



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2014

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Prescription de la corticothérapie postnatale dans la dysplasie broncho-
pulmonaire chez les grands prématurés en France en 2011**

Etude de cohorte EPIPAGE 2

Présentée et soutenue publiquement le 21 Mars à 18h
au Pôle Formation
Par Anne Le Pourhienec

JURY

Président :

Monsieur le Professeur TRUFFERT

Assesseurs :

Monsieur le Professeur STORME

Monsieur le Professeur DUHAMEL

Monsieur le Docteur FILY

Directeur de Thèse :

Monsieur le Professeur TRUFFERT

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

AG Age gestationnel

CAN Corticothérapie anténatale

CPN Corticothérapie postnatale

DBP Dysplasie broncho-pulmonaire

EPIPAGE Etude EPIdémiologique des Petits Ages Gestationnels

IMF Infection materno-foetale

FGR Fetal growth rate

FiO₂ Fraction inspirée en oxygène

PC Paralysie cérébrale

RCIU Retard de croissance intra-utérin

SA Semaines d'aménorrhée

Table des matières

Résumé	1
Introduction	2
Dysplasie broncho-pulmonaire : Physiopathologie.....	2
Dysplasie broncho-pulmonaire : Prévention et traitement	4
Corticothérapie postnatale : Intérêt et effets indésirables	7
Corticothérapie postnatale : Règles de bonnes pratiques	9
Objectif de l'étude	11
Matériels et méthodes	12
Schéma de l'étude	12
Stratégie d'analyse	13
Définitions des variables	15
Statistiques	16
Résultats	17
Caractéristiques de la population	17
Etude des caractéristiques périnatales de la population ayant reçu une corticothérapie postnatale versus celle n'en ayant pas reçu.....	20
Description des modalités de prescription de la corticothérapie postnatale	24
Etude des déterminants de la prescription de la corticothérapie postnatale	28
Etude du caractère appropriée de l'indication de corticothérapie postnatale	29
Prescription d'hydrocortisone	33
Prescription de corticothérapie inhalée	33
Discussion	34
Principaux résultats.....	34
Validité interne	35
Validité externe	37
Conclusion	41
Références bibliographiques	42
Annexes	48
Annexe 1 : Les stades de développement pulmonaire:.....	48
Annexe 2 : Article à soumettre	49

RESUME

Contexte : La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est une des principales morbidités des prématurés nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA) résultant d'un défaut de l'alvéolarisation et du développement de la vascularisation pulmonaire. L'inflammation joue un rôle primordial dans cette pathologie amenant les néonatalogistes à utiliser la corticothérapie post natale (CPN) pour la prévenir ou la traiter. Devant le risque de paralysie cérébrale lié à l'utilisation de la CPN, des règles de bonnes pratiques ont été publiées par les sociétés Américaines, Canadiennes et Européennes de néonatalogie. L'objectif de l'étude était de décrire la prescription de la CPN chez les grands prématurés en France en 2011, d'en rechercher les facteurs déterminants et de la comparer aux règles de bonnes pratiques de la littérature.

Méthode : Etude multicentrique de cohorte, à partir des données EPIPAGE 2, incluant les prématurés nés entre 24 et 32 SA dans 24 régions françaises et sortis vivants. L'indication appropriée de la CPN était définie par son utilisation après 7 jours de vie chez des prématurés en ventilation mécanique conformément aux données de la littérature.

Résultats : Parmi les 3254 prématurés de moins de 32 SA inclus, 6,5% recevaient une CPN. Soixante et un pourcent des prématurés traités par CPN étaient nés avant 27SA. Respectivement, la durée de traitement et la dose étaient conformes à celles préconisées dans la littérature dans 91,4% et 43,1% des cas. Les facteurs déterminants de la prescription de CPN étaient l'âge gestationnel (AG), le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et l'Apgar<7 à 5minutes de vie (respectivement, ORa (IC95%) :29 (17-52), 3 (2-6), 2 (1-3)). L'indication était inappropriée selon notre définition chez 22,3% des prématurés ayant reçu une CPN.

Conclusion : En 2011, 6,5% les grands prématurés recevaient une CPN pour traiter la DBP. Les déterminants de la prescription étaient l'AG, le RCIU et l'Apgar<7 à 5 minutes de vie. Dans 22,3% des cas son indication est inappropriée. Compte tenu du risque de séquelles neurologiques lié au traitement et à la population, son utilisation doit être discutée et ce d'autant plus dans les indications inappropriées.

INTRODUCTION

Dysplasie broncho-pulmonaire : Physiopathologie

La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est une des principales morbidités des prématurés nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA). Elle touche environ 30% des grands prématurés de moins de 28SA et 3% des plus de 28SA. On note actuellement une augmentation de l'incidence de cette pathologie liée à l'augmentation de la survie des grands prématurés et ce malgré les changements de pratiques observés dans la prise en charge de cette population. La DBP est responsable d'une morbidité respiratoire et neurologique ainsi que d'une mortalité importante (1–4).

