérature. L'étude de *Mourani et al* (45) de 2009 rapporte une moyenne de 32 jours pour sevrer l'iNO après l'introduction du sildénafil, cependant, le sildénafil a été introduit à 184 jours d'âge médian (AC≥40SA) alors que dans notre étude le sildénafil a été introduit à un âge plus précoce et chez des enfants présentant une plus grande prématurité (âge médian de 45 jours, âge corrigé médian de 32 SA). Ainsi, le sevrage de l'iNO sous sildénafil serait-il donc plus rapide si le diagnostic d'HTAP est plus précoce ou la DBP moins constituée ?

Le sildénafil est aussi utilisé dans d'autres étiologies d'HTAP du nourrisson (HTAP persistante du nouveau-né, hernie diaphragmatique congénitale, cardiopathie congénitale) mais la première étude sur le sidénafil chez le nourrisson suggérait une autre indication : son utilisation prophylactique dans le sevrage de l'iNO (26). En effet, l'iNO est souvent difficile à sevrer (rebond d'HTAP et de FiO_2 à l'arrêt) même si les doses sont réduites progressivement. *Namachivayam et al* ont montré que le sildénafil aide le sevrage de l'iNO s'il est donné en une dose unique avant la fin du sevrage (42). Dans cette étude il est donc utilisé en une fois seulement pour le sevrage de l'iNO et non en relais de celui-ci. Il a aussi été décrit et utilisé pour aider au sevrage de l'ECMO (33).

2) ***FiO_2 :***

Le sildénafil a montré une efficacité partielle comparable à celle de l'iNO en terme de diminution du chiffre d'O_2, soit une baisse de 15% dans les 24 heures suivant son introduction. De la même façon, une étude de *Baquero et al* rapporte une amélioration de

l'oxygénodépendance dans les 6 à 30 heures après l'introduction de sildénafil sous la forme d'un passage de SpO2 de 65% à 95% , à même niveau d'O_2 (102).

3) ***Extubation :***

Dans notre étude, le sildénafil ne permet pas une extubation définitive rapide : elle a eu lieu après 30,2 jours de sildénafil en moyenne.

García Martínez et al rapportent l'efficacité du sildénafil dans l'extubation d'un nourrisson de 4 mois atteint de cardiopathie congénitale mais ne détaillent pas en combien de temps (103). Dans l'étude de *Fraisse et al*, le sildénafil permet l'extubation en 3 jours après chirurgie cardiaque chez l'enfant (104).

Il n'y a pas de donnée dans la littérature sur la possibilité d'extubation après l'introduction de sildénafil dans l'HTAP secondaire à la DBP, mais une précocité du sevrage de l'iNO laisse envisager cette perspective si le sildénafil était introduit de façon rapide après le recours à l'iNO.

Le sildénafil permet la réduction de la durée de ventilation mécanique et d'hospitalisation (24). Selon *Wardle et* al, il améliore la survie surtout s'il est poursuivi jusqu'à normalisation des pressions pulmonaires (1).

Une étude de *Stultz et al* utilise les mêmes critères d'évaluation de l'efficacité du sildénafil que dans notre travail : échographie cardiaque, sevrage de l'iNO et FiO_2.

III 3. INNOCUITE

Le sildénafil étant un vasodilatateur artériel, il peut entraîner des troubles hémodynamiques et, en particulier, une hypotension artérielle systémique.

Afin d'étudier son innocuité chez le nouveau-né prématuré, nous avons donc étudié l'évolution de la pression artérielle après instauration du sildénafil.

L'analyse du tableau 6 nous montre que chez l'ensemble des patients, la pression artérielle (qu'elle soit systolique, diastolique ou moyenne) baissait sous sildénafil. En étudiant les dossiers, nous n'avons pas retrouvé de diminution ou d'arrêt de dose, d'espacement entre chaque dose, ou d'utilisation de traitement vaso-actif pour pallier à ces baisses de PA. Donc on peut considérer que les variations de PA (ΔPA) observées n'entraînaient pas de modifications hémodynamiques significatives justifiant de suspendre ou diminuer les doses de sildénafil.

La ΔPA maximale de 16 mmHg survient entre J0 et J2 et modifie en particulier les chiffres diastoliques (pour une PA diastolique moyenne de 43,4 (9,8) mmHg à J2). C'est au 2ème jour de traitement que la baisse de PA observée semble donc être la plus importante : la ΔPA est supérieure à 10 mmHg pour la PAS, PAD et PAM à J2 alors qu'elle est inférieure à 10 mmHg à J1.

Ceci nous montre que le risque d'hypotension n'est pas forcément immédiat après la première prise de sildénafil ou dans les 24 heures suivantes mais plutôt à 48 heures de traitement. Il faut donc rester vigilant même au 2ème jour de traitement, poursuivre la

surveillance tensionnelle et hémodynamique, mais aussi peut-être ne pas augmenter les doses à ce moment là.

Les attitudes à propos de la titration sont diverses dans la littérature : *Barst et al* préconisent d'attendre une semaine entre chaque augmentation de dose chez l'enfant (105), *Kim* et *Mourani et* al recommandent une titration complète en 2 semaines (4,14), *Nyp et al* augmentent la posologie tous les jours (97). Au vu de nos résultats, nous proposerions de titrer le sildénafil toutes les 72 heures.

Cinq enfants ont eu un palier d'augmentation de dose et 2 enfants un deuxième. Le palier repose sur une augmentation de 0,5 mg/kg/dose à chaque fois. La ΔPA à chaque palier est inférieure à 10 mmHg. Ceci nous amène à 2 constatations : comme on s'y attend, la PA est abaissée après augmentation de dose mais de façon moindre comparée à ce qu'on observe à J2 de traitement. On observe donc une stabilisation et un début de retour à la normale des PA malgré le/les augmentations de dose. On peut parler de stabilisation hémodynamique avec le temps chez les enfants sous sildénafil.

Nous pouvons en conclure que l'acmé du risque d'hypotension artérielle sous sildénafil pourrait survenir à 48 heures de traitement mais que la stabilisation hémodynamique est la règle ensuite malgré les différentes augmentations de dose possibles. Ceci permet d'envisager la poursuite voire l'augmentation de posologie du sildénafil sans crainte par rapport au risque hémodynamique.

La titration et la surveillance hémodynamique sont d'autant plus nécessaires que le sildénafil a une absorption entérale à forte variabilité inter et intra individuelle (40), on ne peut donc pas prévoir, à dose égale, les réactions hémodynamiques chez des patients différents ou chez le même patient à différents moments avant la stabilisation hémodynamique.

Une des raisons expliquant l'absence d'intervention pour les hypotensions puis la stabilisation de la PA est peut être que, dans notre étude, la dose maximale de sildénafil était inférieure à 4 mg/kg/jour soit moins de la moitié de la dose maximale recommandée. En effet, les hautes doses de sildénafil sont les plus à risque d'hypotension artérielle significative.

