

Année 2023-2024

N°

Thèse
Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par

Victoria MERSCH

Née le 06/04/1995 à Saint-Renan (29 – FINISTERE)

**Incidence de la dysplasie bronchopulmonaire chez les prématurés
de moins de 28 semaines d'aménorrhée sous corticothérapie
prophylactique**

Présentée et soutenue publiquement le **11 décembre 2023** date devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Delphine MITANCHEZ, Pédiatrie Néonatalogie, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur LABARTHE François, Pédiatrie, Faculté de médecine - Tours

Docteur Maya SROUR, Neuropédiatrie, PH, CHU - Tours

Docteur Charlotte IDIER, Réanimation Pédiatrique, PH, CHU - Tours

Directeur de thèse : *Docteur Antoine BOUISSOU, Pédiatrie néonatalogie, PH, CHU- Tours*

TABLE DES MATIERES

RESUME.....	4
ABSTRACT.....	5
LISTE DES ENSEIGNANTS.....	6
REMERCIEMENTS.....	11
SERMENT D'HIPPOCRATE.....	14
LISTE DES ABREVIATIONS.....	15
INTRODUCTION.....	16
1) Dysplasie bronchopulmonaire.....	16
A) Définition.....	16
B) Physiopathologie.....	17
2) Corticothérapie.....	18
A) Corticothérapie anté-natale.....	18
B) Corticothérapie post-natale systémique tardive = curative.....	19
C) Corticothérapie post-natale systémique précoce = préventive.....	20
3) Objectif de l'étude.....	22
MATERIEL ET METHODES.....	23
1) Type d'étude.....	23
2) Critères d'inclusion.....	23
3) Critères d'exclusion.....	23
4) Schéma thérapeutique.....	23
5) Critère de jugement principal et critères secondaires.....	24
6) Analyse statistique.....	25
RESULTATS.....	26
1) Population d'étude.....	26
2) Données péri-natales.....	27
3) Comorbidités respiratoires.....	29

4) Autres comorbidités néonatales.....	32
DISCUSSION.....	34
CONCLUSION.....	38
REFERENCES.....	39
ANNEXES.....	42
Annexe 1 : Définition de la dysplasie bronchopulmonaire.....	42
Annexe 2 : Stade de développement pulmonaire normal.....	42
Annexe 3 : Structure alvéolaire normale.....	43
Annexe 4 : Images histologiques au cours du développement pulmonaire normal et au cours d'une dysplasie broncho-pulmonaire	44
Annexe 5 : Physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire.....	45
Annexe 6 : Extrait du protocole du service du CHU de Tours.....	46

RESUME

Contexte : L'extrême prématurité expose un grand nombre de nouveau-né à une augmentation du risque de développer une dysplasie broncho-pulmonaire en raison de facteur inflammatoire sur un poumon en pleine construction. Parmi les traitements proposés pour prévenir la survenue de cette complication respiratoire, l'utilisation d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) prophylactique dans les 10 premiers jours de vie, proposée dans l'étude de Baud et al. a été associée à une diminution de la dysplasie broncho-pulmonaire sans mortalité sur une large cohorte de nouveau-nés. L'application de ce protocole a été mise en place au CHRU de Tours depuis 2020. L'objectif de notre étude est d'évaluer la mise en place de ce protocole sur l'incidence de la bronchodysplasie pulmonaire chez les <28SA sans mortalité sur le CHRU de Tours.

Matériel et Méthodes : Etude d'évaluation de pratique rétrospective et prospective cas-témoin incluant tous les nouveau-nés prématurés inférieur à 28 SA admis en réanimation néonatale du CHRU de Tours de janvier 2018 à décembre 2022. Instauration d'un protocole de service en mai 2020. Nous avons comparé un groupe de prématuré traité par HSHC selon les critères de l'étude d'O. Baud à un groupe de prématuré non traité avec les mêmes critères avant la mise en place du protocole. Le critère de jugement principal est l'incidence de la DBP sans mortalité chez les prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhées. Les critères de jugements secondaires sont les comorbidités néonatales.

Résultats : Dans notre étude, 155 prématurés ont été inclus. 48 enfants ont reçu de l'HSHC après la mise en place du protocole et 44 remplissaient les mêmes critères mais n'ont pas reçu de traitement. Le traitement par HSHC précoce est associé à une réduction de la DBP sans mortalité chez les prématurés avant 28SA (RR 0,39 IC à 95% [0,16 à 0,94] p=0,040). Aucune différence significative n'a été relevée sur l'incidence des comorbidités de la prématurité et la survenue d'effets secondaires de l'HSHC.

Conclusion : L'HSHC à dose prophylactique est associée à un effet protecteur sur la DBP sans mortalité chez les prématurés de moins de 28SA, en accord avec les résultats de l'étude PREMILOC d'O.Baud sans augmentation d'effets délétères à court terme chez les nouveau-nés grands prématurés.

Mots clés : Dysplasie bronchopulmonaire du prématuré; incidence ; hémisuccinate d'hydrocortisone prophylactique ; comorbidités.

ABSTRACT

Background : Extreme prematurity exposes a large number of newborns to an increased risk of developing bronchopulmonary dysplasia due to inflammatory factors in a developing lung. Among the treatments proposed to prevent the occurrence of this respiratory complication, the use of prophylactic hydrocortisone hemisuccinate (HSHC) in the first 10 days of life, proposed in the study by Baud et al. was associated with a reduction in bronchopulmonary dysplasia without mortality in a large cohort of newborns. The application of this protocol has been implemented at the Tours CHRU since 2020. The objective of our study is to evaluate the implementation of this protocol on the incidence of pulmonary bronchodysplasia in patients <28 weeks without mortality on the CHRU of Tours.

Material and methods : Retrospective and prospective case-control practice evaluation study including all premature newborns less than 28 weeks admitted to the neonatal intensive care unit of the Tours University Hospital from January 2018 to December 2022. Establishment of a service protocol in May 2020. We compared a group of premature babies treated with HSHC according to the criteria of the O study. Baud to a group of untreated premature babies with the same criteria before the implementation of the protocol. The primary endpoint is the incidence of BPD without mortality in premature infants less than 28 weeks gestation. The secondary endpoints are neonatal comorbidities.

Results : In our study, 155 premature infants were included. 48 children received HSHC after implementation of the protocol and 44 met the same criteria but did not receive treatment. Treatment with early HSHC is associated with a reduction in BPD without mortality in premature infants before 28 weeks (RR 0.39 95% CI [0.16 to 0.94] p=0.040). No significant difference was noted in the incidence of comorbidities of prematurity and the occurrence of side effects of HSHC.

Conclusion : HSHC at a prophylactic dose is associated with a protective effect on BPD without mortality in premature infants less than 28 weeks, in agreement with the results of the PREMILOC study by O.Baud. without an increase in short-term harmful effects in extremely premature newborns.

Keywords : Bronchopulmonary dysplasia of prematurity; prophylactic hydrocortisone hemisuccinate; incidence; comorbidities.

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *P dagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOUREC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Luc FAVARD
Pr Bernard FOUQUET
Pr Yves GRUEL
Pr Gérard LORETTE
Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARBIER François.....	Médecine intensive et réanimation
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEJ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès.....	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESMIDT Thomas	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline	Gynécologie obstétrique
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure.....	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie

LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
BISSON Arnaud.....	Cardiologie (CHRO)
BRUNAULT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GUEGUINOU Maxime.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Directeur de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc.....Praticien Hospitalier

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie.....Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde.....Orthophoniste
EL AKIKI Carole.....Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid.....Orthophoniste
IMBERT Mélanie.....Orthophoniste
SIZARET Eva.....Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

A Madame le Professeur Delphine MITANCHEZ,

Vous me faites l'immense honneur de présider mon jury de thèse. Je vous suis reconnaissante de votre bienveillance. Merci pour votre enseignement et votre soutien dans mon parcours.

A Monsieur le Docteur Antoine BOUISSOU,

Merci d'avoir accepté de reprendre mon sujet de thèse. Merci d'avoir pris le temps, pour tes conseils avisés, ta disponibilité et ton implication dans le sujet.

A Monsieur le Professeur François LABARTHE,

Vous me faites l'honneur d'accepter de siéger dans mon jury. Je vous remercie de l'intérêt que vous portez à mon travail et votre soutien pendant mon semestre à l'USP.

A Madame le Docteur Maya SROUR,

Je suis honorée de ta participation à mon jury. Tu étais présente lors de mes débuts et tu es là pour la fin. Merci de ta précieuse aide tout au long de mon internat, de ta générosité et de ta bonne humeur.

A Madame le Docteur Charlotte IDIER,

Je te suis reconnaissante d'avoir accepté d'être dans mon jury, même si ce n'est pas ta spécialité favorite. Merci pour ses 6 mois de réanimation pédiatrique, de m'avoir fait découvrir ta spécialité et de m'avoir fait confiance tout au long du semestre.

A ma famille.

A mes parents, je vous suis reconnaissante de tout, merci de m'avoir encouragée et toujours soutenue dans ma vie professionnelle et dans mes choix personnels. Merci d'avoir veillé à ce que je puisse réaliser mes rêves. Après toutes ces années, ça été long (même très long), mais on est enfin là, tous ensemble, et je peux le dire, ça y est, je passe ma thèse. Je vous aime.

A ma sœur, merci de tout l'amour et du bonheur que tu m'apportes, d'être toujours là quand j'ai besoin de toi. Et merci pour tes cours d'informatique, pas toujours évident.

A mon frère et à sa future femme, merci de faire partie de ma vie, merci de m'avoir choisi comme marraine, ça compte beaucoup pour moi. Pensée pour toi Lucas.

A ma belle-famille, merci de m'avoir accueillie si chaleureusement au sein de votre famille.

A mon mari, Maxime, merci de partager ma vie, de prendre soin de moi et de notre bébé. Merci de me rendre meilleure, de réconforter quand rien ne va plus, de me faire redescendre sur terre quand je m'emballe. Je t'aime.

A mon bébé, Raphaël, merci d'illuminer ma vie.

A mes co-internes.

A Maya et Margaux, vous avez été mes premières co-internes, vous m'avez tous appris et vous avez été formidables. Je ne suis pas devenue neuropédiatre, à l'inverse de vous deux, et on me l'avait dis, mais je ne regrette pas d'avoir fais 7 mois avec vous ! Merci d'avoir été aussi attentionnées avec moi.

A Agathe et Joanne, merci pour ce semestre à Orléans, on a vécu nos premières réanimations ensemble, avec Joanne qui nous encadrait. Merci à Lucie et Agathe d'avoir pu partager tous nos moments ensemble avec nos tisanes et notre chocolat, et surtout notre fameuse soirée crêpe.

A Lucas, Rémi, Chloé, Asma, Coralie, et Sarah merci pour ces 6mois de néonate (et de COVID) où on a bien rigolé dans le bureau, a mangé à pas d'heures.

A Chloé et Rémi, mes deux co-internes de pédiatrie générale, 1 an ensemble qu'on a du se coltiner.. Mais nos soirées à l'internat étaient géniales. Contente d'avoir passé ce semestre avec vous et d'avoir survécu !

A Solène et Antoine, merci pour ce beau stage de génétique. Une vrai découverte ! 6mois de fou rire dans ce bureau, à manger à 12h pétante, à écouter Antoine râler et décoder votre langage chromosomique.

A Chloé, Sarah, Camille, Manon, Aude, Andréa, Sonia, Océane, Quentin, merci pour ce stage à l'USP. Merci d'avoir veillé sur moi et m'avoir attendu quand je marchais doucement et avec un polygone de sustentation. Merci de ces moments dans le bureau à manger du choloat.

A Sarah, Tiffany, Lucie, Kate et Giacomo, merci pour ce stage de réanimation pédiatrique. On a eu peur du pire mais on doit se l'avouer que ce fut l'un de nos meilleurs stages. Merci d'avoir chacun vos caractères. Les dilutions n'ont plus de secrets pour nous et les ECMO.. !