La DBP a été décrite initialement par Northway et al. en 1967. Elle était principalement liée à l'inflammation pulmonaire chez des enfants à terme. En 2000, suite à la description de Jobe, le NICHD (National Institute of Child Health) a soumis une nouvelle définition de la DBP, validée en 2005 par le NIHCD (National Institutes of Health Consensus Definition): la DBP est simple en cas d'oxygène-dépendance à 28 jours sans besoin en oxygène à 36 SA, modérée en cas de fraction inspirée en oxygène (FiO₂) inférieure à 30% à 36 SA et sévère si la FiO₂ était supérieure ou égale à 30% ou nécessité d'une pression positive à 36SA (5).

De nombreux facteurs de risque de DBP ont été identifiés dans la littérature : l'âge gestationnel inférieur à 28 SA, le petit poids de naissance, le sexe masculin, l'origine caucasienne, les antécédents familiaux d'asthme et la mauvaise croissance pondérale, l'absence de corticothérapie anténatale (CAN) (6,7). Une prédisposition génétique pourrait entraîner une susceptibilité au développement de cette pathologie pulmonaire (8).

La DBP résulte d'un phénomène physiopathologique complexe.

- Le grand prématuré avant 32 SA est un nouveau né dont la maturation n'est pas aboutie notamment au niveau pulmonaire. Le prématuré est à un stade de développement pulmonaire dit canaliculaire jusqu'à 24SA. La fin de cette phase dite canaliculaire est marquée par la différenciation des pneumocytes de type I en

pneumocytes de type II et le début de la production de surfactant. La phase sacculaire s'étend de la 24^{ème} à la 36^{ème} SA. Elle est marquée par une diminution du tissu interstitiel. Puis commence la phase alvéolaire qui se poursuivra après la naissance. Toute agression survenant à ces différentes phases est délétère pour le poumon et empêche son développement. (Annexe 1)

- La naissance prématurée s'accompagne d'un défaut de surfactant responsable d'une diminution de la compliance du poumon et de la maladie des membranes hyalines.

- L'hyperoxie par la toxicité des radicaux libres de l'oxygène, l'hypoxémie, le volotraumatisme induit par la ventilation mécanique sont également responsables de lésions qui vont se traduire sur le plan pulmonaire par un infiltrat pulmonaire composé de neutrophiles, un œdème alvéolaire et une inflammation pulmonaire.

- La naissance dans un contexte de chorioamniotite et l'infection materno-fœtale sont à risque du fait de la cascade inflammatoire qu'elles entraînent et du déficit adrénérgique des grands prématurés empêchant la limitation du processus inflammatoire.

- Les infections à *Uréaplasma*, plus fréquentes chez le prématuré pourraient également concourir à faire le lit de la DBP.

Tous ces phénomènes s'ajoutant à l'hypothèse inflammatoire princeps entraînent ce que les auteurs appellent le « neonatal lung injury ». Celui-ci empêche l'alvéolarisation et le développement de la vascularisation pulmonaire et induit à terme le développement de la DBP. Ces phénomènes s'accompagnent d'anomalies de l'organisation fibreuse du tissu interstitiel (2,9–14).

Dysplasie broncho-pulmonaire : Prévention et traitement

La DBP étant multifactorielle, de nombreux axes de prévention peuvent limiter l'apparition de cette pathologie mais cet aspect multifactoriel rend l'objectivation du rôle propre de chaque facteur difficile.

La prévention de la prématurité serait le premier moyen pour prévenir l'apparition de la DBP.

En anténatal, l'administration de corticoïdes chez la mère permet la maturation pulmonaire et entraîne une augmentation de synthèse du surfactant en stimulant la différenciation des pneumocytes de type II. La CAN pourrait diminuer le risque de DBP par le biais d'une diminution de la maladie des membranes hyalines mais aucune étude clinique n'a mis en évidence cette relation. Des études chez l'animal montrent qu'elle permettrait également de limiter les lésions dues au stress oxydatif (10,15,16).

Le transfert in utéro et la régionalisation des soins permettant une prise en charge des prématurés dans un centre de niveau adapté à leur terme et leur poids permet une diminution de la mortalité et pourrait diminuer le risque de morbidités pulmonaire et neurologique (17,18).

En post natal, une approche multifactorielle permet de prévenir ou de traiter la DBP (12,19–22) :

- L'administration précoce de surfactant de synthèse permet de diminuer la symptomatologie de la maladie des membranes hyalines cependant les études n'ont pas pu mettre en évidence d'association avec une réduction du taux de DBP (23).

- La prise en charge respiratoire des prématurés en salle de naissance en air ambiant ou avec une FiO₂ inférieure à 30% permet de limiter la toxicité de l'oxygène et de diminuer l'incidence de la DBP (24,25).

- Les changements de pratiques ventilatoires, dont seule la ventilation non invasive précoce a montré un effet sur la DBP dans la littérature ; l'hypercapnie permissive et des limites de saturation adaptées permettent de limiter le

volotraumatisme, l'hyperoxie, l'hypoxémie, et donc l'apparition de lésions pulmonaires (24,26–28).

- L'utilisation de caféine afin de prévenir les apnées du prématuré et de faciliter leur extubation a montré une réduction significative du risque de DBP, cependant les mécanismes d'action évoqués ne sont pas univoques (28,29).

- Le développement et la maturation pulmonaire doivent être favorisés en optimisant la nutrition des grands prématurés de façon à leur permettre une croissance optimale (30,31).