Au vu de ces résultats, la posologie du sildénafil doit être titrée, la surveillance des PA doit être étroite (au moins toutes les 6 heures), surtout les 48 premières heures. Ensuite, (dès stabilisation à dose maximale efficace et bien tolérée), nous proposons que la surveillance des PA soit journalière puis hebdomadaire en hospitalisation (et à l'occasion des consultations cardiaques de contrôle une fois de retour au domicile). Les augmentations de doses ne devraient se faire que tous les 3 jours. Il faut savoir espacer les doses (de toutes les 6 heures à toutes les 8 ou 12 heures par exemple) et/ou décaler de quelques jours les augmentations de doses si la stabilité hémodynamique n'est pas correcte.

De nombreuses études recommandent la titration pour limiter les troubles hémodynamiques (1,24,40,45,87,102,106) mais peu d'études détaillent le risque hémodynamique maximal, la durée entre chaque augmentation de dose ou la fréquence de la surveillance des PA.

Stultz et al parlent de diminution et de fluctuation de PA systémique à la phase initiale avec peu d'intervention extérieure pour maintenir une PA correcte et une augmentation/stabilisation de la PA en traitement prolongé. Mais son étude concerne le sildénafil intraveineux (44). En revanche, plusieurs autres auteurs affirment que le sildénafil oral est sans risque en mettant en place une simple surveillance hémodynamique (5,24,92,106).

Samiee-Zafarghandy et al confirment en mai 2014 l'innocuité du sildénafil chez le nourrisson, à partir d'une méta-analyse de 40 essais et cas cliniques : en particulier,

l'hypotension artérielle est décrite comme étant un effet secondaire non significatif, ne nécessitant pas de support vaso-actif (25).

De nombreuses études montrent que l'HTAP augmente le risque de morbimortalité des prématurés atteints de DBP (41,45,81,92). Dans notre étude, il n'y a pas eu de décès.

III 4. COMPARAISON SEVRAGE iNO RAPIDE (≤2 JOURS)/LENT (≥6 JOURS)

Deux enfants sur six ont été sevrés rapidement (respectivement 1 et 2 jours) et nous avons voulu les comparer aux autres enfants de l'étude qui ont été sevrés moins vite (respectivement 6, 6, 13 et 14 jours). Les résultats montrent que les 2 populations sont comparables sur presque tous les critères étudiés sauf le RCIU : les 2 enfants du groupe sevrage rapide présentent un RCIU à la naissance alors que l'ensemble des enfants du groupe sevrage lent est eutrophe ($p<0.05$). On pourrait s'interroger sur le lien entre RCIU et maturation pulmonaire, en effet, les nouveau-nés présentant un RCIU, en ayant un sevrage plus rapide de l'iNO auraient-ils également une meilleure maturation vasculaire et donc une HTAP moins sévère ? Notre échantillon est beaucoup trop faible pour conclure ce résultat.

De plus, nous remarquons (*tableau 9*) que les FiO_2 avant/après sildénafil du groupe sevrage rapide sont plus basses que celles du groupe sevrage lent. Mais la différence n'est pas significative ($p=0,2$ et $0,1$ respectivement). Cependant, nous pourrions extrapoler facilement sur le fait que le sevrage est d'autant plus rapide que les sujets sont moins oxygénodépendants et donc considérés comme moins sévères.

Par ailleurs, le tableau 10 nous montre que nos 2 groupes sont comparables sur la variable sevrage rapide/sevrage lent étudiée puisque p>0.05.

Devant la petite taille de notre échantillon, nous ne pouvons conclure sur la variable sevrage rapide/sevrage lent. Une étude à plus grande échelle serait intéressante.

III 5. TOLERANCE

La tolérance globale était bonne ; en effet peu d'effets secondaires ont été retrouvés.

Un enfant avait un priapisme mais qui n'a pas nécessité un arrêt du traitement.

Aucun enfant de l'étude n'a présenté d'entérocolite ulcéro-nécrosante ni d'anomalie oculaire à type de neuropathie optique non artéritique comme cela a pu être décrit chez l'adulte (35). Presque tous les enfants ont eu ballonnements et RGO mais il est impossible de savoir si cela est imputable au sildénafil, à la prématurité en elle-même ou à la ventilation non-invasive type PPCn. Les autres effets secondaires tels que les nausées, vision floue, congestion nasale et l'insomnie sont difficiles à analyser au vu de l'âge des enfants.

Dans sa revue de la littérature à propos de l'innocuité du sildénafil, *Samiee-Zafarghandy et al* rapportent des résultats normaux d'IRM cérébrale, d'EEG et de PEA chez l'ensemble des nourrissons (25).

La base de données du Service de Pharmacovigilance de Nice ne rapporte qu'un seul cas d'effet secondaire chez les nourrissons traités par sildénafil : 1 épisode d' hémorragie

cérébrale à 11 mois de vie après titration rapide de sildénafil à 4,7 mg/kg/jour (107) L'imputabilité intrinsèque n'a pu être déterminée.

III 6. COMPARAISON AUX AUTRES TRAITEMENTS VASODILATATEURS PULMONAIRES

Le sildénafil est intéressant dans l'HTAP du nourrisson car il comporte de nombreux avantages comparé à d'autres vasodilatateurs artériels :

III 6 A. iNO

L'iNO doit être administré de façon continue, et de façon quasi obligatoire à l'aide d'un circuit étanche de respirateur. Son utilisation au long cours est très onéreuse, d'autant plus qu'il ne peut être administré qu'au cours d'une hospitalisation en unité de soins intensifs (6,11,41,87,93). De plus, selon les études, il ne diminue pas la mortalité, ni la durée d'hospitalisation (92).

III 6 B. Antagoniste des récepteurs à l'endothéline

Le bosentan est en général utilisé en troisième intention après échec de l'iNO seul ou associé au sildénafil (17). C'est un traitement de dernier recours chez le prématuré. Sa première utilisation chez le prématuré date de 2011 : *Radicioni et al* l'emploient avec succès en traitement de recours dans une HTAP menaçante en association avec l'iNO et le sildénafil (36). Il semble efficace per os mais son risque est l'hépatoxicité et il nécessite donc une surveillance biologique régulière (41,87).

III 6 C. Prostacyclines

Les prostacyclines existent sous différentes formes (intraveineuse, inhalée, sous-cutanée) d'administration moins facile que la voie orale. Les risques sont l'hypotension artérielle systémique, l'hépatotoxicité et la douleur. Il existe aussi un risque de rebond d'HTAP lors de leur sevrage (6,11,41,92).

Enfin l'ensemble de ces formes est également onéreuse.