Et enfin merci à mes co-internes de promo, les fameux PPP (« Promotion Pédiatres Pigeons »), Agathe, Lucie, Coline, Feyrouz, Noémie, Ludovic, Sarah, d'avoir passé ces années ensembles, dans la galère le plus souvent.

Aux services,

Au service de neuropédiatrie, merci à Marine, Maximilien, Emmanuelle, Elisabeth, et Mr Castelnau, merci de votre gentillesse et de votre patience quand je connaissais rien à la pédiatrie et encore moins à la neuro...

Au service de néonatalogie à Orléans, merci de cette immersion chez les prématurés, cela m'a donnée envie de me spécialiser.. J'espère vous revoir bientôt.

Au service de néonatalogie à Tours, merci pour tout ce que vous m'avez appris, je reviendrais, ça c'est sûr!

Au service de génétique, merci à Médéric, Stéphanie, Sophie, Edouard, Isabelle, Soizic, Paul, Noémie, Marie-Laure, Patrick et tous les autres, de m'avoir ouvert les portes ce service inconnu mais tellement intéressant.

Au service de l'USP, merci de m'avoir fait découvrir toutes les spécialités de la pédiatrie. Merci de m'avoir épaulée pendant les mois de grossesse.

Au service de réanimation pédiatrique, merci à Julie, Charlotte, Nadine, Nicolas, Marie, Oriane, Juliette, Claire et Laurence, merci pour ce stage riche en émotion et de votre enseignement.

A toutes les infirmières et infirmiers, auxiliaires de puériculture, que j'ai croisé, merci de prendre le temps avec les internes et de ce que vous nous apprenez.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition 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 aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon
travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui 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.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes
Maîtres, je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur
estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

LISTE DES ABREVIATIONS

DBP : Dysplasie bronchopulmonaire

CHRU : Centre Hospitalier Régional Universitaire

ECUN : Entérocolite Ulcéro-nécrosante

ETF : Echographie Transfontanellaire

HSHC : Hémisuccinate d'Hydrocortisone

HIV : Hémorragie Intra-ventriculaire

INBP : Infection Néonatale Bactérienne Précoce

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LMPV : Leucomalacie Péri-ventriculaire

RCIU : Retard de croissance intra-utérin

ROP : Rétinopathie du prématuré

SA : Semaine d'aménorrhée

INTRODUCTION

L'extrême prématurité, soit une naissance avant 28 semaine d'aménorrhée (SA), expose à un risque de mortalité et de nombreuses complications qui peuvent avoir des séquelles à moyen et à long terme. Parmi elles, la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) représente la principale cause de morbidité respiratoire et de mortalité et a donc fait l'objet de nombreuses études afin de proposer un traitement pour en limiter l'incidence et ses conséquences.

1) Dysplasie broncho-pulmonaire

A) Définition

La définition de la bronchodysplasie a varié au cours du temps en même temps que l'amélioration de la prise en charge et de la survie des nouveau-nés de plus en plus prématurés. Elle est fondée sur des critères anatomique, clinique et radiologique.

Les premières descriptions d'anomalies du développement pulmonaire chez des enfants prématurés datent de 1960. La « DBP classique », décrite en 1967 par Northway et al, est survenue chez des nourrissons de moins de 32SA, présentant une carence en surfactant qui ont été exposés à un volotraumatisme induit par la ventilation et par des concentrations élevées en oxygène (1).

En 1988, Shennan et al, définissent la DBP comme un besoin d'oxygène supplémentaire à 36 semaines d'âge corrigé (SAc), sur la base d'une valeur prédictive positive de 63 % pour les résultats pulmonaires anormaux à l'âge de 2 ans (2,3).

En 2001, le groupe de travail NHLBI est le premier à établir une classification en grade de sévérité, défini par une oxygéno-dépendance cumulatif de plus de 28 jours à 36SAc en légère (ventilation spontané en air ambiant), modéré (<30% d'oxygène) et sévère (>30% d'oxygène ou ventilation en pression positive). Dans cette définition, le degré d'oxygénodépendance et le type de support respiratoire sont significativement corrélés au devenir respiratoire et neurologique à long terme (4,5).

La comparaison des définitions physiologiques du NHLBI et de Shennan a montré des obstacles considérables à leur utilisation dans la pratique clinique actuelle. Environ 2 à 16 % des nourrissons n'ont pas été classés en raison de variation dans l'utilisation de la canule nasale et de l'incapacité d'effectuer un test de réduction d'oxygène. Cela constitue donc un

argument solide en faveur d'une nouvelle définition consensuelle pour englober les stratégies respiratoires contemporaines (6,7).

Récemment, en 2018, le NIHCD a révisé la définition de la DBP en supprimant l'exigence de l'oxygène-dépendance, en incluant les images radiologiques et une échelle de gravité basée sur l'utilisation d'une pression positive à 36 SA. Les nourrissons ont été classés comme sans DBP (pas de soutien), grade 1 (canule nasale ≤ 2 l/min), grade 2 (canule nasale > 2 l/min ou pression positive non invasive) ou grade 3 (ventilation mécanique invasive). Ces critères prédisaient le décès ou une morbidité respiratoire grave à l'âge corrigé de 18 à 26 mois (4,5) (*Annexe 1*).

B) Physiopathologie

La formation du poumon commence entre la 3^e et la 6^e SA et se poursuit tout au long de l'enfance jusqu'à 18ans. Au cours de la morphogenèse pulmonaire, le poumon passe par plusieurs stades (8).

Au cours de la période embryonnaire (3-6SA), se produit la formation des bourgeons pulmonaires et la formation des gros vaisseaux (artères et veines pulmonaires). Au cours de la période pseudoglandulaire (6-16SA), les bourgeons pulmonaires prolifèrent et forment les voies respiratoires et les bourgeons acineux périphériques. Au cours du stade canaliculaire (16-26SA), les cellules épithéliales tapissant les voies respiratoires conductrices se différencient en cellules alvéolaires de type 1 (AT1) et type 2 (AT2). Au cours du dernier stade alvéolaire (26-36SA), les saccules périphériques subissent un processus de cloisonnement qui divise davantage les espaces aériens, créant et augmentant le nombre d'alvéoles et augmentant ainsi la surface d'échange gazeux. Il existe également une maturation microvasculaire pulmonaire distale (*Annexe 2*) (8,9,10).

La DBP se caractérise par un trouble de l'alvéolisation avec des alvéoles moins nombreuses mais plus grandes et simplifiées, un trouble de la microvascularisation, une fibrose pulmonaire et une inflammation persistante qui joue un rôle clé dans la pathogenèse (*Annexe 3-4*).

La réponse inflammatoire apparaît comme une voie finale commune aux différents facteurs de risque (*Annexe 5*)(6).

En anté-natal, la chorioamniotite est responsable d'un afflux accru de cytokines proinflammatoires dans le liquide amniotique et dans la circulation fœtale systémique. Ceci va engendrer une infiltration marquée de neutrophiles et de macrophages dans l'épithélium broncho-alvéolaire et le tissu interstitiel qui inhibent le développement pulmonaire foetal. Ces mécanismes sont des médiateurs importants dans la réponse inflammatoire précoce (11).

Ces événements prénatals peuvent amorcer les poumons de telle sorte que divers facteurs nocifs dans la période postnatale provoquent une réponse inflammatoire excessive : toxicité de l'oxygène, ventilation mécanique, réanimation inappropriée, infections pulmonaires et systémiques et canal artériel persistant.

Outre les cytokines proinflammatoires, les radicaux oxygénés toxiques, les médiateurs lipidiques et les protéases puissantes peuvent être responsables de lésions pulmonaires aiguës et chroniques. Globalement, le déséquilibre de ces facteurs peut considérablement affecter l'alvéolisation normale et le développement vasculaire pulmonaire en induisant un arrêt de croissance du poumon immature (9,11).

2) Corticothérapie

L'utilisation des corticoïdes est largement étendue du fait de leurs propriétés anti-inflammatoires.

A) Corticothérapie anté-natale

La corticothérapie anté-natale a été initiée par Liggins et Howie dans les années 1970. Leur essai randomisé a permis de montrer une réduction de la mortalité et de la morbidité néonatale après l'administration de deux doses de Bétaméthasone (12).

Les recommandations actuelles sont d'injecter, 2 doses intra-musculaire de 12mg de Bétaméthasone à 24h d'intervalle, chez une mère en situation à risque d'accouchement imminent, prématuré avant 34 SA (13).

L'étude K. Wynne a mis en évidence une réduction de la mortalité lorsque les prématurés naissaient dans les 2 à 7 jours suivant la 1ere dose, en particulier chez les femmes avant 30SA. Dans une revue de Cochrane de 10 essais contrôlés, dans laquelle un traitement par

bétaméthasone était répété chaque semaine chez les femmes de <32SA, il a été montré un bénéfice supplémentaire à court terme de deux ou trois cures, sur la détresse respiratoire de -17%. Mais aucun bénéfice des injections répétées sur la maladie pulmonaire chronique ni la mortalité foetale ou néonatale (14).

En revanche, l'étude du réseau d'unités de médecine maternelle et foetale (MFMU) de l'Institut national de la santé infantile et du développement humain (NICHD) a démontré l'effet néfaste de 4 cures ou plus, principalement sur la croissance pondérale, le périmètre crânien et sur des potentielles différences neurodéveloppementales avec des modifications de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Il n'y a pas d'effets démontrés sur l'utilisation de la corticothérapie anté-natale chez les bébés nés entre 34 et 37SA et ceux nés par césarienne.

McGoldrick et al publie une Cochrane en 2020 pour établir un lien entre la corticothérapie anté-natale et la réduction des morbidités dont respiratoires néonatales. Sur les 27 études incluses avec près de 12000 nourrissons, la corticothérapie anté-natale était associée à une réduction de nombreux effets indésirables de la prématurité tel que la mortalité néonatale (RR 0.78, 95% CI 0.70 to 0.87;) et la DBP avec un RR de 0.71 (IC à 95% 0.65 à 0.78). La corticothérapie anté-natale a également démontré une réduction du taux d'hémorragie intra-ventriculaire et du trouble du neurodéveloppement chez l'enfant (15,16)

A contrario, la corticothérapie anté-natale n'a pas montré de sur-risque de chorioamniotite.

B) Corticothérapie post-natale systémique tardive = curative

La corticothérapie curative, soit tardive est réalisée après le 7^e jours de vie. Dans une méta-analyse regroupant 21 études contrôlées randomisées soit 1424 enfants, les objectifs principaux de la corticothérapie curative mis en évidence sont de faciliter l'extubation, la diminution au recours prolongée à la dexaméthasone et à l'oxygénothérapie à domicile. La corticothérapie curative a également permis une réduction de la mortalité néonatale à 28jours mais pas à 36SA ou à la sortie, une réduction de la dysplasie broncho-pulmonaire à 28j et 36SA, et une réduction du facteur combiné décès et DBP (18).

De même que pour la corticothérapie précoce, des effets secondaires sont attendus, tels que le risque accru de perforation intestinale (sans majoration des ECUN), une majoration des rétinopathies sévères (sans majoration de la cécité). L'association statistique avec le effets

neurologiques (paralysie cérébrale, handicap neurosensoriel) est compensée par les décès avant un suivi tardif.

Les effets bénéfiques des corticoïdes ne peuvent donc pas contrebalancer les effets indésirables potentiels. De plus, la qualité méthodologique de certaines études est limitée et aucune d'entre elles ne possède une puissance suffisante. C'est pourquoi les auteurs recommandent une utilisation prudente et réservée uniquement aux prématurés non sevrés d'une ventilation mécanique, à des doses et des durées minimales (17,18,41).