- La restriction hydrosodée et le traitement par diurétiques thiazidiques peuvent être utilisés afin de diminuer l'œdème alvéolaire réactionnel bien que la méta-analyse de la Cochrane concernant la restriction hydrique ne montrait pas de diminution significative du risque de DBP (32–34).

- Le portage d'*Ureaplasma urealyticum* pourrait être un facteur de risque de développement de DBP ainsi la recherche et le traitement de ce portage par un macrolide permettrait de limiter son apparition en limitant l'inflammation. Ce traitement reste controversés dans la littérature (24,35,36).

- L'utilisation de vitamine A et le traitement du canal artériel pour permettre sa fermeture et limiter l'apparition de la DBP sont controversés (24,37).

- L'utilisation du NO inhalé à visée anti-inflammatoire n'a pas fait ses preuves dans les méta-analyses évaluant son effet dans la prévention de la dysplasie et n'est pas recommandé par la littérature (28,38,39).

- De récentes études suggèrent que la supplémentation en acides gras poly-insaturés de type Oméga-3 des grands prématurés pourrait jouer un rôle important dans le développement de la DBP. Des études chez la souris ont montrés qu'une supplémentation en Oméga-3 diminuait l'inflammation pulmonaire et augmentait l'alvéolarisation des nouveaux nés exposés à l'hyperoxie. Une récente étude Australienne a montrée une diminution significative du risque de DBP chez les prématurés de moins de 1250 g supplémentés par Oméga-3. Ces résultats restent controversés dans la littérature et d'autres études sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse (40,41).

- L'inflammation étant l'un des phénomènes important dans l'apparition de la DBP, depuis 1990 de nombreuses équipes de néonatalogie utilisent les corticoïdes en post natal (CPN) par voie systémique, pour la prévenir ou la traiter. S'ajoutant à cet effet anti-inflammatoire, les corticoïdes permettent l'augmentation de la

production de surfactant, la diminution de l'œdème pulmonaire, stabilisent la fragilité des capillaires pulmonaires et diminuent la fibrose pulmonaire (10,24,28,42).

Corticothérapie postnatale : Intérêt et effets indésirables

S'appuyant sur l'hypothèse inflammatoire conduisant à la DBP, la CPN par voie systémique est utilisée dans les services de néonatalogie, pour en prévenir son apparition ou la traiter. Ces pratiques s'appuient sur les données de la littérature concernant l'utilisation de CPN chez les grands prématurés en ventilation mécanique pour permettre l'extubation ou éviter son échec. Deux études d'évaluation des pratiques concernant la CPN réalisées en Europe en 2005 et en France en 2006, montraient respectivement une utilisation de la CPN par voie systémique chez les prématurés pour traiter la DBP dans 67% et 57% des centres avec une grande hétérogénéité des pratiques (43,44).

De nombreux effets indésirables sont liés à l'utilisation des corticoïdes. A court terme ils sont responsables d'hyperglycémies, d'hypertension artérielle, de perforations intestinales (45–51). A long terme, la CPN est associée à des anomalies du développement neurologique conduisant à un excès de risque de paralysie cérébrale (PC), d'autant plus élevé que la CPN est administrée précocement (52,53).

Les méta analyses de la Cochrane publiées en 2000 ont examiné les conséquences de la CPN en fonction de l'âge de début de la corticothérapie (>96h, 7-4 jours et plus de 3 semaines de vie). Il était observé une diminution significative de l'oxygène-dépendance à S36 dans les 3 méta-analyses, en revanche, il n'était pas observé de diminution de la mortalité. Il était mis en évidence une augmentation significative du risque de PC (RR 2,32 ; IC95% 1,48-3,64) dans le groupe ayant reçu une corticothérapie avant 96h de vie (45–47). Les méta-analyses plus récentes de la Cochrane parues en 2009 ont étudié l'effet de la CPN avant et après 7 jours de vie, il était retrouvé une diminution significative de l'incidence de la DBP à S36 dans les 2 groupes mais une augmentation significative du risque de PC dans le groupe traité avant 7 jours de vie (RR 1,45 ; IC95% 1,06-1,98) (48,49).

La revue systématisée de Doyle et al. en 2010 a montré que la prescription de CPN avant 7 jours de vie était associée à une diminution significative de la DBP à S36 (RR 0,70 ; IC95% 0,61-0,81) et du risque combiné mortalité et DBP à S36 (RR 0,87 ; IC95% 0,80-0,94). Il était mis en évidence une augmentation significative du risque de PC (RR 1,75 ; IC95% 1,20-2,55). Concernant la prescription de CPN après 7 jours de vie, il était rapporté une diminution significative de la DBP à S36 (RR 0,72

; IC95% 0,61-0,85) ainsi qu'une diminution du risque combiné de mortalité et de DBP à S36 (RR 0,72 ; IC95% 0,63-0,82). Il n'était pas mis en évidence d'augmentation du risque de PC (RR 1,22 ; IC95% 0,84-1,77) (50,51).

L'étude de Doyle et al. parue en 2005 étudiait l'impact de la CPN sur la mortalité et le risque de PC après ajustement sur le risque de DBP. Les auteurs ont montré un excès de risque du facteur composite mortalité et PC chez les prématurés à faible risque de DBP (<35%) traités par corticoïdes (54).