III 6 D. Avantages du sildénafil

Lorsqu'on le compare aux autres traitements cités, le sildénafil est une molécule facile d'administration par voie orale que ce soit à l'hôpital ou, si nécessaire, au domicile par la suite, il est efficace et ses effets secondaires sont légers à modérés. L'hypotension artérielle

systémique, effet secondaire le plus décrit, paraît facile à prévenir par la titration. De plus, c'est le vasodilatateur pulmonaire le moins cher du marché (4,41,92,102).

Son absorption orale est dépendante du fonctionnement du système digestif (108). Une étude récente (2014) de *Carls et al* suggère un nouveau mode d'administration : la voie sublinguale. Ce travail montre que le sildénafil sublingual est plus largement absorbé (à plus de 300%) que par voie entérale et que la concentration plasmatique de son métabolite est très augmentée, par contournement du premier passage hépatique. C'est un mode d'administration qui pourrait être prometteur en cas de mauvaise absorption entérale, ou de tableau sévère d'entérolite ulcéro-nécrosante, qui exclut totalement la voie entérale (109).

En traitement combiné, le sildénafil est synergique avec l'iNO, le bosentan, les prostacyclines (1,6).

Enfin, c'est le vasodilatateur le plus étudié dans l'HTAP secondaire à la DBP (en dehors de l'iNO). Les autres vasodilatateurs comme les prostacyclines et les antagonistes des récepteurs à l'endothéline sont plutôt étudiés et utilisés dans l'HTAP persistante du nouveau-né (96).

III 6 E. Nouveaux inhibiteurs de la phosphodiestérase de type 5

Le tadalafil et le vardénafil sont de nouveaux inhibiteurs de la PDE-5 mis sur le marché depuis 2013 chez l'enfant (110).Leur demie vie est plus longue et permet leur administration en une à deux fois par jour. Cependant, à ce jour, il n'existe aucune étude chez le nourrisson (6,33).

IV. LIMITES DE L'ETUDE

Notre étude comporte plusieurs limites. En effet, de par sa nature rétrospective, elle ne permet pas d'avoir des données totalement comparables pour tous les enfants (par exemple, le nombre d'échographies cardiaques et leur fréquence). Il n'existe pas de consensus d'utilisation du sildénafil : posologie, mode d'administration, surveillance.

De plus la taille de notre échantillon est faible, seulement 7 enfants inclus. De par la nature rare de la pathologie étudiée, et le fait que le sildénafil ne soit pas utilisé en routine, nous avons ainsi pu recruter seulement 7 enfants sur une durée de 4 ans dans 2 CHU de niveau 3 différents.

Par ailleurs, on remarque des différences de pratique entre ces 2 CHU qui ne permettent pas aux 2 populations d'être suffisamment comparables :

- Les 4 enfants du CHU de Marseille sont nés aux alentours de 24 SA, les 3 enfants du CHU de Nice entre 25 et 29 SA.
- Seuls les enfants du CHU de Marseille ont bénéficié de la ventilation mécanique par oscillation à haute fréquence.

Pour le diagnostic et l'évaluation de l'HTAP, la littérature recommande l'association des signes (au moins 2) directs (insuffisance tricuspide ou pulmonaire) et indirects (dilatation des OD et VD, hypertrophie du VD, aspect du SIV) (1,4,11,13,17,45,85,87,97,108). Les éléments échographiques rapportés par les néonatologistes à Marseille et par les cardiopédiatres à Nice pourraient donc être jugés insuffisants. Cependant, l'aspect du SIV est le seul signe relaté systématiquement dans les échographies des enfants de notre étude et s'avère être un critère de jugement satisfaisant dans la pratique.

Dans notre étude il n'y a pas de population contrôle. En effet, tous les enfants ayant une DBP compliquée d' HTAP ont reçu de l'iNO et lorsque celui-ci était insuffisant, le sildénafil était instauré voire même administré seul si l'iNO n'était pas utilisable.

Enfin, l'HTAP s'améliore souvent d'elle même avec l'âge (111), on ne peut donc pas exclure qu'une partie de l'efficacité du sildénafil soit du fait de l'évolution naturelle de la DBP (régression, cicatrisation et croissance). Ceci est surtout valable pour les enfants chez lesquels la durée de sildénafil a été longue (Eva et Yousra, respectivement 3,5 et 4 mois).

V. PERSPECTIVES

Le marqueur biologique B-type natriuretic peptide (BNP) commence à être utilisé dans le diagnostic d'HTAP en plus de l'échographie cardiaque. *Kim* a décrit son utilisation dans le diagnostic d'HTAP secondaire à la DBP. Dans son étude, le BNP a une bonne corrélation positive avec la PapM, les RVP et la pression moyenne du VD. Des valeurs élevée de BNP ou son augmentation sont le reflet de la sévérité de l'HTAP (14). Cependant, un BNP élevé alors que l'échographie cardiaque est normale est rare alors qu'il est fréquent que le BNP soit normal alors que l'échographie cardiaque est pathologique. Le BNP ne peut donc être utilisé actuellement en routine chez le prématuré (96) par son manque de sensibilité et spécificité et par le fait qu'il nécessite un prélèvement sanguin non justifié à ce jour.

Des études montrent que la naissance prématurée, l'hyperoxie et les lésions pulmonaires associées pertubent la voie de signalisation NO-GMPc. Des études se basant sur le postulat que l'iNO peut être considéré comme facteur de croissance ont été conduites, mais il n'existe aucune conclusion concrète concernant cet effet et sa capacité à prévenir la DBP reste modeste. Sur des modèles animaux, le sildénafil (en agissant sur la voie NO-GPMc) augmente l'alvéolarisation pulmonaire et baisse le remodelage vasculaire pulmonaire dans la DBP. De plus amples études sont nécessaires mais le sildénafil pourrait avoir un effet protecteur pulmonaire dans la DBP même sans HTAP (112). Serait-il un facteur de croissance pulmonaire comme cela est supposé pour l'iNO en prévention de la DBP dans plusieurs études (92,93,113) ? Dans ce sens, une étude randomisée contrôlée en double aveugle récente de *König et al* ayant pour but d'évaluer l'utilisation du sildénafil oral chez le prématuré extrême en prévention de la DBP a montré une absence d'effet bénéfique du sildénafil dans

cette indication prophylactique (43). D'autres études à ce sujet sont nécessaires avant de pouvoir conclure à une inefficacité du sildénafil en prévention de la DBP.

De plus, d'autres modèles expérimentaux animaux ont montré que le sildénafil donné en anténatal chez la mère (en particulier en situation de pré éclampsie) réduirait l'activité PDE-5, augmenterait le taux de GMPc pulmonaire fœtal et pourrait présenter un intérêt dans la prise en charge des hernies diaphragmatiques congénitales, de diagnostic anténatal (92).

Une étude prospective observationnelle multicentrique « HTAP-DBP » conduite par *Meau-Petit et al* en Ile-de-France à propos de l'évaluation de la fréquence, la physiopathologie, la gravité et l'efficacité de la prise en charge actuelle de l'HTAP chez l'ancien grand prématuré bronchodysplasique est en cours de réalisation (17). En attendant les résultats de cet essai, nous proposons un protocole de prise en charge de l'HTAP chez le prématuré atteint de DBP par le sildénafil.