C) Corticothérapie post-natale systémique précoce = préventive

La corticothérapie préventive est définie par l'utilisation des corticoïdes précoce soit dans les 7 premiers jours strict de vie. Elle cible l'insuffisance relative en cortisol et médie les lésions inflammatoires de la période périnatale (telle que la chorioamniotite, l'insuffisance de surfactant et la ventilation mécanique précoce). Dans la méta-analyse de Doyle et al, regroupant 32 études contrôlées randomisées, utilisant principalement la dexaméthasone, il a été démontré que la corticothérapie préventive permet de réduire la DBP à 28 jours et à 36SA, de diminuer le décès ou la DBP, de faciliter l'extubation, et de réduire le taux de persistance du canal artériel et de la rétinopathie (y compris sévères). Mais les risques gastro-intestinaux (hémorragies et perforation digestive) et surtout neurologiques (paralysie cérébrale) étaient plus importants que les bénéfices. D'autres effets indésirables à la fois précoce (hyperglycémie, hypertension artérielle) et à long terme (retard de croissance staturopondérale et trouble du développement neuropsychologique) de la dexaméthasone suggèrent un rapport bénéfice-risque insuffisant (17).

Du fait de sa demi-vie plus courte et de son interaction différente avec les récepteurs aux minéralocorticoïdes et aux glucocorticoïdes que la dexaméthasone, l'hydrocortisone se présente comme une alternative pour améliorer de manière significative la survie sans DBP et avoir des effets secondaires moindres.

Ses 20 dernières années, quatre grandes études randomisées ont inclus près de 1000 nourrissons extrêmement prématurés.

Les études de Watterberg et al, Peltoniemi et al et Bonsante et al sont les premières études randomisées et contrôlées à évaluer le traitement par HSHC en prophylaxie. Les articles de Peltoniemi et Bonsante portaient sur des prématurés de moins de 30SA et moins de 1250g

tandis que l'article de Watterberg avait restreint à 28SA et 1000g. Seul l'étude de Bonsante démontre que le traitement par HSHC en prophylactique chez les prématurés augmentait de manière considérablement la survie sans dysplasie bronchopulmonaire. Les deux autres ne retrouvaient pas de différence de survie sans DBP à 36SA (19,20,21,22). Cependant ses études se sont stoppées rapidement devant le fait qu'aucunes n'atteignaient le nombre de sujets prévus et devant le risque majoré d'effets indésirables (principalement la perforation gastro-intestinale).

En 2016, Baud et al ont réalisé la plus grande étude randomisée (PREMILOC) incluant 521 prématurés de 24SA à 27+6SA. 255 ont reçu de l'hydrocortisone dans les 24 premières heures de vie et 266 ont reçu un placebo. La dose d'hydrocortisone de J0 à J7 était de 0.5mg/kg/12h et de J8 à J10 de 0.5mg/kg/24h. Une amélioration de 9 % de la survie sans DBP à ce terme (60% contre 51% soit un OR 1,48, IC 95 % [1,02-2,16], p = 0,04) a été montrée (23). En regroupant les 4 précédentes études dans une méta-analyse, L. Shaffer et O. Baud ont montré que l'HSHC prophylactique augmentait de manière significative la survie sans dysplasie bronchopulmonaire (OR : 1.45, IC à 95% 1.11-1.9, p=0.007) (24).

En 2019, O.Baud a évalué le devenir neurologique à 2 ans des prématurés de PREMILOC. Le neurodéveloppement a été apprécié soit à partir du quotient intellectuel soit à partir d'un examen neurologique standardisé. Parmi les prématurés de 24-25SA, cette étude a montré des effets positifs sur le neurodéveloppement global des prématurés traités par HSHC (p=0,02). Notamment, le trouble du neurodéveloppement modéré à sévère était présent seulement chez 2 % des prématurés traités par HSHC contre 18 % des prématurés avec placebo (différence de risque de -16 (IC 95 % de -28 à -5). En revanche, il n'y a pas de différence sur le neurodéveloppement des prématurés de 26-27SA (25).

3) Objectif de l'étude

A partir de cette première étude d'O.Baud, un protocole a été rédigé dans le service de réanimation néonatale du CHRU de TOURS (*Annexe 6*).

Notre étude est une évaluation pratique de l'application de ce protocole d'utilisation de l'hémisuccinate d'hydrocortisone en prophylaxie chez les prématurés de moins de 28SA dans le service de réanimation néonatale du CHRU de TOURS. Notre critère de jugement principal est la DBP sans mortalité à 36SA chez les extrêmes prématurés de moins de 28SA. En objectifs secondaires, nous avons analysé les autres comorbidités associées à la prématurité.

MATERIEL ET METHODES

1) Type d'étude

Il s'agit d'une étude à la fois rétrospective et prospective cas-témoins d'évaluation de pratique professionnelle du protocole de service réalisé en mai 2020. Elle est monocentrique, réalisée au CHRU de Tours entre janvier 2018 et décembre 2022. Cette étude a été validée par un comité d'éthique avec un formulaire de non opposition (n°2023_111).

2) Critères d'inclusion

Les nouveau-nés éligibles dans cette étude sont tous les prématurés nés vivants admis dans le service de réanimation néonatal du CHRU de TOURS, nés avant 28SA correspondant aux critères d'inclusion pour un traitement préventif par HSHC selon l'étude d'O Baud : Tout enfant prématuré entre 24SA et 26+6 SA ou entre 27 et 27+6SA avec au moins 1 critère suivant : un contexte de chorioamniotite, nés outborn, ou cure de corticothérapie anténatale absente ou incomplète (1 seule dose), ou avec une FiO₂ > 21% prolongée pendant les 24 premières heures. (Annexe 6)

3) Critères d'exclusion

Les nouveau-nés exclus de cette étude sont ceux présentant un RCIU (< 10e percentile en audipog personnalisé, car ils présentent un risque plus élevé d'entérocolite ulcéro-nécrosante), les malformations congénitales et les prématurés présentant une cortisolémie > 900nmol/L (car risque d'insuffisance surrénalienne plus élevé).

4) Schéma thérapeutique

Un protocole a été mis en place en mai 2020 au sein du service. A partir de cette date, chaque nouveau-né, réunissant les critères d'inclusion, avait reçu une administration d'hémisuccinate d'hydrocortisone à dose de 0.5mg/kg/12h pendant 7 jours puis à 0.5mg/kg/jour pendant 3 jours. L'administration doit être réalisée en intraveineuse et doit être débutée dans les 24 premières heures de vie.

5) Critère de jugement principal et critères secondaires

Le critère de jugement principal est la survenue d'un décès ou la présence de la dysplasie broncho-pulmonaire à 36SA supérieur ou égal à un grade 1 selon la définition du NIHCD de 2018 selon le traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone en prophylaxie.

Les critères de jugement secondaires sont :

- la durée de la ventilation mécanique (comprenant la ventilation assistée contrôlée et l'oscillation haute fréquence)
- l'utilisation et la durée du traitement par corticoïdes en curative après 14 jours de vie, soit en intra-veineux (la molécule utilisée est l'hémisuccinate d'hydrocortisone) soit par voie inhalée (la molécule utilisée est le budésonide).
- la survenue d'une hémorragies intra-ventriculaire (définie par la classification de Papille lors d'échographies trans-fontanellaires régulières: est considérée comme modérée pour les stades 1 et 2 et sévère pour les stades 3 et 4)
- la mise en évidence d'une leucomalacie péri-ventriculaire (définie sur une ETF ou une IRM cérébrale à terme)
- la rétinopathie (définie par un trouble de la vascularisation rétinienne objectivé par un fond d'oeil) et le recours à un traitement par laser
- l'entéocolite ulcéro-nécrosante (définie par la classification de Bell, à partir du grade 2)
- la persistance du canal artériel (objectivée par une échographie cardiaque) avec critères échographique et clinique de significativité nécessitant un traitement (>ou = E3 et/ou C3 définie par la classification de Mc Nammara) (26)
- l'infection secondaire définie par un état clinique septique associé à une bactériémie avec traitement par antibiotique >5 jours

- l'intolérance glucidique (définie par une glycémie > 2g/L deux fois consécutives avec un recours à l'insuline)

- la durée d'hospitalisation (défini par le délai entre la naissance et la sortie d'hospitalisation)

6) Analyse statistique

Cette étude a été réalisée à partir de la base de données du service.

Dans cette étude cas témoins, on a défini deux groupes : 1 groupe traité par HSHC après application du protocole et 1 groupe contrôle répondant aux critères d'indication du traitement par HSHC avant la mise en place du protocole, donc n'ayant pas reçu le traitement par HSHC.

Les caractéristiques péri-natales et post-natales des prématurés étaient comparées. Ainsi les facteurs pré-nataux observés étaient l'âge maternel, l'utilisation de la corticothérapie anté-natale en définissant comme incomplète lorsqu'il n'y avait aucune injection ou seulement 1 seule injection, le recours à une perfusion de sulfate de magnésium, le mode d'accouchement, le lieu d'accouchement au CHRU Tours, la présence d'une chorioamniotite histologique. Dans les facteurs post-nataux, ont été observés le terme de naissance en semaine d'aménorrhée, le poids de naissance en gramme, le sexe de naissance, la géméllarité, l'utilisation de surfactant, l'intubation, le score CRIB (score de gravité de mortalité en réanimation néonatale) et l'infection néonatale bactérienne précoce (définie par la présence d'une bactériémie sur une hémoculture et la présence de signes cliniques <48 h de vie).

Les données ont été analysées à partir du logiciel de statistique R version 4.2.3. Les données qualitatives ont été exprimées en pourcentage et ont été comparées par une analyse univariée par un test de Khi-deux. Les données quantitatives ont été exprimées en médiane avec les extrêmes et ont été comparées par un test non paramétrique de Mann-Whitney. Une régression logistique multivariée a été effectuée afin de réaliser un ajustement sur les différents facteurs favorisant la DBP. Les facteurs d'ajustements sont le traitement par HSHC, la corticothérapie incomplète, la naissance outborn, le terme de naissance. Les associations sont considérées comme significatives lorsque $p < 0,05$.

RESULTATS

1) Population d'étude

A partir du recueil de données effectué, 155 prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée ont été hospitalisés au CHRU de Tours de janvier 2018 à décembre 2022 répondant aux critères d'éligibilité.

36 prématurés ont été exclus car présentant un retard de croissance intra-utérin, une malformation congénitale ou un décès précoce dans les 72 heures.

Le protocole a été mis en place en mai 2020. 53 prématurés sont nés avant le protocole : 44 étaient éligibles au protocole et 9 prématurés non éligibles. 66 prématurés sont nés après le protocole : 48 prématurés étaient éligibles et 18 prématurés non éligibles. (Figure 1)

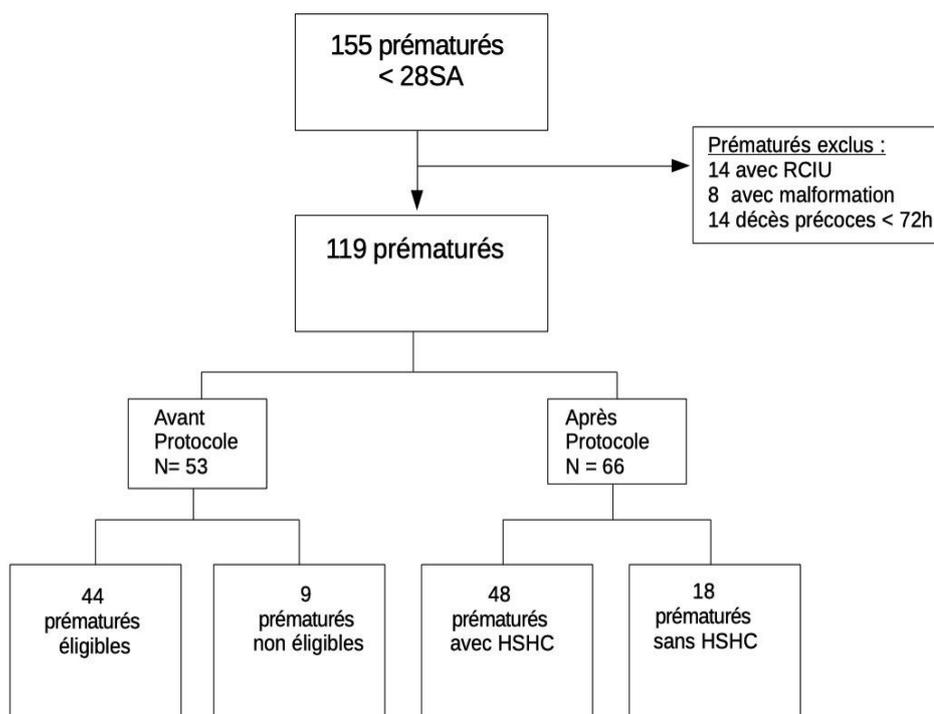


Figure 1 : Diagramme de flux

2) Données péri-natales

Les principales caractéristiques obstétricales et périnatales sont observées dans le tableau 1.