Corticothérapie postnatale : Règles de bonnes pratiques

Partant de ce constat de nombreuses sociétés de Néonatalogie ont émis des règles de bonnes pratiques concernant l'utilisation de la CPN pour prévenir ou traiter la DBP. Ainsi l'American Academy of Pediatrics (AAP) ainsi que la Société de Pédiatrie du Canada en 2002 et en 2010 et plus récemment les recommandations Européennes publiées en 2013 préconisent l'utilisation des corticoïdes par voie systémique

- après 7 jours de vie
- chez des prématurés intubés sous ventilation mécanique
- pour permettre l'extubation et/ou prévenir son échec.(28,55,56)

L'Afssaps préconise l'utilisation de CPN après 3 semaines de vie (57).

La durée totale de traitement doit être la plus courte possible. selon la majorité des essais randomisés issus des méta-analyses les durées de traitement évaluées étaient de 3 à 10 jours (46,47,48,49).

La dose utilisée doit être la plus faible possible (0,125-0,200mg/kg/jour) (28,55,56)

Le type de corticoïde le plus souvent utilisé dans les ces essais et préconisé par les sociétés savantes est la Dexaméthasone par voie systémique. Les équipes utilisent actuellement la Betaméthasone qui pourrait avoir de moindres effets secondaires à court terme (58,59).

De récentes études s'intéressent à l'administration d'hydrocortisone ou de corticoïdes inhalés en post natal pour prévenir et traiter la DBP.

L'hydrocortisone ne contenant pas de sulfites et les doses utilisées étant moindre que celle de la Dexaméthasone, cette molécule pourrait avoir une toxicité cérébrale moins importante (60). Cependant, l'AAP ne recommande pas l'utilisation de faible dose d'hydrocortisone dans la première semaine de vie devant un excès de risque de perforation gastro-intestinale et malgré une diminution du risque de DBP retrouvés dans les différents essais randomisés. Elle ne recommande pas non plus l'utilisation de cette molécule après la première semaine de vie devant l'absence de diminution significative du risque de DBP (56,61).

Par ailleurs, la méta-analyse de la Cochrane regroupant 11 essais randomisés ne montrait pas de diminution significative de l'incidence de la DBP chez les patients recevant une corticothérapie inhalée avant 2 semaines de vie et les règles de bonnes pratiques ne recommandent pas son utilisation (62,63).

Objectif de l'étude

Une étude de cohorte sur les grands prématurés a été menée en France en 2011 dans 24 régions, EPIPAGE 2 (Etude EPIdémiologiques des Petits Ages GEstationnels).

L'objectif principal de notre travail était :

- de faire un état des lieux des pratiques concernant la prescription de la CPN pour prévenir ou traiter la DBP chez le grand prématuré dans les centres de néonatalogie
- de rechercher les déterminants de cette prescription.

L'objectif secondaire était :

- de décrire les pratiques en terme d'indication appropriée et inappropriée de la prescription de CPN.

A partir des données issues de l'étude de cohorte EPIPAGE 2 nous avons comparé les caractéristiques périnatales des grands prématurés ayant reçu une CPN par rapports à ceux n'en ayant pas reçu. Nous avons décrit les modalités pratiques concernant l'utilisation de la CPN chez ces grands prématurés et recherché les déterminants de cette prescription. Enfin, nous avons étudié le caractère approprié ou non de la prescription en termes de caractéristiques périnatales et de modalités de prescription.

MATERIELS ET METHODES

Schéma de l'étude

Cette étude, multicentrique, prospective, de cohorte se base sur le recueil de données d'EPIPAGE 2, étude de cohorte de grands prématurés de moins de 32SA menée dans 24 régions de France. Elle a été mise en place et coordonnée par l'unité INSERM U1153 (Paris). Les patients ont été inclus en maternité ou en néonatalogie, de Mai 2011 à Décembre 2011, après non opposition des parents dans les différents centres de néonatalogie. Le recueil des données a été fait prospectivement, de manière informatisée, par chaque centre inclus dans EPIPAGE 2. L'exhaustivité des inclusions a été vérifiée dans toutes les maternités.

Les critères d'inclusions pour notre travail sont :

- les prématurés d'âge inférieur à 32SA.
- et sortis vivants.

Les grands prématurés étaient considérés comme ayant reçu une CPN en cas de prescription de Dexaméthasone ou de Betaméthasone pour prévenir ou traiter la DBP. L'utilisation d'hydrocortisone ou de corticothérapie par voie inhalée pour prévenir ou traiter la DBP n'étant pas recommandée dans la littérature, les prématurés ayant reçu ces molécules étaient considérés comme n'ayant pas reçu de CPN.

Les prématurés ayant reçu des corticoïdes à visée systémique devant une hypotension artérielle réfractaire aux traitements inotropes n'ont pas été inclus dans notre groupe CPN à visée de prévention ou de traitement de la DBP.

Stratégie d'analyse

Notre analyse s'est faite en 5 étapes :

1) Nous avons décrit les caractéristiques périnatales de la population ayant reçu une CPN et celles de la population n'en ayant pas reçu.