Comme le suggère plusieurs études, tout prématuré atteint de DBP doit bénéficier d'échographies cardiaques régulières à la recherche d'HTAP d'autant plus s'il présente les facteurs de risque suivant: pré éclampsie pendant la grossesse, RCIU, prématurité (13,17,81,91). Ces échographies doivent être faites au diagnostic de DBP (à 28 jours) ou avant si signes cliniques d'HTAP, à 36 SA, à la sortie de néonatalogie si l'enfant est toujours oxygénodépendant et régulièrement tant qu'une oxygénothérapie est nécessaire au domicile (tous les mois initialement). En effet, la plupart du temps l'HTAP est silencieuse et ne se manifeste qu'au stade d'insuffisance cardiaque droite (91).

L'échographie cardiaque doit s'attacher à rechercher les facteurs quantitatifs (jet d'insuffisance tricuspide et pulmonaire) et qualitatifs (aspect du SIV en systole, dilatation de

l'oreillette et du ventricule droit, hypertrophie du ventricule droit) d'HTAP (13). Le gold standard pour le diagnostic reste le cathétérisme cardiaque mais il est difficilement applicable au prématuré. Il doit cependant être envisagé si l'iNO et le sildénafil sont inefficaces (96).

Une fois le diagnostic fait, le sildénafil peut être proposé en première intention ou en relais précoce de l'iNO (48 heures) au vu de son efficacité, sa facilité d'utilisation et le peu d'effets secondaires. D'ailleurs, *Del Cerro et al*, dans son étude à propos de l'HTAP en contexte de DBP, proposent son utilisation en première intention (2).

La titration doit être faite en commençant à 0,5mg/kg/dose toutes les 6 à 8 heures, en augmentant toutes les 72 heures (de 0,5/mg/kg/dose) jusqu'à obtenir la dose maximale tolérée ou efficace, sans dépasser 2mg/kg/dose toutes les 6 heures.

La surveillance de la pression artérielle doit se faire une heure après chaque dose (c'est-à-dire toutes les 6 heures) jusqu'à atteindre la dose efficace tolérée et la stabilité hémodynamique. Ensuite, un espacement progressif a lieu jusqu'à une mesure quotidienne puis hebdomadaire et lors des consultations de contrôle.

Devant des troubles hémodynamiques ou d'autres effets secondaires (priapisme), le sildénafil doit être espacé toutes les 8 voire 12 heures ou la posologie diminuée jusqu'au palier inférieur.

Les échographies cardiaques doivent être faites régulièrement pour suivre l'efficacité du traitement. Nous proposons qu'elle soit réalisée tous les 15 jours initialement puis tous les mois jusqu'à la guérison de l'HTAP. Elles doivent évaluer l'amélioration de l'aspect du SIV.

Le sevrage du sildénafil doit être débuté dès que les mesures échographiques des pressions pulmonaires se normalisent lors de deux examens consécutifs. Il doit être étalé sur environ une semaine (4,45).

CONCLUSION

Les indications du sildénafil sont limitées chez le nouveau-né et le nourrisson mais les résultats de notre travail renforcent le fait qu'il doit être plus souvent employé dans les services de néonatologie. En effet, même si l'HTAP secondaire à la DBP chez le prématuré reste une pathologie rare en néonatologie, sa prise en charge optimale permet d'améliorer l'oxygénodépendance, l'assistance ventilatoire et donc le pronostic de la DBP.

Devant son efficacité, son innocuité et sa tolérance, le sildénafil peut être proposé, dès le diagnostic d'HTAP fait :

- En première intention ou,
- En relais précoce de l'iNO afin de permettre le sevrage de l'iNO et d'accélérer la possibilité d'extubation.

La titration reste primordiale pour limiter les potentiels effets hémodynamiques.

De plus amples études sont malgré tout nécessaires, pour obtenir une éventuelle AMM chez le prématuré dans cette indication.

Index des figures

Figure 1 : Physiopathologie macrocirculatoire. 25

Figure 2 : Physiopathologie microcirculatoire. 27

Figure 3 : aspect du SIV à l'échographie cardiaque.. 32

Figure 4 : Cibles des traitements spécifiques de l'HTAP 36

Figure 5 : Développement pulmonaire jusqu'à la fin du stade alvéolaires. 50

Figure 6 : Tissu pulmonaire au stade pseudo glandulaire. 52

Figure 7 : tissu pulmonaire au stade canaliculaire. 53

Figure 8 : Image histologique du stade sacculaire 55

Figure 9 : Barrière alvéolo-capillaire 55

Figure 10 : Stade alvéolaire avant la naissance. 56

Figure 11 : Stade alvéolaire après la naissance. 57

Figure 12 : Evolution de l'échographie cardiaque sous sildénafil. . 81

Index des tableaux

Tableau 1 : Définition de la dysplasie bronchopulmonaire, adapté d'après Jobe et Bancalari 48

Tableau 2 : Moyennes et médianes pour l'âge et le poids de naissance. 78

Tableau 3 : Moyennes et médianes pour les données respiratoires. 79

Tableau 4 : Moyennes et médianes pour les données en rapport avec le sildénafil 80

Tableau 5 : Moyennes et médianes concernant l'utilisation de l'iNO. 83

Tableau 6 : Moyennes et médianes pour les ΔPA (mm Hg) entre J0 et J1, J2 et chaque augmentation de dose. 85

Tableau 7 : comparaison population « sevrage rapide » et « sevrage lent ». Caractéristiques générales. 87

Tableau 8 : comparaison population « sevrage rapide » et « sevrage lent ». DBP 88

Tableau 9 : comparaison population « sevrage rapide » et « sevrage lent ». Sildénafil 89

Tableau 10 : comparaison population « sevrage rapide » et « sevrage lent ». NO 90

BIBLIOGRAPHIE

1. Wardle AJ, Wardle R, Luyt K, Tulloh R. The utility of sildenafil in pulmonary hypertension: a focus on bronchopulmonary dysplasia. Arch Dis Child. 2013 Aug;98(8):613–7.

2. Del Cerro MJ, Sabaté Rotés A, Cartón A, Deiros L, Bret M, Cordeiro M, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia: clinical findings, cardiovascular anomalies and outcomes. Pediatr Pulmonol. 2014 Jan;49(1):49–59.

3. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of European Society of Cardiology (ESC), European Respiratory Society (ERS), International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT), Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2009 Dec;34(6):1219–63.

4. Mourani PM, Mullen M, Abman SH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. Prog Pediatr Cardiol. 2009 Dec;27(1-2):43–8.

5. Wang R-C, Jiang F-M, Zheng Q-L, Li C-T, Peng X-Y, He C-Y, et al. Efficacy and safety of sildenafil treatment in pulmonary arterial hypertension: A systematic review. Respir Med. 2014 Mar;108(3):531–7.