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative sur les facteurs périnataux entre les deux groupes, en dehors de l'âge maternel moins élevé et le recours au sulfate de magnésium plus important dans le groupe HSHC.

Tableau 1 : Caractéristiques obstétricales et néonatales des prématurés

	Prématurés éligibles à HSHC n= 44	Prématurés traités par HSHC n=48	p
Facteurs obstétricaux			
Âge maternel (années)	29 (19;39)	31 (20;40)	0,04**
CTC anté-natale incomplète (0 ou 1 dose)	21 (47,7%)	22 (45,8%)	0,855*
Sulfate de Mg	25 (56,8%)	37 (77,1%)	0,038*
Césarienne	23 (52,3 %)	32 (66,7%)	0,92*
Outborn	14 (31,8%)	9 (18,8%)	0,148*
Chorioamniotite	14 (31,8%)	22 (45,8%)	0,168*
Facteurs néonataux			
Terme naissance (semaine d'aménorrhée)	26 (24 2/7 ; 27 6/7)	26 2/7 (24;27 5/7)	0,96**
Terme < 27SA	33 (75%)	36 (75%)	1*
Poids naissance (en gramme)	830 (645;1320)	800 (500;1210)	0,58**
Sexe masculin	15 (34%)	23 (48%)	0,178*
Grossesse multiple	14 (31,8%)	15 (31,3%)	0,95*
Surfactant	43 (97,7%)	47 (97,9%)	1*
>1dose	11 (25%)	10 (20,8%)	0,639*
Intubation à la naissance	37 (84%)	40 (83,3%)	0,92*
Score CRIB	10,5 (7;17)	11 (7;15)	0,38**

CTC : corticothérapie ; Mg : Magnésium ;

Variables quantitatives exprimées en médiane avec les valeurs minimales et maximales entre parenthèses.

Analyses statistiques :

*Test statistique paramétrique de Khi-deux

**Test statistique non paramétrique de Mann-Withney

Seuil de significativité $p < 0,05$

3) Bronchodysplasie pulmonaire ou décès

Dans notre population d'étude, le facteur combiné de DBP et mortalité diminue de 75% (n=33/44) chez les prématurés n'ayant pas reçu d'HSHC prophylactique à 54 % (n= 26/48) chez les prématurés traités par HSHC ($p=0,037$). Ainsi, en analyse multivariée, le risque relatif de survenue d'une dysplasie bronchopulmonaire ou de décès dans notre population lors de l'exposition à l'HSHC prophylactique est de 0,39 avec un intervalle de confiance de 95 % compris entre 0,16 à 0,94 ($p=0,040$). (Tableau 2)

Pris individuellement, les critères de mortalité seule ou la DBP seule ne sont pas associés à une différence significative. En effet, 10,4 % d'enfants ayant reçu l'HSHC sont décédés et 15,9 % d'enfants n'ayant pas reçu l'HSHC en prophylactique sont décédés. ($p=0,43$) Et le pourcentage d'enfant sous HSHC prophylactique présentant une dysplasie broncho-pulmonaire sans mortalité est de 49% (n=21/43) et de 70 % (n= 26/37) chez les enfants n'ayant pas reçu d'HSHC prophylactique ($p=0,05$).

Tableau 2 : Effets du traitement par HSHC sur la dysplasie broncho-pulmonaire ou la mortalité

	Prématurés éligibles à HSHC n= 44	Prématurés traités par HSHC n=48 (1décès)	p
Ventilation ou O2 à 36SA sans mortalité	26 / 37 (70%)	21 / 43 (49%)	0,05*
Mortalité	7 (15,9%)	5 (10,4%)	0,43*
Dysplasie ou Mortalité	33 (75%)	26 (54,2%)	0,037*

Analyse statistique :

*Test statistique paramétrique de Khi-deux

Seuil de significativité $p < 0,05$

Ainsi, en analyse multivariée, les facteurs de risque DBP ou décès identifiés sont le terme de naissance bas et l'absence de traitement prophylactique par HSHC. (Tableau 3)

Tableau 3 : Facteurs de risque en analyse multivariée

Paramètres	
HSHC	RR= 0.39 (0.16-0.94) p=0.04
Age de naissance	p< 0,05
Chorioamniotite	p= 0,1
Corticothérapie incomplète	p=0,07
Naissance outborn	p=0,47

Seuil de significativité $p < 0,05$

4) Comorbidités respiratoires

En plus de la dysplasie broncho-pulmonaire, nous nous intéressons aux autres paramètres de morbidité respiratoire comme la durée de la ventilation mécanique (en jours), l'âge de la ventilation spontanée et le recours à une corticothérapie post-natale curative soit par voie inhalée soit par voie intraveineuse.

La durée de la ventilation mécanique a été calculée en associant la ventilation assistée contrôlée et l'oscillation haute fréquence. Les enfants n'ayant pas reçu d'HSHC ont une tendance à avoir un recours plus prolongé à la ventilation mécanique ($p=0,09$) (Figure 3).

Les enfants ayant reçu de l'HSHC prophylactique ont une durée médiane de 14 jours de corticothérapie intraveineuse contre 19 jours pour les enfants n'ayant pas reçu d'HSHC ($p=0,96$). De même pour la corticothérapie inhalée, il n'y a pas de différence significative ($p=0,44$).

De plus, la corticothérapie systémique précoce permet un âge de ventilation spontanée plus précoce que chez les enfants non traités pas HSHC. (Figure 2)

En parallèle, la présence d'hémorragie intra-alvéolaire semble plus élevée lors du traitement par HSHC ($p=0,14$). (Tableau 4)

Tableau 4 : Effets du traitement de l'HSHC sur les comorbidités respiratoires

	Prématurés éligibles à HSHC n= 44	Prématurés traités par HSHC n=48	p
Hémorragie alvéolaire	0 (0 %)	4 (8,3%)	0,14*
Durée des corticoïdes IV (jours)	19 (5;38)	14 (8;31)	0,96**
Durée des corticoïdes en inhalée (jours)	22 (4;75)	22,5 (5;40)	0,44**
Durée de ventilation mécanique (jours)	11(0;93)	6(0,35)	0,09**

Variables quantitatives exprimées en médiane avec les valeurs minimales et maximales entre parenthèses.

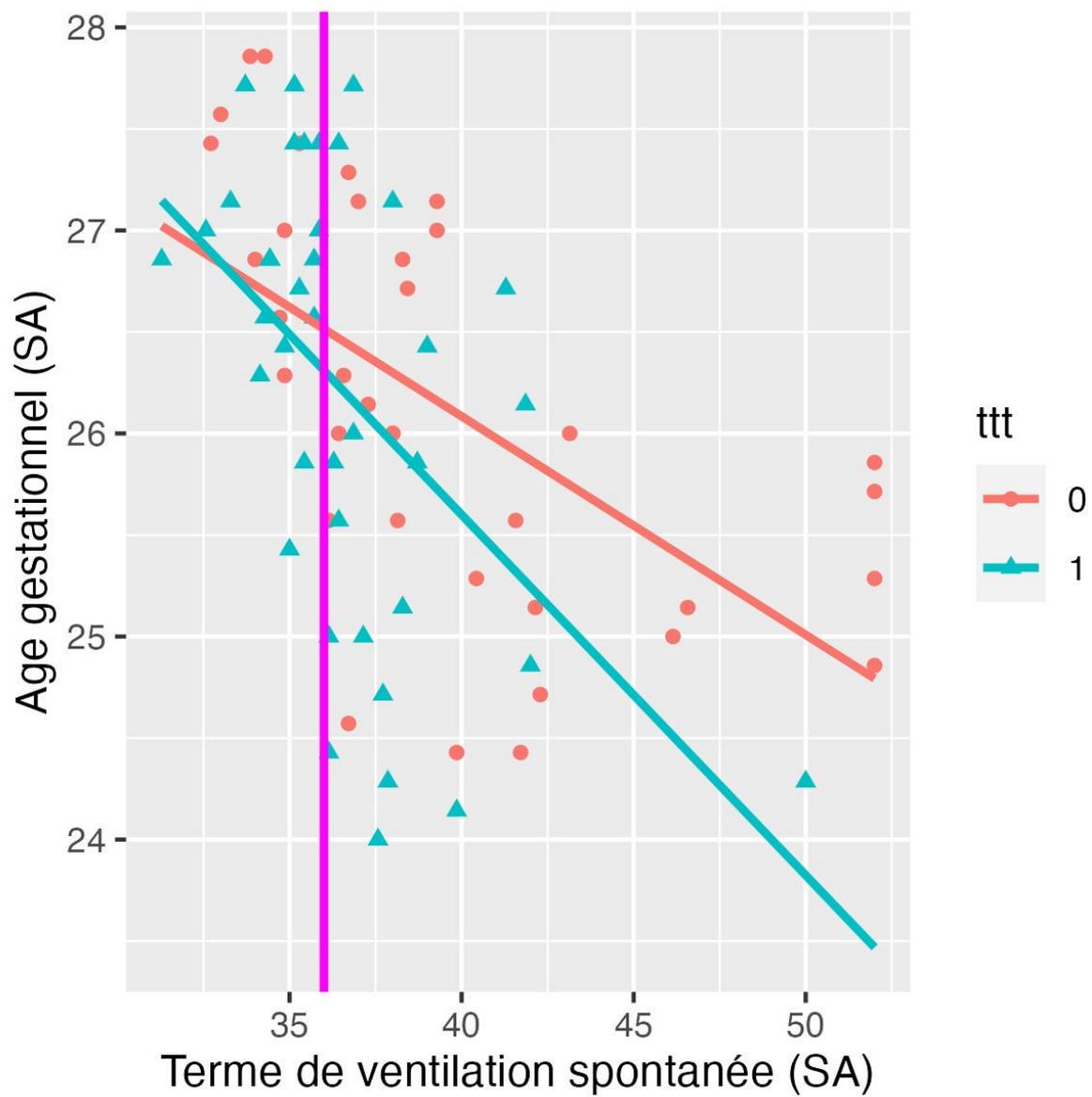
Analyses statistiques :