L'utilisation de la CPN par voie systémique en 2011 était décrite par rapport à l'âge gestationnel de naissance, le sexe, l'utilisation d'une cure complète de CAN, le retard de croissance intra-utérin (RCIU), l'existence d'une rupture prématuré des membranes (RPM) ou d'une chorioamnionite, l'instillation de surfactant, la présence d'une infection materno-fœtale (IMF), un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie, le niveau de naissance de l'enfant, le niveau de centre au moment de l'instauration de la CPN et la naissance outborn (naissance dans un établissement ou à domicile nécessitant un transfert post natale dans un centre de niveau adapté à l'âge gestationnel et au poids de naissance).

2) Nous avons décrit les modalités pratiques de la prescription de CPN. Pour cela, nous avons étudié l'âge réel et l'âge gestationnel au moment de la prescription, le type de ventilation, les besoins en oxygène (FiO₂) à l'instauration de la CPN, la durée du traitement, la dose totale et le type de corticoïdes utilisés lors de la 1ère cure de CPN.

La CPN bien conduite était définie par : une durée inférieure ou égale à 10 jours et une CPN à la dose la plus faible possible, inférieure ou égale à 0,200mg/kg/j. Le cut-off de durée totale de traitement a été défini en fonction des durées de traitement retrouvées dans les essais randomisés des méta-analyses de la Cochrane et la revue systématisée de Doyle et al. (les durées les plus utilisées étant entre 3 et 10 jours) (46,48,51).

Nous avons choisi un pourcentage de FiO₂ au dessus de laquelle il nous paraissait raisonnable d'envisager un traitement par corticoïdes. Nous avons mis ce seuil à 40%, la DBP sévère étant définie par une oxygéno-dépendance à S36 avec une FiO₂ supérieure ou égale à 30%.

3) Nous avons recherché les déterminants de la prescription de CPN.

4) Nous avons comparé l'utilisation de la CPN par voie systémique par rapport aux règles de bonnes pratiques. Les critères définissant l'indication appropriée de la prescription de CPN étaient une utilisation:

- après 7 jours de vie
- chez un prématuré intubé en ventilation mécanique.

Ce choix s'appuie sur les règles de bonnes pratiques de l'AAP et de la société Canadienne de Pédiatrie ainsi que sur les méta-analyses de la Cochrane, les revues systématisées de Doyle et al. et sur les recommandations Européennes de 2013 sur la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire du prématuré (28,55,56).

5) Nous avons décrit les caractéristiques périnatales et les modalités pratiques en fonction de l'indication appropriée et inappropriée de la prescription de CPN.

Nous ne disposons pas de données aussi complètes sur les cures suivantes de CPN. Nous n'avons donc décrit les modalités d'utilisation de la CPN que pour la première cure.

Afin de compléter l'analyse de la prescription de la CPN chez les grands prématurés nous avons succinctement décrit la prescription d'hydrocortisone et de corticoïdes inhalés afin d'évaluer ces nouvelles pratiques.

Définitions des variables

L'âge gestationnel était mesuré échographiquement. Pour l'analyse nous avons défini 3 groupes : AG entre 24 et 26SA, entre 27 et 28SA et les plus de 28SA. Ces groupes ont été choisis en se basant sur les périodes de recueil qui étaient de durée variables dans EPIPAGE 2 afin d'homogénéiser les groupes dans la durée d'inclusion.

La CAN était considérée comme faite si la mère avait reçu au moins une cure complète de corticoïdes avant la naissance soit 2 doses de Betaméthasone à 24 heures d'intervalle.

La variable retard de croissance intra-utérin (RCIU) a été générée dans EPIPAGE 2 en considérant comme RCIU les prématurés ayant un Fetal Growth Rate (FGR) inférieur à 0,75. Le FGR était calculé en faisant le rapport du poids de naissance de l'enfant sur le poids moyen attendu pour son âge gestationnel en excluant les césariennes et en stratifiant sur le sexe.

La variable chorioamniotite était définie par une CRP maternelle supérieure à 30mg/l ou un examen histologique du placenta positif.

La variable infection materno-foetale était définie par un examen bactériologique du liquide gastrique positif, une CRP ascensionnée, associés ou non à des signes cliniques.

Le score d'Apgar à 5 minutes de vie était considéré comme prédictif d'un mauvais pronostic s'il était inférieur à 7.

Statistiques

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata 12.0. Les tests utilisés étaient le test du Chi 2 pour les variables qualitatives et le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives (comparaison de médianes). La recherche des déterminants de prescription de CPN s'est faite par régression logistique. Nous avons utilisé une procédure de pas à pas descendant afin de sélectionner les variables pertinentes après ajustement. L'ajustement sur les facteurs de confusion s'est fait sur les variables ayant un seuil de significativité $p < 0,2$ en univarié.

RESULTATS

Caractéristiques de la population

De Mai à Décembre 2011, 3670 grands prématurés nés vivants entre 24 et 31SA étaient inclus dans EPIPAGE 2, 396 décédaient en salle de naissance ou en néonatalogie, 3274 grands prématurés sortis vivants étaient inclus dans notre étude.

Deux cent quatorze prématurés recevaient une CPN de type Dexaméthasone ou Betaméthasone et étaient inclus dans l'analyse principale.

Soixante treize prématurés recevaient une corticothérapie inhalée et 140 étaient traités par de l'hydrocortisone pour prévenir ou traiter la DBP (46 dans le groupe CPN+ et 89 dans le groupe CPN-) (Figure 1).