6. Oishi P, Datar SA, Fineman JR. Advances in the management of pediatric pulmonary hypertension. Respir Care. 2011 Sep;56(9):1314–39; discussion 1339–40.

7. Widlitz A, Barst RJ. Pulmonary arterial hypertension in children. Eur Respir J. 2003 Jan;21(1):155–76.

8. Dumas de la Roque E, Storme L, Mauriat P, Bonnet S. Pulmonary hypertension in pediatric and neonatal intensive care unit. Part I: Physiopathology. Arch Pediatr. 2011 Jan;18(1):68–75.

9. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, Stenmark KR, MacLean MR, Lang IM, et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. J Am Coll Cardiol. 2004 Jun 16;43(12 Suppl S):13S – 24S.

10. Storme L, Rairigh RL, Parker TA, Kinsella JP, Abman SH. In vivo evidence for a myogenic response in the fetal pulmonary circulation. Pediatr Res. 1999 Mar;45(3):425–31.

11. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn RH. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2013 Apr;37(2):124–31.

12. Milan A, Magnino C, Veglio F. Echocardiographic indexes for the non-invasive evaluation of pulmonary hemodynamics. J Am Soc Echocardiogr. 2010 Mar;23(3):225–39; quiz 332–4.

13. Collaco JM, Romer LH, Stuart BD, Coulson JD, Everett AD, Lawson EE, et al. Frontiers in pulmonary hypertension in infants and children with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr Pulmonol. 2012 Nov;47(11):1042–53.

14. Kim GB. Pulmonary hypertension in infants with bronchopulmonary dysplasia. Korean J Pediatr. 2010 Jun;53(6):688–93.

15. Dumas de la Roque E, Storme L, Mauriat P, Bonnet S. Pulmonary hypertension in pediatric and neonatal intensive care unit. Part II: diagnosis and treatment. Arch Pediatr. 2011 Feb;18(2):195–203.

16. Stenson BJ, Tarnow-Mordi WO, Darlow BA, et al.BOOST II United Kingdom Collaborative Group, BOOST II Australia Collaborative Group, BOOST II New Zealand Collaborative Group, Oxygen saturation and outcomes in preterm infants. N Engl J Med. 2013 May 30;368(22):2094–104.

17. Meau-Petit V, Thouvenin G, Guillemot-Lambert N, Champion V, Tillous-Borde I, Flamein F, et al. Bronchopulmonary dysplasia-associated pulmonary arterial hypertension of very preterm infants. Arch Pediatr. 2013 Jan;20(1):44–53.

18. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2004 Sep 30;351(14):1425–36.

19. Pepke-Zaba J, Higenbottam TW, Dinh-Xuan AT, Stone D, Wallwork J. Inhaled nitric oxide as a cause of selective pulmonary vasodilatation in pulmonary hypertension. Lancet. 1991 Nov 9;338(8776):1173–4.

20. Grover R, Murdoch I, Smithies M, Mitchell I, Bihari D. Nitric oxide during hand ventilation in patient with acute respiratory failure. Lancet. 1992 Oct 24;340(8826):1038–9.

21. Skimming JW, Bender KA, Hutchison AA, Drummond WH. Nitric oxide inhalation in infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr. 1997 Feb;130(2):225–30.

22. Banks BA, Seri I, Ischiropoulos H, Merrill J, Rychik J, Ballard RA. Changes in oxygenation with inhaled nitric oxide in severe bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 1999 Mar;103(3):610–8.

23. Vidal 2014.

24. Huddleston AJ, Knoderer CA, Morris JL, Ebenroth ES. Sildenafil for the treatment of pulmonary hypertension in pediatric patients. Pediatr Cardiol. 2009 Oct;30(7):871–82.

25. Samiee-Zafarghandy S, Smith PB, van den Anker JN. Safety of sildenafil in infants. Pediatr Crit Care Med. 2014 May;15(4):362–8.

26. Boolell M, Allen MJ, Ballard SA, Gepi-Attee S, Muirhead GJ, Naylor AM, et al. Sildenafil: an orally active type 5 cyclic GMP-specific phosphodiesterase inhibitor for the treatment of penile erectile dysfunction. Int J Impot Res. 1996 Jun;8(2):47–52.

27. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil ameliorates effects of inhaled nitric oxide withdrawal. Anesthesiology. 1999 Jul;91(1):307–10.

28. Abrams D, Schulze-Neick I, Magee AG. Sildenafil as a selective pulmonary vasodilator in childhood primary pulmonary hypertension. Heart Br Card Soc. 2000 Aug;84(2):E4.

29. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA. Sildenafil in primary pulmonary hypertension. N Engl J Med. 2000 Nov 2;343(18):1342.

30. Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, Barst RJ, Rubin LJ, Badesch D, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med. 2005 Nov 17;353(20):2148–57.

31. Raja SG, Macarthur KJ, Pollock JC. Is sildenafil effective for treating pulmonary hypertension after pediatric heart surgery? Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2006 Feb;5(1):52–4.

32. Leibovitch L, Matok I, Paret G. Therapeutic applications of sildenafil citrate in the management of paediatric pulmonary hypertension. Drugs. 2007;67(1):57–73.

33. Wardle AJ, Tulloh RMR. Paediatric pulmonary hypertension and sildenafil: current practice and controversies. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2013 Aug;98(4):141–7.

34. Abman SH, Kinsella JP, Rosenzweig EB, Krishnan U, Kulik T, Mullen M, et al. Implications of the U.S. Food and Drug Administration warning against the use of sildenafil for the treatment of pediatric pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Mar 15;187(6):572–5.

35. Kehat R, Bonsall DJ, North R, Connors B. Ocular findings of oral sildenafil use in term and near-term neonates. J AAPOS. 2010 Apr;14(2):159–62.

36. Radicioni M, Bruni A, Camerini P. Combination therapy for life-threatening pulmonary hypertension in a premature infant: first report on bosentan use. Eur J Pediatr. 2011 Aug;170(8):1075–8.

37. Shekerdemian LS, Ravn HB, Penny DJ. Intravenous sildenafil lowers pulmonary vascular resistance in a model of neonatal pulmonary hypertension. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Apr 15;165(8):1098–102.

38. Bentlin MR, Saito A, De Luca AKC, Bossolan G, Bonatto RC, Martins AS, et al. [Sildenafil for pulmonary hypertension treatment after cardiac surgery]. J Pediatr (Rio J). 2005 Apr;81(2):175–8.

39. Hon KE, Cheung K, Siu K, Leung T, Yam M, Fok T, et al. Oral sildenafil for treatment of severe pulmonary hypertension in an infant. Biol Neonate. 2005;88(2):109–12.

40. Ahsman MJ, Witjes BC, Wildschut ED, Sluiter I, Vulto AG, Tibboel D, et al. Sildenafil exposure in neonates with pulmonary hypertension after administration via a nasogastric tube. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2010 Mar;95(2):F109–14.