*Test statistique paramétrique de Khi-deux

**Test statistique non paramétrique de Mann-Withney

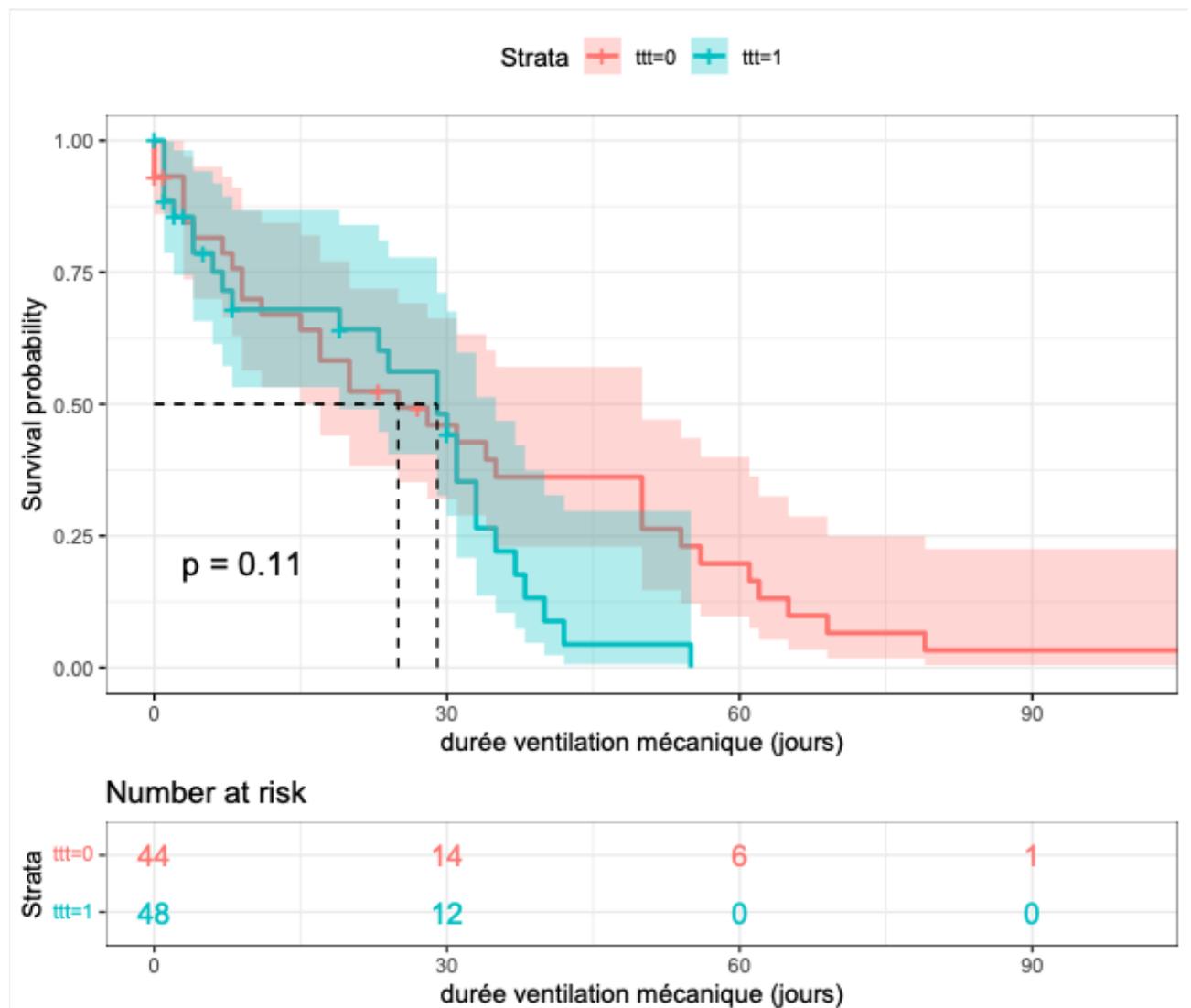
Seuil de significativité $p < 0,05$

Figure 2: Terme de ventilation spontanée en fonction de l'âge gestationnel et du traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone



Ligne magenta représente l'âge en SA définissant la DBP

Figure 3: Durée de la ventilation mécanique en fonction du traitement par hémisuccinate d'hydrocortisone



5) Autres comorbidités néonatales

Nos résultats ont montré que l'HSHC a peu d'incidence sur les autres comorbidités néonatales, notamment la survenue de complication digestive , infectieuse et de trouble glycémique . (Tableau 5)

Tableau 5: Effets du traitement par HSHC sur les autres comorbidités néonatales

	Prématurés éligibles à HSHC n= 44	Prématurés traités par HSHC n=48	p
HIV			
Grade 1-2	18 (40,9%)	22 (45,8%)	0,63*
Grade 3-4	7 (15,9%)	4 (8,3%)	0,42*
LMPV	1 (2,3%)	2 (4,2%)	1*
Infection nosocomiale	19 (43,2%)	14 (29,2%)	0,16*
INBP	5 (11,3%)	6 (14,6%)	0,96*
ROP	8 (18,2%)	23 (54,8%)	0,009*
Laser	5 (11,4%)	6 (14,3%)	0,93*
Persistance du canal artériel	26 (59,1%)	31 (64,6%)	0,59*
ECUN	6 (13,6%)	4 (9,1%)	0,72*
Durée de KTC (jours)	34,5 (6;97)	27 (10;56)	0,09**
Intolérance glucidique	23 (47,7%)	29 (65,9%)	0,43*
Durée d'hospitalisation (jours)	92 (27;198)	88 (45;174)	0,22**

HIV= hémorragie intra-ventriculaire ; LMPV = leucomalacie périventriculaire ; INBP = infection néonatale bactérienne précoce ; ROP : rétinopathie ; ECUN=entérocolite ulcéro-nécrosante ; KTC=cathéter central
Variables quantitatives exprimées en médiane avec les valeurs minimales et maximales entre parenthèses.

Analyses statistiques :

*Test statistique paramétrique de Khi-deux

**Test statistique non paramétrique de Mann-Withney

Seuil de significativité p <0,05

DISCUSSION

Notre étude avait pour objectif, une évaluation du protocole du service du CHRU de TOURS sur le traitement par HSHC prophylactique chez les prématurés de moins de 28SA pour réduire la dysplasie broncho-pulmonaire ou la mortalité, à partir de l'étude d'O.Baud. Il a été mis en évidence que le traitement par HSHC était associé à une diminution de l'incidence de la dysplasie broncho-pulmonaire ou un décès (RR: 0.39 IC à 95% (0,16-0,94) p=0,04). Nos résultats sont en accord avec ceux de l'étude d'O.Baud (PREMILOC) sur l'HSHC prophylactique. Dans son étude, randomisée contre placebo, 255 prématurés ont reçu l'HSHC (0,5mg/kg/12h pendant 7 jours puis 0,5mg/kg/24h pendant 3 jours) et 266 prématurés ont reçu un placebo. 60% des prématurés recevant l'HSHC ont une survie sans DBP contre 51% des prématurés recevant le placebo (OR :1.48 IC 95 % (1.02 à 2.16) p=0.04) c'est-à-dire qu'il faut traiter 12 prématurés pour augmenter la survie sans DBP de 1. Plus précisément, l'âge de naissance de 26-27SA était associé à un effet protecteur de survie sans DBP (OR : 6.72 CI 95% (4.18-20.83) p=0.0001). De même pour le sexe, 70% des filles recevant l'HSHC ont une survie sans DBP contre 53% des filles avec placebo (OR : 2.25 IC 95 % (1.25 à 4.04) p=0.07), c'est-à-dire qu'il faut traiter 7 filles pour augmenter la survie sans DBP de 1 (23). Dans notre étude, nous avons pu remarquer que l'incidence de la BDP est particulièrement élevée. En effet, tous stades confondus, le taux de BDP est de 54% chez les prématurés traités de moins de 28SA. Les autres études rapportent des incidences moins élevées jusqu'à 45% (6,27). L'estimation de l'incidence de la DBP est cependant difficile, du fait de nombreuses variations quant à la définition utilisée, au moment de l'évaluation et de la population étudiée. Le taux de DBP varie ainsi d'un pays, d'une région, voire d'un centre à l'autre.

Concernant les facteurs associés au risque de DBP, nos deux groupes sont, en dehors de l'âge maternel et de l'administration de sulfate de magnésium anténatal, comparables sur les facteurs de risques obstétricaux et néonataux nous permettant une analyse de l'effet de l'HSHC dans notre population. D'après Chollat et al, le sulfate de magnésium n'est pas considéré comme un facteur de risque pulmonaire mais plutôt comme un facteur protecteur cérébral (28). En analyse multivariée sur les facteurs de risque de la DBP, en dehors de l'effet protecteur de l'HSHC, nous avons aussi mis en évidence que le terme de naissance bas est

associé à une plus grande incidence de la DBP. Ceci étant bien décrit dans la littérature. En France, la cohorte en population EPIPAGE 2 a montré, chez les enfants nés entre 23SA et 26SA, un taux de dysplasie sévère de 25.6%. Ce taux diminue à 4.6% chez les 27SA-31SA (27). La chorioamniotite et la corticothérapie anté-natale incomplète tendent à la significativité mais ne sont pas retenues comme facteur de risque de DBP, probablement par manque de puissance. En effet, des études mettent en lien l'association entre l'inflammation de la chorioamniotite et celle de la dysplasie bronchopulmonaire. Une méta-analyse, incluant 158 études, a montré que l'exposition à une chorioamniotite était associée de manière significative à une BDP à 36SA (OR, 1,29 ; IC 95 % (1,17-1,42) p < 0,001). Mais cette association, clinique et histologique, est modulée en fonction de l'âge gestationnel (29).

De plus, l'HSHC améliore la fonction respiratoire en permettant une ventilation spontanée plus précoce chez les prématurés traités. L'exposition à l'HSHC précoce est associée à une tendance à une durée de ventilation mécanique plus courte. Dans notre étude, nous observons des durées de ventilation mécanique similaire à d'autres études (23) et nous rejoignons la Cochrane de Doyle rapportant le fait que le recours à une corticothérapie précoce permet une extubation plus rapide à 3 jours, à 7 jours et à 28 jours (17). Cependant, dans notre étude, l'HSHC ne permettrait pas la diminution au recours à une corticothérapie post-natale que ce soit inhalée ou intraveineuse avec une durée médiane équivalente dans nos deux groupes. Le délai des corticoïdes en curatif est proportionnel à la rapidité de l'extubation chez les nouveau-nés ventilés mécaniquement, car agit sur la sévérité de la DBP (30,31). Plus récemment, Ramaswamy a confirmé que l'HSHC précoce induit une réduction de la DBP (RR : 0,82 ; IC à 95 % (0,68-0,97)). Mais il a également mis en évidence que l'utilisation relativement précoce (8-14jours) de la dexaméthasone à dose faible (2 à 4mg/kg/jour) peut également intervenir sur le risque de DBP, mais avec un niveau de preuve faible (32). D'autres études sont essentielles pour évaluer l'utilisation plus large de la dexaméthasone à faible dose.

Enfin, dans notre étude, nous n'avons pas rapporté d'effets indésirables à court et moyen terme, en particulier digestif, septique et neurologique.

Dans l'étude d'O.Baud, les deux principaux risques de l'HSHC, mis en évidence sont la perforation gastro-intestinale et le sepsis tardif. Néanmoins, le risque gastro-intestinal est

présent uniquement en association avec l'Indométacine. Dans notre centre, il n'est pas utilisé d'indométacine, mais le traitement par paracétamol est préconisé pour la fermeture du canal artériel. Le risque septique n'a pas eu d'impact significatif ni sur la mortalité ni sur le devenir neurologique des enfants à 2 ans (23).

En 2019, Baud et Watterberg soulignent le fait que l'HSHC a une action sur la fonction de plusieurs systèmes, notamment en améliorant l'hémodynamique systémique et le flux sanguin dans les organes, l'homéostasie électrolytique, la fonction rénale et la fermeture du canal artériel (33,34).

En revanche, dans notre étude, le traitement par HSHC semble associé à un risque plus important de rétinopathie tout grade confondu sans avoir recours à un traitement par laser plus important. Cela s'explique par l'apparition en 2020 de la rétinographie contact grand champ qui a permis de mieux visualiser la rétinopathie périphérique. Donc la différence concernant la rétinopathie n'est probablement pas liée au traitement par HSHC mais à un meilleur dépistage. Cependant, des Cochranes ont récemment rapporté une association entre le moment de l'initiation des stéroïdes et l'apparition d'une rétinopathie. L'administration postnatale tardive de corticostéroïdes systémiques augmente le risque de développer une ROP, alors qu'une administration précoce diminue significativement le risque (35,17,18). De nouvelles études tendent à démontrer qu'une dose totale élevée de corticoïdes serait responsable d'une rétinopathie sévère (35).

Concernant l'impact du traitement prophylactique à long terme, de nombreuses études ont analysé le devenir à 2 ans de ces prématurés. En effet, le principal effet secondaire de l'utilisation de la dexaméthasone dans la première semaine de vie est une altération du neurodéveloppement dont l'apparition d'une paralysie cérébrale. A partir de l'étude de PREMILOC, O.Baud et al ont démontré que l'HSHC prophylactique n'est pas associé à une déficience neurodéveloppementale plus grave par rapport au placebo, avec un quotient intellectuel moyen de 91,7 dans le groupe HSHC et de 91,4 dans le groupe placebo. Cette étude a permis de confirmer que l'HSHC précoce est associée à une survie sans DBP et sans atteinte neurologique à 22mois (RR : 1,27 [IC 95 % 1,03-1,57] p= 0,03). A contrario, l'analyse en sous-groupe a permis de mettre en évidence que l'HSHC permet un meilleur développement neurologique global chez les nouveaux nés entre 24-25SA qui ont été traités.