Les caractéristiques périnatales de la population sont décrites dans le Tableau 1.

On comparant les caractéristiques périnatales de la population étudiée versus celles du groupe données manquantes, il était observé un taux significativement plus important de RCIU dans le groupe données manquantes (OR (IC95%) 1,9 (1,2-3,3), $p=0,007$). Les deux groupes étaient statistiquement différents pour les variables CAN et outborn.

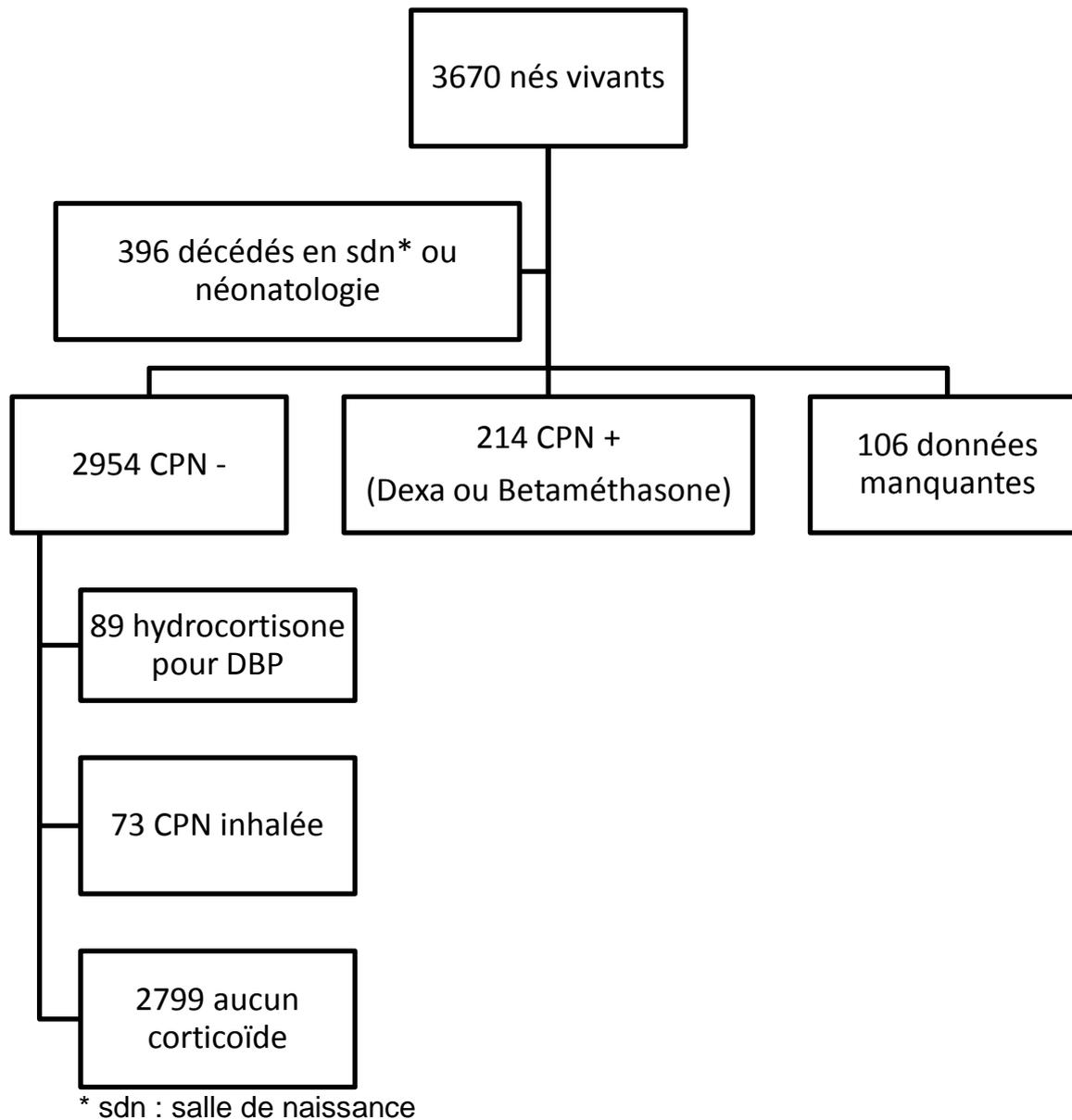


Figure 1 : Diagramme de flux des prématurés nés vivants entre 24 et 32 SA (EPIPAGE 2)

Tableau 1 : Caractéristiques périnatales des prématurés de moins de 32SA sortis vivants (EPIPAGE2)

Caractéristiques	N=3274
AG moy (ET)	28,8 (1,9)
AG<27SA n(%)	552 (16,9)
AG 27-28SA n(%)	740 (22,6)
AG>28SA n(%)	1982 (60,5)
Sexe M n(%)	1712 (52,3)
RCIU n(%)	334 (10,2)
CAN n(%)	2151 (67,8)
RPM n(%)	1189 (36,6)
Chorioamniotite n(%)	626 (23,1)
Surfactant n(%)	2069 (63,8)
IMF n(%)	374 (14,9)
Apgar à 5min<7 n(%)	518 (16,7)
Outborn n(%)	435 (13,3)

Sexe M : sexe masculin

Etude des caractéristiques périnatales de la population ayant reçu une corticothérapie postnatale versus celle n'en ayant pas reçu

Le tableau 2 représente les caractéristiques périnatales des enfants inclus en fonction de la prescription de CPN. Parmi les patients inclus, 214 grands prématurés soit 6,5% recevaient une CPN pour prévenir ou traiter la DBP.