41. Steinhorn RH. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in infancy. Early Hum Dev. 2013 Nov;89(11):865–74.

42. Namachivayam P, Theilen U, Butt WW, Cooper SM, Penny DJ, Shekerdemian LS. Sildenafil prevents rebound pulmonary hypertension after withdrawal of nitric oxide in children. Am J Respir Crit Care Med. 2006 Nov 1;174(9):1042–7.

43. König K, Barfield CP, Guy KJ, Drew SM, Andersen CC. The effect of sildenafil on evolving bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants: a randomised controlled pilot study. J

Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2014 Mar;27(5):439–44.

44. Stultz JS, Puthoff T, Backes C, Nahata MC. Intermittent intravenous sildenafil for pulmonary hypertension management in neonates and infants. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 2013 Mar 1;70(5):407–13.

45. Mourani PM, Sontag MK, Ivy DD, Abman SH. Effects of long-term sildenafil treatment for pulmonary hypertension in infants with chronic lung disease. J Pediatr. 2009 Mar;154(3):379–84, 384.e1–2.

46. Hadchouel A, Delacourt C. [Premature infants bronchopulmonary dysplasia: Past and present]. Rev Pneumol Clin. 2013 Aug;69(4):207–16.

47. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. N Engl J Med. 1967 Feb 16;276(7):357–68.

48. Bancalari E, Claure N. Definitions and diagnostic criteria for bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2006 Aug;30(4):164–70.

49. Parad RB. Update on the diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia/chronic lung disease of infancy: what the radiologist should know. Pediatr Radiol. 2012 Jan;42 Suppl 1:S92–100.

50. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Jun;163(7):1723–9.

51. Kinsella JP, Greenough A, Abman SH. Bronchopulmonary dysplasia. Lancet. 2006 Apr 29;367(9520):1421–31.

52. Bhandari A, Panitch HB. Pulmonary outcomes in bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2006 Aug;30(4):219–26.

53. Universités de Fribourg Lausanne et Berne. système respiratoire [Internet]. embryology.ch. 2014 [cited 2014 May 16]. Available from: http://www.embryology.ch/index.html

54. Université Médicale Virtuelle Francophone. Développement de l'appareil respiratoire [Internet]. 2014 [cited 2014 Sep 4]. Available from: http://umvf.univ-nantes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/embryo_12/site/html/cours.pdf

55. DEVELOPPEMENT DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE [Internet]. Cours de Médecine. 2011 [cited 2014 Sep 4]. Available from: http://www.coursmedecine.com/embryologie/cours-embryologie/developpement-de-lappareil-respiratoire/

56. Coalson JJ. Pathology of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2006 Aug;30(4):179–84.

57. Coalson JJ. Pathology of new bronchopulmonary dysplasia. Semin Neonatol SN. 2003 Feb;8(1):73–81.

58. Ehrenkranz RA, Walsh MC, Vohr BR, Jobe AH, Wright LL, Fanaroff AA, et al. Validation of the National Institutes of Health consensus definition of bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 2005 Dec;116(6):1353–60.

59. Korhonen P, Tammela O, Koivisto AM, Laippala P, Ikonen S. Frequency and risk factors in bronchopulmonary dysplasia in a cohort of very low birth weight infants. Early Hum Dev. 1999 Apr;54(3):245–58.

60. Speer CP. Pre- and postnatal inflammatory mechanisms in chronic lung disease of preterm infants. Paediatr Respir Rev. 2004;5 Suppl A:S241–4.

61. Akram Khan M, Kuzma-O'Reilly B, Brodsky NL, Bhandari V. Site-specific characteristics of infants developing bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol. 2006 Jul;26(7):428–35.

62. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, 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 Dec;147(6):786–90.

63. Bhandari V, Gruen JR. The genetics of bronchopulmonary dysplasia. Semin Perinatol. 2006 Aug;30(4):185–91.

64. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. J Pediatr. 1995 Apr;126(4):605–10.

65. Stevens TP, Finer NN, Carlo WA, Szilagyi PG, Phelps DL, Walsh MC, et al. Respiratory Outcomes of the Surfactant Positive Pressure and Oximetry Randomized Trial (SUPPORT). J Pediatr. 2014 Aug;165(2):240–9.e4.

66. Greenough A, Dimitriou G, Johnson AH, Calvert S, Peacock J, Karani J. The chest radiograph appearances of very premature infants at 36 weeks post-conceptional age. Br J Radiol. 2000 Apr;73(868):366–9.

67. Mahut B, De Blic J, Emond S, Benoist M-R, Jarreau P-H, Lacaze-Masmonteil T, et al. Chest computed tomography findings in bronchopulmonary dysplasia and correlation with lung function. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007 Nov;92(6):F459–64.

68. Aukland SM, Halvorsen T, Fosse KR, Daltveit AK, Rosendahl K. High-resolution CT of the chest in children and young adults who were born prematurely: findings in a population-based study. AJR Am J Roentgenol. 2006 Oct;187(4):1012–8.

69. Doyle LW, Kitchen WH, Ford GW, Rickards AL, Lissenden JV, Ryan MM. Effects of antenatal steroid therapy on mortality and morbidity in very low birth weight infants. J Pediatr. 1986 Feb;108(2):287–92.

70. Hallman M, Merritt TA, Jarvenpaa AL, Boynton B, Mannino F, Gluck L, et al. Exogenous human surfactant for treatment of severe respiratory distress syndrome: a randomized prospective clinical trial. J Pediatr. 1985 Jun;106(6):963–9.

71. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(3):CD004454.

72. Suresh GK, Soll RF. Overview of surfactant replacement trials. J Perinatol. 2005 May;25 Suppl 2:S40–4.

73. Rojas-Reyes MX, Morley CJ, Soll R. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2012;3:CD000510.

74. Stevens TP, Harrington EW, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2007;(4):CD003063.

75. Richmond S, Wyllie J. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 7. Resuscitation of babies at birth. Resuscitation. 2010 Oct;81(10):1389–99.

76. Moyer-Mileur LJ, Nielson DW, Pfeffer KD, Witte MK, Chapman DL. Eliminating sleep-associated hypoxemia improves growth in infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatrics. 1996 Oct;98(4 Pt 1):779–83.

77. Kinsella JP, Parker TA, Galan H, Sheridan BC, Halbower AC, Abman SH. Effects of inhaled nitric oxide on pulmonary edema and lung neutrophil accumulation in severe experimental hyaline membrane disease. Pediatr Res. 1997 Apr;41(4 Pt 1):457–63.

78. Mercier J-C, Olivier P, Loron G, Fontaine R, Maury L, Baud O. Inhaled nitric oxide to prevent bronchopulmonary dysplasia in preterm neonates. Semin Fetal Neonatal Med. 2009 Feb;14(1):28–34.