($p=0,02$) (36). Plus précisément, en évaluant les lésions d'IRM cérébrale, à partir du score *KIDOKORO*, l'HSHC précoce n'est pas associé à des anomalies de substance blanche ou grise ni au niveau du cervelet et n'influe pas sur les caractéristiques biométriques cérébrales (37). Les résultats d'O.Baud concordent avec ceux de Watterberg et al, qui met en évidence que les prématurés traités par HSHC présentent une diminution de l'incidence des troubles mentaux avec un indice de développement mental <70 sur l'échelle de Bayley du développement et une augmentation de la conscience de la permanence de l'objet (33,38). De même, l'incidence de la paralysie cérébrale à 2 ans après HSHC précoce n'est significativement pas augmentée, ni dans EPIPAGE 2 (7%) ni dans PREMILOC (6%) (38). Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer la différence d'impact neurologique entre la dexaméthasone et l'HSHC. La principale est que le dexaméthasone agit sur les récepteurs cérébraux des glucocorticoïdes tandis que l'HSHC utilise plutôt les récepteurs aux minéralocorticoïdes (39,40).

Nous reconnaissons plusieurs limites à notre étude. Il s'agit d'une étude monocentrique, avec un faible effectif ($n=155$), et rétrospective car les données ont été recueillies sur dossier avec de possibles données manquantes.

Notre étude est une étude avant et après le protocole. Les deux groupes comparés n'ont pas été inclus au même moment, mais nous n'avons pas noté de différences de pratique importantes dans la prise en charge des enfants grands prématurés dans notre unité pendant la période en dehors du dépistage de la rétinopathie.

CONCLUSION

Dans notre étude de cas-témoins réalisée au CHRU de Tours, nous retrouvons un impact protecteur de l'HSHC précoce sur la DBP sans mortalité chez les prématurés de moins de 28SA traités, en accord avec les résultats de l'étude PREMILOC d'O.Baud.

L'indication de la corticothérapie systémique précoce à sa place dans la prise en charge de la DBP chez les prématurés de moins de 28SA et sans augmentation d'effets secondaires à court ou moyen terme.

Une analyse complémentaire à notre étude permettrait de confirmer l'absence de conséquences de l'HSHC prophylactique sur le devenir neurologique de nos prématurés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Northway WH Jr, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease: bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med* 1967;276:357–368.
2. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 2001;163(7):1723-9.
3. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics*. oct 1988;82(4):527-32.
4. Haute Autorité de Santé - PNDS Dysplasie broncho-pulmonaire
5. Thébaud B, Goss KN, Laughon M. Bronchopulmonary dysplasia. *Nat Rev Dis Primer*. 14 nov 2019;5(1):78.
6. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ*. 20 oct 2021;375:n1974.
7. Poindexter BB, Feng R, Schmidt B. Comparisons and Limitations of Current Definitions of Bronchopulmonary Dysplasia for the Prematurity and Respiratory Outcomes Program. *Ann Am Thorac Soc*. déc 2015;12(12):1822-30.
8. F. Gold E, E. Saliba, V. Biran-Mucignat. EM-Consulte. Physiologie du fœtus et du nouveau-né. Adaptation à la vie extra-utérine.
9. Kallapur SG, Jobe AH. Contribution of inflammation to lung injury and development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. mars 2006;91(2):F132-5.
10. Htun ZT, Schulz EV, Desai RK. Postnatal steroid management in preterm infants with evolving bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol*. 2021;41(8):1783-96.
11. Lopez E, Jarreau PH. Inflammation et dysplasie bronchopulmonaire. *médecine/sciences*. oct 2013;29(10):823-5.
12. Liggins GC, Howie RN. A controlled trial of antepartum glucocorticoid treatment for prevention of the respiratory distress syndrome in premature infants. *Pediatrics*. oct 1972;50(4):515-25.
13. Currie S. Recommandations de l'OMS sur les interventions visant à améliorer l'issue des naissances prématurées. 2015;
14. Wynne K, Rowe C, Delbridge M. Antenatal corticosteroid administration for foetal lung maturation. *F1000Research*. 30 mars 2020;9:F1000 Faculty Rev-219.
15. McGoldricka E, Stewarta F, Parker R. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*
16. Roberts D, Brown J, Medley N. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017
17. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017
18. Doyle LW, Cheong JL, Hay S. Late (≥ 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021
19. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics*. déc 1999;104(6):1258-63.

20. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr.* mai 2005;146(5):632-7.
21. Bonsante F, Latorre G, Iacobelli S, Forziati V, Laforgia N, Esposito L, et al. Early low-dose hydrocortisone in very preterm infants: a randomized, placebo-controlled trial. *Neonatology.* 2007;91(4):217-21.
22. Baud O, Watterberg KL. Prophylactic postnatal corticosteroids: Early hydrocortisone. *Semin Fetal Neonatal Med.* juin 2019;24(3):202-6.
23. Baud O, Maury L, Lebaill F. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *The Lancet.* 30 avr 2016;387(10030):1827-36.
24. Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T. Effect of Prophylaxis for Early Adrenal Insufficiency Using Low-Dose Hydrocortisone in Very Preterm Infants: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pediatr.* avr 2019;207:136-142.e5.
25. Baud O, Trousson C, Biran V. Two-year neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants treated with early hydrocortisone: treatment effect according to gestational age at birth. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1 janv 2019;104(1):F30-5.
26. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 2007;92(6):F424-427.
27. Ancel PY, Goffinet F. EPIPAGE 2: a preterm birth cohort in France in 2011. *BMC Pediatr.* 9 avr 2014;14:97.
28. Chollat C, Marret S. Magnesium sulfate and fetal neuroprotection: overview of clinical evidence. *Neural Regen Res.* déc 2018;13(12):2044-9.
29. Hartling L, Liang Y, Lacaze-Masmonteil T. Chorioamnionitis as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* janv 2012;97(1):F8-17.
30. O'Connor K, Hurst C, Llewellyn S. Factors associated with successful extubation following the first course of systemic dexamethasone in ventilator-dependent preterm infants with or at risk of developing bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(4):1031-41.
31. Harmon HM, Jensen EA, Tan S. Timing of postnatal steroids for bronchopulmonary dysplasia: association with pulmonary and neurodevelopmental outcomes. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* avr 2020;40(4):616-27.
32. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D. Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr.* juin 2021;175(6):e206826.
33. Baud O, Watterberg KL. Prophylactic postnatal corticosteroids: Early hydrocortisone. *Semin Fetal Neonatal Med.* juin 2019;24(3):202-6.
34. Noori S, Friedlich P, Wong P, Ebrahimi M, Siassi B, Seri I. Hemodynamic changes after low-dosage hydrocortisone administration in vasopressor-treated preterm and term neonates. *Pediatrics.* oct 2006;118(4):1456-66.
35. Tao K. Postnatal administration of systemic steroids increases severity of retinopathy in premature infants. *Pediatr Neonatol.* 1 mai 2022;63(3):220-6.
36. Baud O, Trousson C, Biran V. Association Between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *JAMA.* 4 avr 2017;317(13):1329-37

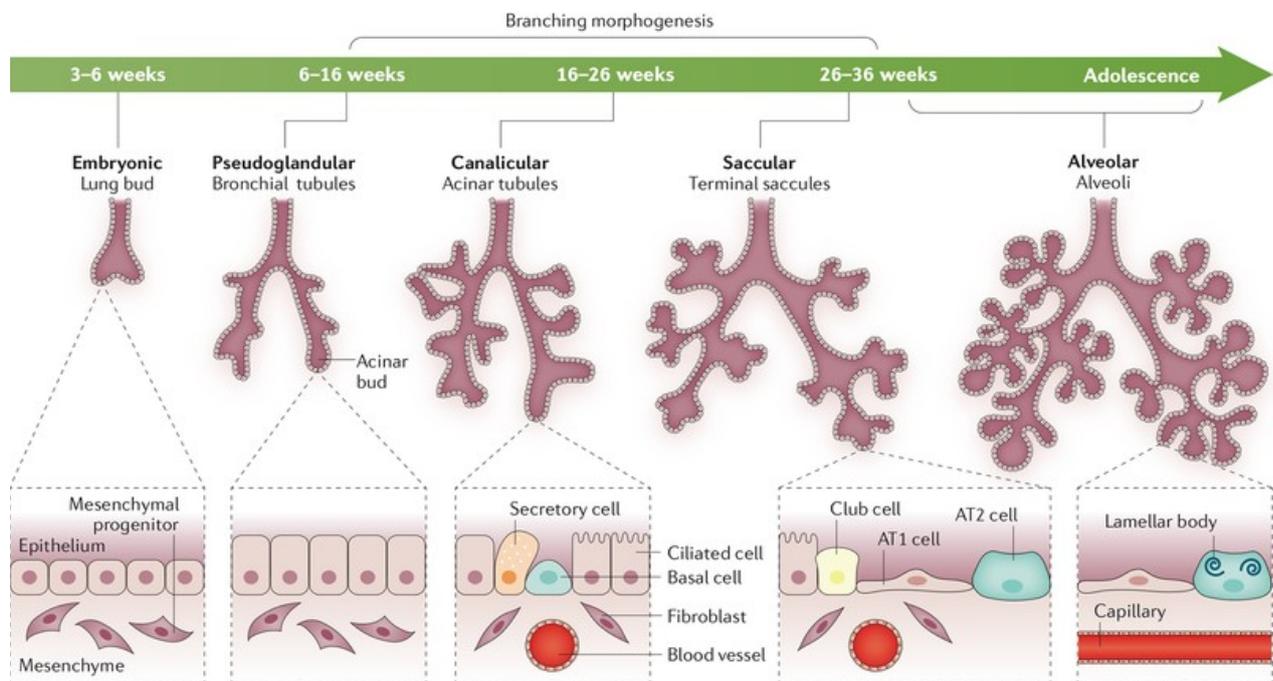
37. Alison M, Tilea B, Toumazi A, Biran V, Mohamed D, Alberti C, et al. Prophylactic hydrocortisone in extremely preterm infants and brain MRI abnormality. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* sept 2020;105(5):520-5.
38. Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske MJ. Growth and neurodevelopmental outcomes after early low-dose hydrocortisone treatment in extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* juill 2007;120(1):40-8.
39. De Kloet ER, Vreugdenhil E, Oitzl MS. Brain corticosteroid receptor balance in health and disease. *Endocr Rev.* juin 1998;19(3):269-301.
40. Kersbergen KJ, de Vries LS, van Kooij BJM. Hydrocortisone treatment for bronchopulmonary dysplasia and brain volumes in preterm infants. *J Pediatr.* sept 2013;163(3):666-671.e1.
41. Sweet DG, Carnielli VP, Greisen G, Hallman M, Klebermass-Schrehof K, Ozek E, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome: 2022 Update. *Neonatology.* 2023;120(1):3-23.