En comparant cette population à la population des grands prématurés n'ayant pas reçu de CPN, on constatait un âge gestationnel de naissance moyen significativement plus faible dans la population ayant reçu le traitement par corticoïdes (26,3 SA (1,6) versus 28,9 SA (1,9), $p < 0,001$). On constatait un taux statistiquement plus important de prématurés nés avant 27SA dans le groupe ayant reçu une CPN. La répartition par âge gestationnel des prématurés ayant reçu une CPN est représentée sur la figure 2. La figure 3 représente les taux de CPN par AG.

Parmi les prématurés de moins de 27 SA inclus dans l'étude, 24,4% recevaient une CPN.

Le taux de prématurés porteurs d'un RCIU était significativement plus important dans le groupe ayant reçu une CPN (OR (IC95%) : 1,8 (1,2-2,6), $p < 0,003$).

L'utilisation du surfactant ainsi que le taux de chorioamniotite étaient significativement plus importants dans le groupe CPN+, respectivement OR (IC95%) : 18,4 (8,8-38,6), $p < 0,001$ et OR (IC95%) : 1,5 (1,1-2,1), $p = 0,03$.

La proportion de grands prématurés ayant un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie était significativement plus importante dans le groupe corticoïdes (OR (IC95%) : 2,5 (1,8-3,5), $p < 0,001$).

On ne notait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le sexe, l'utilisation de CAN, le nombre de rupture prématuré des membranes, le taux d'infection materno-fœtale et la naissance outborn.

Il existait une différence significative de prescription de CPN entre les différentes régions. Les régions F et J avaient le taux le plus élevé, respectivement 14,2% et 13,5% (Figure 4). Dans 3 régions, H, P et W, la CPN était prescrite uniquement chez des enfants nés entre 27 et 28 SA (Figure 5).

Tableau 2 : Caractéristiques périnatales de la population CPN+/CPN-

	CPN + N=214	CPN - N=2954
AG (SA) moy (ET)	26,3 (1,6)	28,9 (1,9) †
>28SA n(%)	23/214 (10,8)	1898/2954 (64,2) †
27-28SA n(%)	60/214 (28,0)	651/2954 (22,0)
<27SA n(%)	131/214 (61,2)	405/2954 (13,7)
Sexe M n(%)	117/214 (54,7)	1546/2954 (52,3)
CAN n(%)	141/205 (68,8)	1953/2869 (68,1)
RCIU n(%)	34 /214(15,9)	281/2953 (9,5) †
RPM n(%)	76/213 (35,7)	1070/2934 (36,5)
Chorioamniotite n(%)	49/161 (30,4)	560/2454 (22,8) †
Surfactant n(%)	204/211 (96,7)	1795/2928 (61,3) †
IMF n(%)	29/171 (16,9)	330/2272 (14,5)
Apgar 5min<7 n(%)	60/189 (31,8)	441/2818 (15,7) †
Outborn n(%)	25/214 (11,7)	387/2953 (13,1)