79. Mercier J-C, Hummler H, Durrmeyer X, Sanchez-Luna M, Carnielli V, Field D, et al. Inhaled nitric oxide for prevention of bronchopulmonary dysplasia in premature babies (EUNO): a randomised controlled trial. Lancet. 2010 Jul 31;376(9738):346–54.

80. Stuart BD, Sekar P, Coulson JD, Choi SEJ, McGrath-Morrow SA, Collaco JM. Health-care utilization and respiratory morbidities in preterm infants with pulmonary hypertension. J Perinatol. 2013 Jul;33(7):543–7.

81. Check J, Gotteiner N, Liu X, Su E, Porta N, Steinhorn R, et al. Fetal growth restriction and pulmonary hypertension in premature infants with bronchopulmonary dysplasia. J Perinatol. 2013 Jul;33(7):553–7.

82. Deakins KM. Bronchopulmonary dysplasia. Respir Care. 2009 Sep;54(9):1252–62.

83. Hsiao C-C, Tsai M-L, Chen C-C, Lin H-C. Early optimal nutrition improves neurodevelopmental outcomes for very preterm infants. Nutr Rev. 2014 Aug;72(8):532–40.

84. Audipog [Internet]. Association des Utilisateurs de Dossiers Informatisés en Pédiatrie, Obstétrique et Gynécologie. 2013. Available from: http://www.audipog.net/pdf/courbes_pds.pdf

85. Ali Z, Schmidt P, Dodd J, Jeppesen DL. Predictors of bronchopulmonary dysplasia and pulmonary hypertension in newborn children. Dan Med J. 2013 Aug;60(8):A4688.

86. An HS, Bae EJ, Kim GB, Kwon BS, Beak JS, Kim EK, et al. Pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. Korean Circ J. 2010 Mar;40(3):131–6.

87. Farquhar M, Fitzgerald DA. Pulmonary hypertension in chronic neonatal lung disease. Paediatr Respir Rev. 2010 Sep;11(3):149–53.

88. Galetto Lacour A, Zamora S, Bertrand R, Brighi Perret L, Auckenthaler R, Berner M, et al. Colonisation par Ureaplasma urealyticum et maladie pulmonaire chronique chez les nouveau-nés prématurés de moins de 32 semaines de gestation. Arch Pédiatrie. 2001 Jan;8(1):39–46.

89. Aujard Y, Maury L, Doit C, Mariani-Kurkdjian P, Baud O, Farnoux C, et al. Ureaplasma urealyticum, Mycoplasma hominis et pathologiesnéonatales : Données personnelles et revue de la littérature. Arch Pédiatrie. 2005 Apr;12:S12–8.

90. Prajs-Philippe N, Tiprez-Chocoloff C, Lucidarme-Rossi S, Massard A, Wassouf N, Théret B. [Ureaplasma urealyticum respiratory infection in newborn infants]. Arch Pédiatrie Organe Off Sociéte Fr Pédiatrie. 2000 Feb;7(2):168–72.

91. Bhat R, Salas AA, Foster C, Carlo WA, Ambalavanan N. Prospective analysis of pulmonary hypertension in extremely low birth weight infants. Pediatrics. 2012 Mar;129(3):e682–9.

92. Porta NFM, Steinhorn RH. Pulmonary vasodilator therapy in the NICU: inhaled nitric oxide, sildenafil, and other pulmonary vasodilating agents. Clin Perinatol. 2012 Mar;39(1):149–64.

93. Kumar P, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Use of inhaled nitric oxide in preterm infants. Pediatrics. 2014 Jan;133(1):164–70.

94. Mourani PM, Ivy DD, Gao D, Abman SH. Pulmonary vascular effects of inhaled nitric oxide and oxygen tension in bronchopulmonary dysplasia. Am J Respir Crit Care Med. 2004 Nov 1;170(9):1006–13.

95. Kinsella JP, Cutter GR, Walsh WF, Gerstmann DR, Bose CL, Hart C, et al. Early inhaled nitric oxide therapy in premature newborns with respiratory failure. N Engl J Med. 2006 Jul 27;355(4):354–64.

96. Ambalavanan N, Mourani P. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. Birt Defects Res A Clin Mol Teratol. 2014 Mar;100(3):240–6.

97. Nyp M, Sandritter T, Poppinga N, Simon C, Truog WE. Sildenafil citrate, bronchopulmonary dysplasia and disordered pulmonary gas exchange: any benefits? J Perinatol. 2012 Jan;32(1):64–9.

98. Schulze-Neick I, Hartenstein P, Li J, Stiller B, Nagdyman N, Hübler M, et al. Intravenous sildenafil is a potent pulmonary vasodilator in children with congenital heart disease. Circulation. 2003 Sep 9;108 Suppl 1:II167–73.

99. Stocker C, Penny DJ, Brizard CP, Cochrane AD, Soto R, Shekerdemian LS. Intravenous sildenafil and inhaled nitric oxide: a randomised trial in infants after cardiac surgery. Intensive Care Med. 2003 Nov;29(11):1996–2003.

100. Lammers AE, Haworth SG, Pierce CM. Intravenous sildenafil as an effective treatment of pulmonary hypertensive crises during acute intestinal malabsorption. Cardiol Young. 2006 Feb;16(1):84–6.

101. Lee JE, Hillier SC, Knoderer CA. Use of sildenafil to facilitate weaning from inhaled nitric oxide in children with pulmonary hypertension following surgery for congenital heart disease. J Intensive Care Med. 2008 Oct;23(5):329–34.

102. Baquero H, Soliz A, Neira F, Venegas ME, Sola A. Oral sildenafil in infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a pilot randomized blinded study. Pediatrics. 2006 Apr;117(4):1077–83.

103. García Martínez E, Ibarra de la Rosa I, Pérez Navero JL, Tejero Mateo I, Expósito Montes JF, Suárez de Lezo y Cruz Conde J. [Sildenafil in the treatment of pulmonary hypertension]. An Pediatría Barc Spain 2003. 2003 Jul;59(1):110–3.

104. Fraisse A, Butrous G, Taylor MB, Oakes M, Dilleen M, Wessel DL. Intravenous sildenafil for postoperative pulmonary hypertension in children with congenital heart disease. Intensive Care Med. 2011 Mar;37(3):502–9.

105. Barst RJ, Ivy DD, Gaitan G, Szatmari A, Rudzinski A, Garcia AE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of oral sildenafil citrate in treatment-naive children with pulmonary arterial hypertension. Circulation. 2012 Jan 17;125(2):324–34.

106. Kahveci H, Yilmaz O, Avsar UZ, Ciftel M, Kilic O, Laloglu F, et al. Oral sildenafil and inhaled iloprost in the treatment of pulmonary hypertension of the newborn. Pediatr Pulmonol. 2014 Jan 14;

107. Samada K, Shiraishi H, Aoyagi J, Momoi MY. Cerebral hemorrhage associated with sildenafil (Revatio) in an infant. Pediatr Cardiol. 2009 Oct;30(7):998–9.