ANNEXES

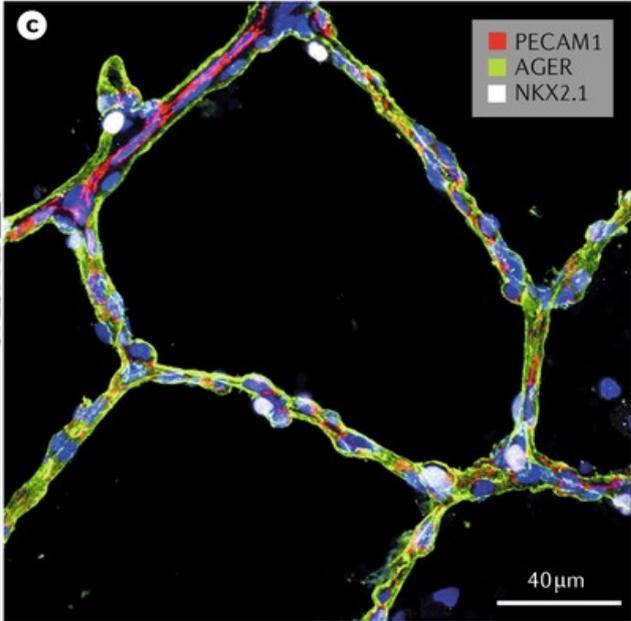
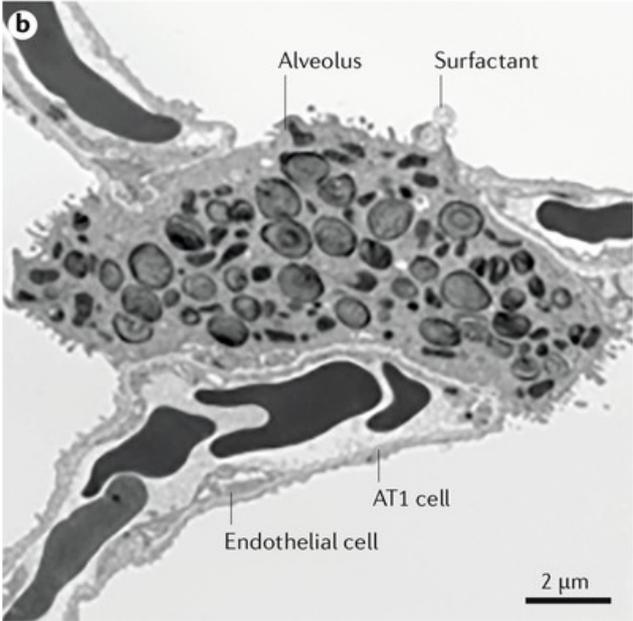
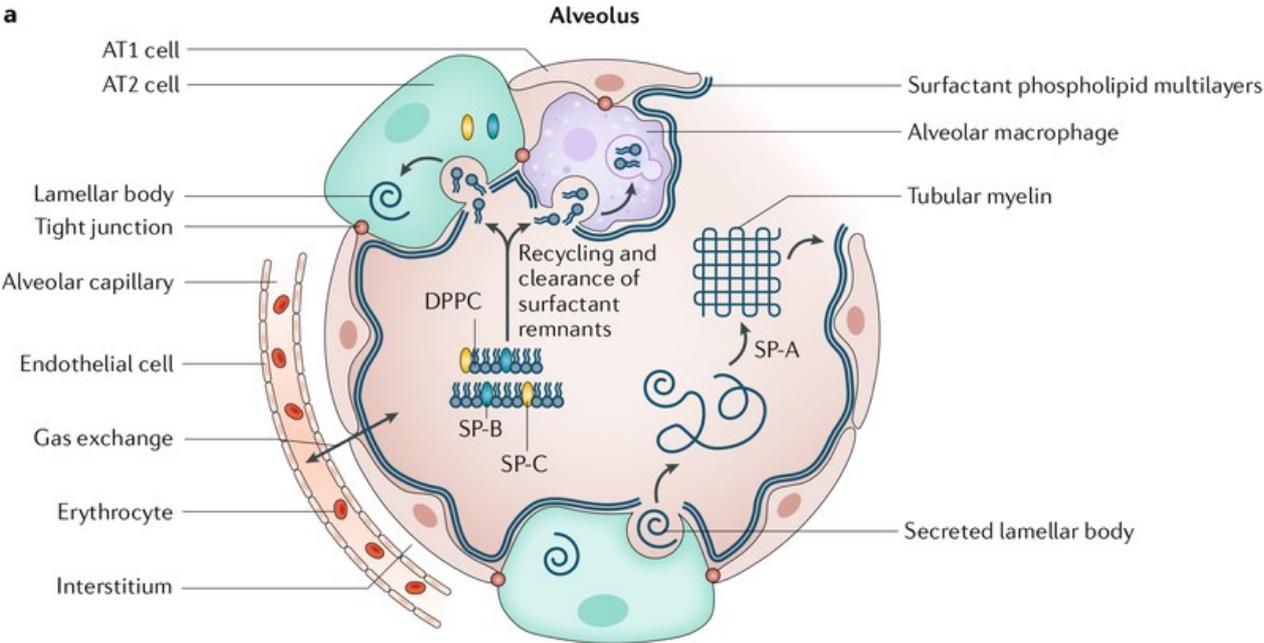
Annexe 1: Définition de la dysplasie bronchopulmonaire selon le NICHD (4)

Supplémentation en oxygène > 21% pendant au moins 28 jours + Association à l'évaluation finale à une :	
<i>DBP légère</i>	Respiration spontanée en air ambiant
<i>DBP modérée</i>	Supplémentation en O ₂ avec FiO ₂ < 0,30
<i>DBP sévère</i>	Supplémentation en O ₂ avec FiO ₂ ≥ 0,30 et/ou ventilation en pression positive

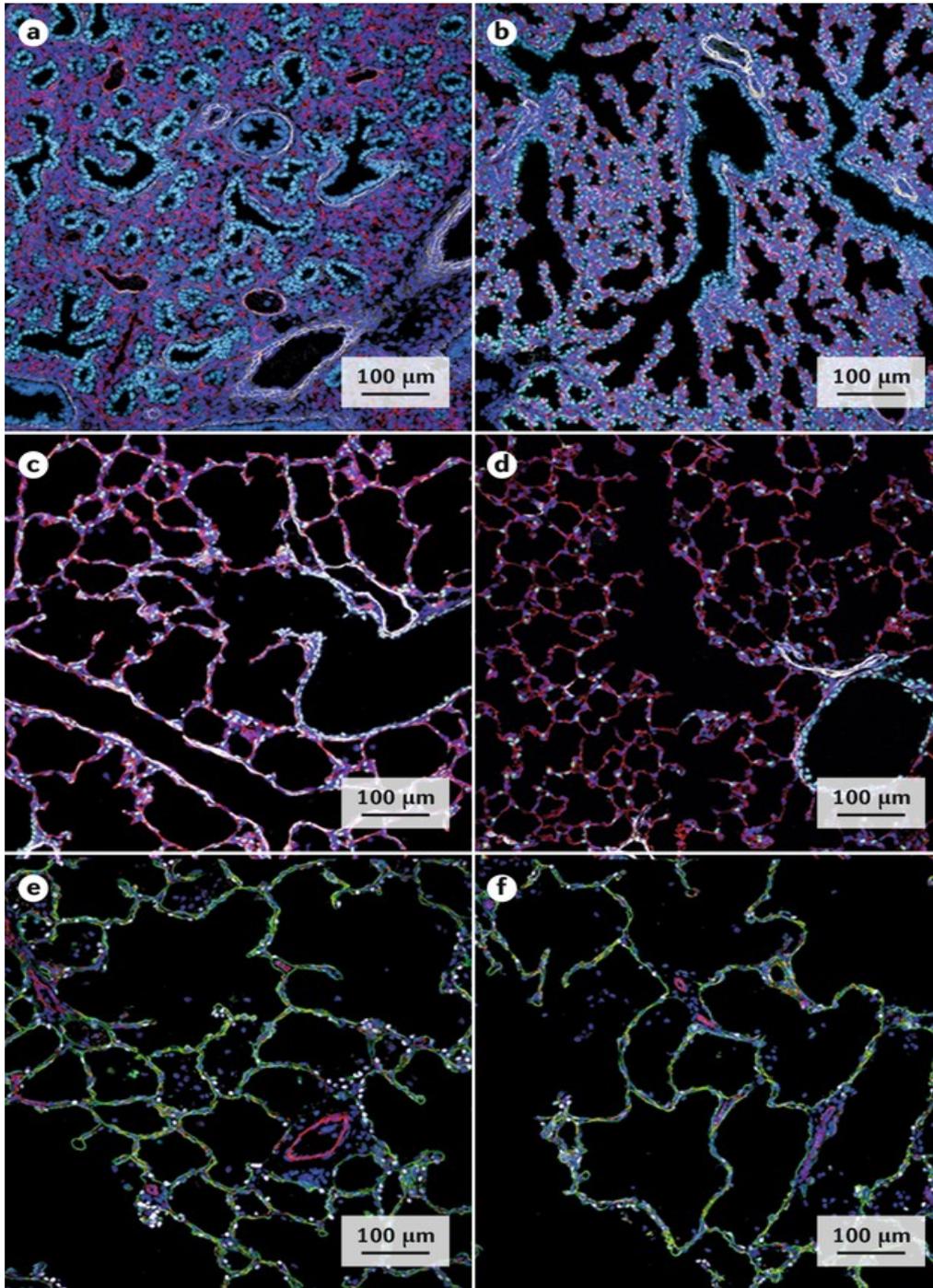
Annexe 2: Stade de développement pulmonaire (5)



Annexe 3: Structure alvéolaire normale (5)

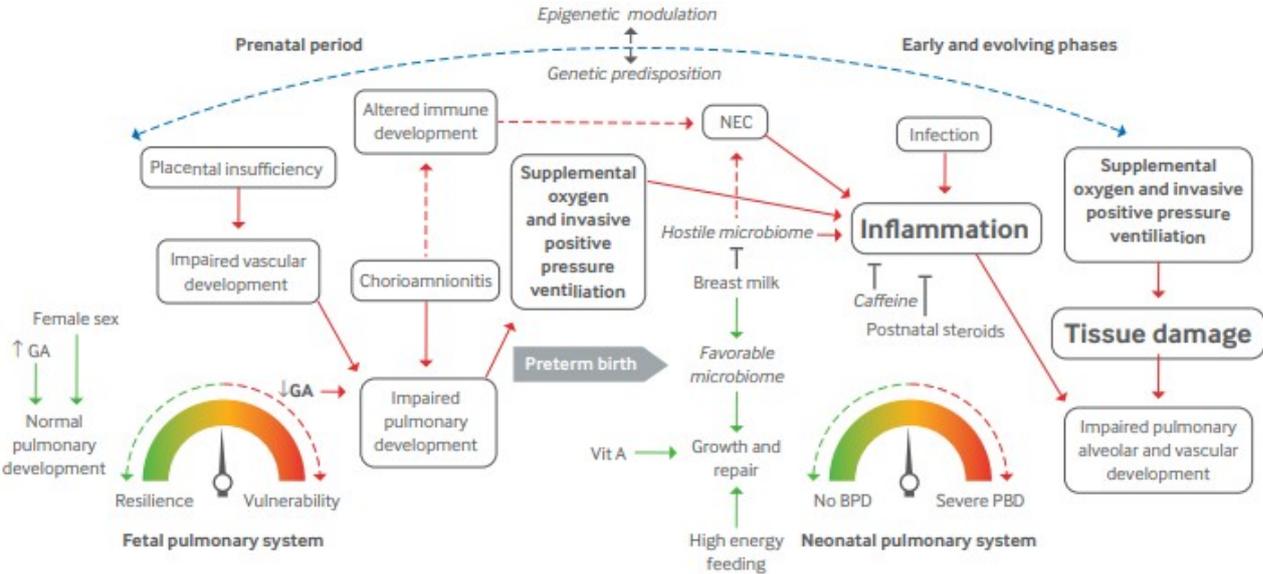


Annexe 4: Images histologiques au cours du développement pulmonaire normal et au cours d'une dysplasie broncho-pulmonaire (5)



a) stade pseudoglandulaire b) stade canaliculaire c) stade sacculaire d) stade alvéolaire du développement pulmonaire e et f) stade alvéolaire chez un nouveau-né atteint de dysplasie broncho-pulmonaire

Annexe 5: Physiopathologie de la dysplasie bronchopulmonaire, avec les facteurs influençant le développement d'une bronchodysplasie pulmonaire (6)



1-INDICATION DE LA CORTICOTHERAPIE POSTNATALE précoce (inferieure à J7)

1) Systémique : Hémissuccinate d'hydrocortisone

La corticothérapie postnatale systémique préventive/précoce est selon les dernières études et méta-analyses publiées une option thérapeutique pour améliorer la survie sans DBP à 36SA chez les nouveau-nés nés avant 28SA sans effets indésirables neurologiques et respiratoires notés à 2 ans.