108. Nemoto S, Sasaki T, Ozawa H, Katsumata T, Kishi K, Okumura K, et al. Oral sildenafil for persistent pulmonary hypertension early after congenital cardiac surgery in children. Eur J Cardiothorac Surg. 2010 Jul;38(1):71–7.

109. Carls A, Winter J, Enderle Y, Burhenne J, Gorenflo M, Haefeli WE. Substantially increased sildenafil bioavailability after sublingual administration in children with congenital heart disease: two case reports. J Med Case Reports. 2014;8:171.

110. Wardle AJ, Tulloh RMR. Evolving management of pediatric pulmonary arterial hypertension: impact of phosphodiesterase inhibitors. Pediatr Cardiol. 2013 Feb;34(2):213–9.

111. Kulik TJ, Rhein LM, Mullen MP. Pulmonary arterial hypertension in infants with chronic lung disease: will we ever understand it? J Pediatr. 2010 Aug;157(2):186–90.

112. Steinhorn RH, Kinsella JP, Abman SH. Beyond pulmonary hypertension: sildenafil for chronic lung disease of prematurity. Am J Respir Cell Mol Biol. 2013 Feb;48(2):iii – v.

113. Tropea K, Christou H. Current pharmacologic approaches for prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. Int J Pediatr. 2012;2012:598606.

RESUME

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est un important facteur de morbimortalité dans l'évolution respiratoire des prématurés atteints de dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Plusieurs traitements de l'HTAP ont déjà fait la preuve de leur efficacité, comme par exemple le monoxyde d'azote inhalé (iNO). Le sildénafil (vasodilatateur artériel) est très utilisé chez l'adulte dans l'HTAP mais il reste controversé chez l'enfant et d'autant plus chez le prématuré. L'objectif de notre travail est d'étudier l'efficacité et l'innocuité du sildénafil dans l'HTAP du prématuré atteint de DBP et d'évaluer la possibilité du sevrage de l'iNO après l'introduction du sildénafil.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive rétrospective à partir de la consultation des dossiers médicaux des prématurés hospitalisés dans les services de réanimation néonatale et néonatologie des CHU de l'Archet 2 à Nice et de la Conception à Marseille entre juillet 2009 et septembre 2013. Nous avons réalisé une analyse de 7 prématurés traités par sildénafil pour HTAP en contexte de DBP en étudiant en particulier l'efficacité du sildénafil par l'évolution des échographies cardiaques et la possibilité du sevrage en iNO, et son innocuité à partir de l'étude des pressions artérielles.

RESULTATS

Le degré de prématurité (25,5 SA) et le petit poids de naissance (665g) sont des facteurs de risque d'HTAP en contexte de DBP. La gravité de la DBP (85,7% de DBP sévère), la persistance du canal artériel (100%) et les infections respiratoires en sont les facteurs aggravants.
L'amélioration de l'aspect du septum interventriculaire à l'échographie cardiaque au fil du temps est un marqueur de l'efficacité du sildénafil ainsi que la diminution de la FiO_2 et l'extubation. Le sevrage du iNO est possible en moyenne en 6 jours après l'introduction du sildénafil. Sous sildénafil, la pression artérielle baisse systématiquement initialement (de maximum 16mmHg) mais la titration (dose moyenne 3,64 mg/kg/jour) permet de maintenir une stabilité hémodynamique et de rendre le sildénafil sûr d'utilisation. Le seul effet secondaire imputable au sildénafil est l'apparition d'un priapisme chez un seul enfant.

CONCLUSION

Le sildénafil devrait être plus souvent employé en néonatologie, dans l'indication d'HTAP secondaire à la DBP chez le prématuré. Devant son efficacité, son innocuité et sa tolérance, son utilisation peut être proposée en première intention ou en relais précoce de l'iNO, tout en restant vigilant sur ses effets hémodynamiques possibles.

Mots clés : sildénafil, HTAP, DBP, prématuré.

Serment d’Hippocrate

≪ En présence des maîtres de cette école et de mes chers condisciples et devant l’effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s’interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n’admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l’humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je donnerai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. ≫

RESUME

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) est un important facteur de morbimortalité dans l'évolution respiratoire des prématurés atteints de dysplasie bronchopulmonaire (DBP). Plusieurs traitements de l'HTAP ont déjà fait la preuve de leur efficacité, comme par exemple le monoxyde d'azote inhalé (iNO). Le sildénafil (vasodilatateur artériel) est très utilisé chez l'adulte dans l'HTAP mais il reste controversé chez l'enfant et d'autant plus chez le prématuré. L'objectif de notre travail est d'étudier l'efficacité et l'innocuité du sildénafil dans l'HTAP du prématuré atteint de DBP et d'évaluer la possibilité du sevrage du iNO après l'introduction du sildénafil.

MATERIEL ET METHODE

Nous avons réalisé une étude observationnelle descriptive rétrospective à partir de la consultation des dossiers médicaux des prématurés hospitalisés dans les services de réanimation néonatale et néonatologie des CHU de l'Archet 2 à Nice et de la conception à Marseille entre juillet 2009 et septembre 2013. Nous avons réalisé une analyse de 7 prématurés traités par sildénafil pour HTAP en contexte de DBP en étudiant en particulier l'efficacité du sildénafil par l'évolution des échographies cardiaques et la possibilité du sevrage en iNO et son innocuité à partir de l'étude des pressions artérielles.

RESULTATS

Le degré de prématurité (25,5 SA) et le petit poids de naissance (665g) sont des facteurs de risque d'HTAP en contexte de DBP. La gravité de la DBP (85,7% de DBP sévère), la persistance du canal artériel (100%) et les infections respiratoires en sont les facteurs aggravants.
L'amélioration de l'aspect du septum interventriculaire à l'échographie cardiaque au fil du temps est un marqueur de l'efficacité du sildénafil ainsi que la diminution de la FiO_2 et l'extubation. Le sevrage du iNO est possible en moyenne en 6 jours après l'introduction du sildénafil. Sous sildénafil, la pression artérielle baisse systématiquement initialement (de maximum 16mmHg) mais la titration (dose moyenne 3,64 mg/kg/jour) permet de maintenir une stabilité hémodynamique et de rendre le sildénafil sûr d'utilisation. Le seul effet secondaire imputable au sildénafil est l'apparition d'un priapisme chez un seul enfant.

CONCLUSION

Le sildénafil devrait être plus souvent employé en néonatologie, dans l'indication d'HTAP secondaire à la DBP chez le prématuré. Devant son efficacité, son innocuité et sa tolérance, son utilisation peut être proposée en première intention ou en relais précoce de l'iNO, tout en restant vigilant sur ses effets hémodynamiques possibles.

Mots clés : sildénafil, HTAP, DBP, prématuré.