Indications

- les nouveau-nés nés entre 24 + 0j et 26SA +6j
- les nouveau-nés nés entre 27 +0j et 27 +6j ET un des critères suivants :
 - contexte de chorioamniotite
 - nés *out born*
 - FiO₂ > 21% prolongée pendant les 24 premières heures
 - corticothérapie anténatale absence ou incomplète

Exclusions

- cortisolémie \geq à 900nmol/L
- RCIU (< 10^{ème} percentile selon Audipog standard)
- malformations congénitales

Schéma thérapeutique

A débiter dans les 24 premières heures de vie

Hémissuccinate d'hydrocortisone IV : 0.5mg/kg/12H pendant 7 jours puis 0.5mg/kg/j pendant 3 jours

Pas d'administration d'ibuprofène pour le traitement du canal artériel pendant les 24 premières heures.

Pas d'administration d'un autre glucocorticoïde pendant les 10jours du traitement.

Si un traitement pour le canal artériel est envisagé, il faudra préférer le paracétamol pour diminuer le risque de perforation gastro-intestinale.

Modalité de préparation et d'administration de l'HEMISSUCCINATE D'HYDROCORTISONE® PRECOCE

Reconstitution : Ampoule de poudre de 100mg + 2ml du solvant fourni (EPPI)

Dilution n°1 : 2ml d'hydrocortisone reconstitué soit 100mg + 8ml de G5 % = 10ml soit 100mg

Dilution n°2 : 1ml de la dilution n°1 + 9ml de G5% = 10ml soit 10mg soit 1mg=1ml

Dose : 0,5mg/kg correspond à 0,5ml/kg de la dilution n°2 à administrer en IVL sur 30min

Effets indésirables à surveiller

Risque de perforation gastro intestinale majoré si administration concomitante d'un traitement par AINS (indométacine essentiellement).

Risque d'augmentation des infections secondaires.

2) Inhalée

Pas d'indication retenue selon les dernières revues et selon les recommandations canadiennes de 2020.

2- INDICATION DE LA CORTICOTHERAPIE POSTNATALE tardive (entre J14 et 36Sa d'age corrigé)

1) Systémique

La molécule la plus étudiée est la dexaméthasone. Elle permet une réduction de la DBP à 36SA. Mais, elle ne sera pas retenue devant les effets indésirables à plus long terme sur le plan neurologique.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone ne permet pas de diminuer le taux de DBP mais permet une extubation plus précoce avec des effets indésirables moindres.

Les résultats encourageants observés de la bétaméthasone versus la dexaméthasone en administration anténatale et certaines données expérimentales animales ont conduit à son utilisation en post-natal, bien qu'à ce jour, les données permettant de valider cette pratique ne soient pas disponibles. La bétaméthasone utilisée à de faibles doses permet une extubation de l'enfant avec moins d'effets indésirables que la dexaméthasone à court terme. Ses effets à plus long terme n'ont pas été étudiés en post natal ainsi que son effet sur la diminution du taux de DBP à 36SA.

L'objectif de cette corticothérapie post natale tardive sera de permettre une extubation plus précoce de l'enfant et ainsi de diminuer les risques de poursuivre une ventilation mécanique à partir de J14 de vie.

Indication

A discuter en équipe à partir de J14 pour le nouveau-né né avant 32SA et dépendant d'une ventilation mécanique dans le cadre d'une évolution vers une dysplasie bronchopulmonaire après avoir vérifié l'absence d'une infection nouvelle. Le traitement d'une infection contrôlée en cours n'est pas une contre-indication.

Schéma thérapeutique :

L'HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE® sera la 1^{ère} molécule à débiter à la dose de 5mg/kg/j pendant 3jours

Evaluation à la fin des 3 jours de traitement (soit à J4) :

- Si succès d'extubation, décroissance progressive (2,5mg/kg/j pendant 3 jours puis 1,5mg/kg/j pendant 3 jours)
- Si échec d'extubation, discuter en équipe du bénéfice de la cure :
 - soit poursuite du palier 1 pendant 2 jours +/- 4j en plus puis décroissance par palier de 5 jours
 - soit bénéfice de poursuivre inutile faire une décroissance progressive

Dans des situations d'insuffisance respiratoire aiguë dans un contexte de dysplasie bronchopulmonaire sévère, une cure en rescue de bétaméthasone/CELESTENE® à très faible dose peut être discutée au cas par cas : 0,15mg/kg/j pendant 2 jours voire 3 jours si échec d'extubation au bout de 2 jours puis décroissance progressive par palier tous les 2 jours (0,1mg/kg/j puis 0,05mg/kg/j puis 0,02mg/kg/j).

Modalité de préparation et d'administration

HEMISUCCINATE D'HYDROCORTISONE® IV (Attention dilution n°2 différente de la cure précoce) :

Reconstitution : Ampoule de poudre de 100mg + 2ml du solvant fourni (EPPI)

Dilution n°1 : 2ml d'hydrocortisone reconstitué soit 100mg + 8ml de G5 % = 10ml soit 100mg

Dilution n°2 : 1ml de la dilution n°1 + 4ml de G5% = 5ml soit 10mg soit 2mg=1ml

Dose : 5mg/kg correspond à 2,5ml/kg de la dilution n°2 à administrer en IVL sur 30min

Hydrocortisone PO : gélule préparée par la pharmacie de 5mg, 4mg, 2mg et 1mg à reconstituer dans un maximum de 2ml d'eau minéralisée.

Hémisuccinate d'hydrocortisone	Posologie	IV sur 30min
J1 à J3	5mg/kg/j	2,5ml/kg/j de la dilution n°2
J4 à J6	2,5 mg/kg/j	1,25ml/kg/j de la dilution n°2
J7 à J9	1,25 mg/kg/j	0,6ml/kg/j de la dilution n°2

CELESTENE® IV (Bétaméthasone injectable)

1 ampoule = 1 ml = 4 mg = 4000 gamma

Diluer 1 ampoule (1 ml) dans 39 ml EPPI = 40 ml = 4000 gamma soit 1 ml=100 gamma

CELESTENE® per os (Bétaméthasone solution buvable)

1 ml = 0,5 mg = 500 gamma soit 1 goutte = 12,5 gamma

Bétaméthasone	Posologie	IV sur 30min	PO
J1 - J2 (+/- J3)	150gamma/kg/j	0.75ml/kg/12H	6 gouttes/kg/12H
J4 - J5	100gamma/kg/j	0.5ml/kg/12H	4 gouttes/kg/12H
J6 - J7	50gamma/kg/j	0.25ml/kg/12H	2 gouttes/kg/12H
J8 - J9	20gamma/kg/j	0.1ml/kg/12H	1 goutte/kg/12H

Surveillance

Risque d'hyperglycémie pour les 2 molécules.

Risque d'HTA pour la bétaméthasone.

Risque d'insuffisance surrénalienne corticoinduite notamment à partir de 14j de traitement (voir la prise en charge endocrinologique proposée dans l'article de Htun et al., 2021)

L'échec d'extubation à la fin de cette cure implique une discussion du projet thérapeutique au cas par cas.

Une réintubation de l'enfant peut survenir au décours ou à distance de cette cure.

Une 2^{ème} cure de corticothérapie avant 36SA peut être discutée selon les bénéfices attendus.

Celle-ci peut être plus courte une fois l'extubation obtenue pour diminuer la dose cumulée au cours de l'hospitalisation (exemple : Hémisuccinate d'hydrocortisone avec succès à J2 de l'extubation, faire 3 jours de chaque palier)

2) Inhalée

Pas de nouvelles recommandations, il y a un manque d'études, nous pouvons rester sur les mêmes indications en sachant qu'il n'y a pas de preuves scientifiques.

Indication

Les nouveau-nés nés avant 32 SA, à partir de J14 de vie nécessitant des besoins en O₂ ≥ 30% de FiO₂ en ventilation non invasive.

Schéma

Budésonide en nébulisation 0,5mg (2ml) x 2 par jour pendant 14 jours puis évaluer la nécessité de poursuivre le traitement tous les 14 jours en conservant les mêmes indications jusqu'à 36SA d'âge corrigé

Vu, le Directeur de Thèse

D^r Antoine Bourdeau
A.

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

DOCTORAT en MÉDECINE

Diplôme d'Etat

D.E.S. de PEDIATRIE

Présentée et Soutenue le 11 décembre 2023

Dépôt de sujet de thèse, proposition de jury,

NOM : MERSCH

Prénoms : Victoria Edwige

Date de naissance : 06/04/1995

Nationalité : Française

Lieu de naissance : SAINT-RENAN (29)

Domicile : 6 rue Jeanne Bourin - 37550 SAINT-AVERTIN

Téléphone : 06-33-34-19-07

Directeur de Thèse : Dr Antoine BOUISSOU

Titre de la Thèse : Incidence de la dysplasie bronchopulmonaire chez les prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée sous corticothérapie prophylactique.

JURY

Président : Professeur Delphine MITANCHEZ, Pédiatrie Néonatalogie, Faculté de médecine- Tours

Membres :

Professeur François LABARTHE, Pédiatrie, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Maya SROUR, Neuropédiatrie, PH, CHU -Tours

Docteur Charlotte IDIER, Réanimation Pédiatrique, PH, CHU- Tours

Docteur Antoine BOUISSOU, Pédiatrie Néonatalogie, PH, CHU - Tours

**Avis du Directeur de Thèse
  Tours, le 7/11/2023**

Avis du Directeur de l'U.F.R.

  Tours, le 16 11 23





MERSCH Victoria

52 pages – 5tableaux – 3figures - 6annexes

Résumé :

Contexte : L'extrême prématurité expose un grand nombre de nouveau-né à une augmentation du risque de développer une dysplasie broncho-pulmonaire en raison de facteur inflammatoire sur un poumon en pleine construction. Parmi les traitements proposés pour prévenir la survenue de cette complication respiratoire, l'utilisation d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC) prophylactique dans les 10 premiers jours de vie, proposée dans l'étude de Baud et al. a été associée à une diminution de la dysplasie broncho-pulmonaire sans mortalité sur une large cohorte de nouveau-nés. L'application de ce protocole a été mise en place au CHRU de Tours depuis 2020. L'objectif de notre étude est d'évaluer la mise en place de ce protocole sur l'incidence de la bronchodysplasie pulmonaire chez les <28SA sans mortalité sur le CHRU de Tours.

Matériel et Méthodes : Etude d'évaluation de pratique rétrospective et prospective cas-témoin incluant tous les nouveau-nés prématurés inférieur à 28 SA admis en réanimation néonatale du CHRU de Tours de janvier 2018 à décembre 2022. Instauration d'un protocole de service en mai 2020. Nous avons comparé un groupe de prématuré traité par HSHC selon les critères de l'étude d'O. Baud à un groupe de prématuré non traité avec les mêmes critères avant la mise en place du protocole. Le critère de jugement principal est l'incidence de la DBP sans mortalité chez les prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée. Les critères de jugements secondaires sont les comorbidités néonatales.

Résultats : Dans notre étude, 155 prématurés ont été inclus. 48 enfants ont reçu de l'HSHC après la mise en place du protocole et 44 remplissaient les mêmes critères mais n'ont pas reçu de traitement. Le traitement par HSHC précoce est associé à une réduction de la DBP sans mortalité chez les prématurés avant 28SA (RR 0,39 IC à 95% [0,16 à 0,94] p=0,040). Aucune différence significative n'a été relevée sur l'incidence des comorbidités de la prématurité et la survenue d'effets secondaires de l'HSHC.

Conclusion : L'HSHC à dose prophylactique est associé à un effet protecteur sur la DBP sans mortalité chez les prématurés de moins de 28SA, en accord avec les résultats de l'étude PREMILOC d'O. Baud sans augmentation d'effets délétères à court terme chez les nouveau-nés grands prématurés.

Mots clés : Dysplasie bronchopulmonaire du prématuré; incidence ; hémisuccinate d'hydrocortisone prophylactique ; comorbidité.

Jury :

Président du Jury : Professeur Delphine MITANCHEZ
 Directeur de thèse : Docteur Antoine BOUISSOU
 Membres du Jury : Professeur François LABARTHE
 Docteur Maya SROUR
 Docteur Charlotte IDIER

Date de soutenance : 11 décembre 2023