Sexe M : sexe masculin
†p<0,05

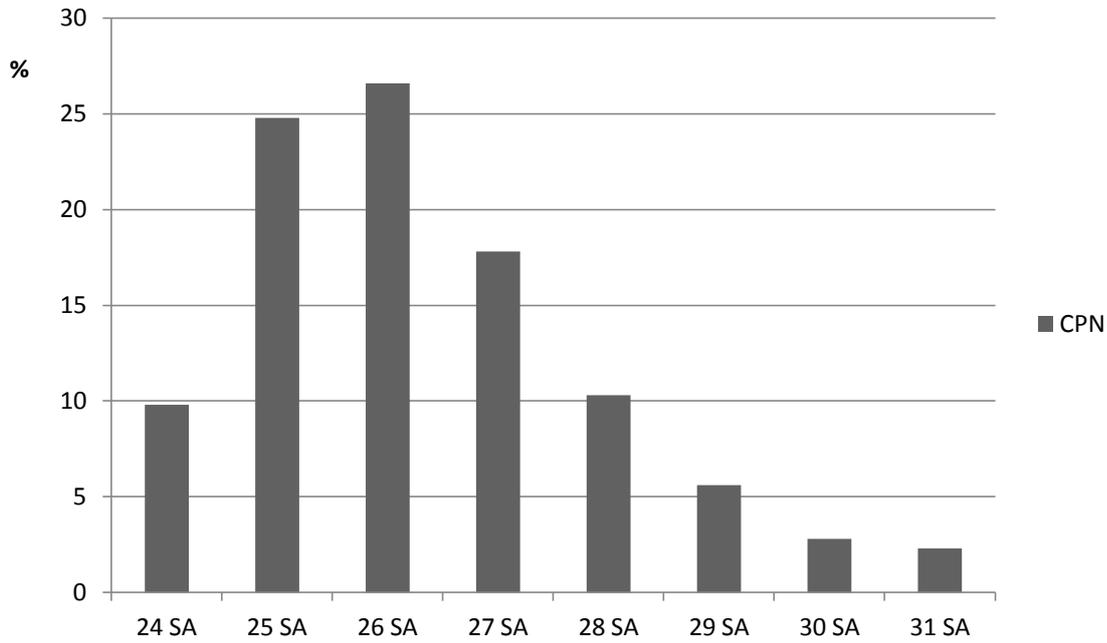


Figure 2 : Répartition de la CPN par âge gestationnel

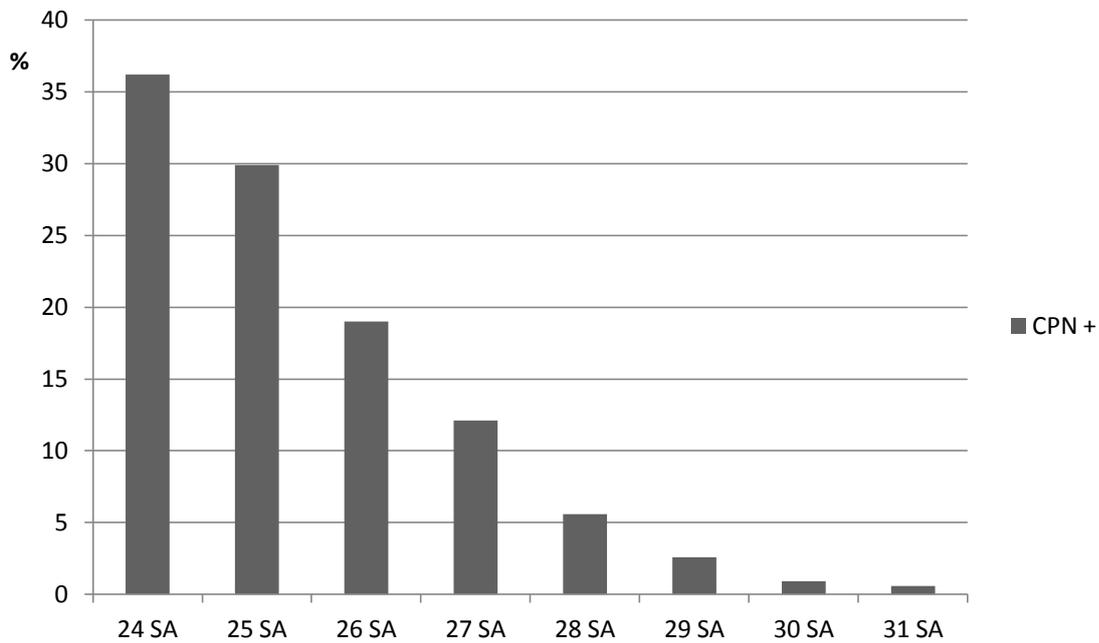


Figure 3 : Taux de CPN en fonction de l'âge gestationnel

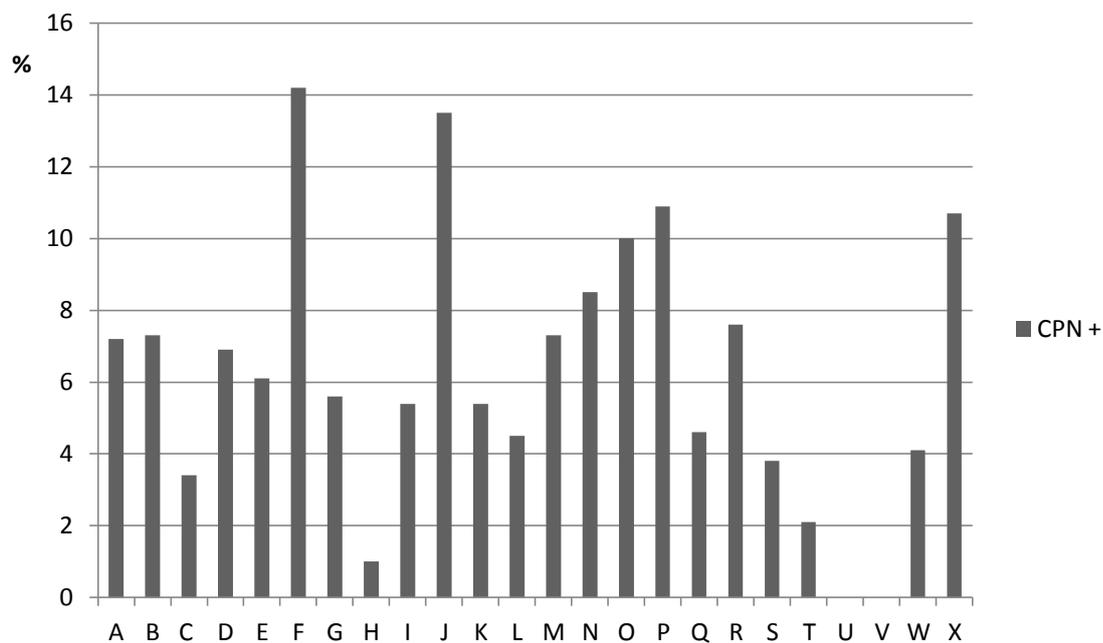


Figure 4 : Taux de CPN par région

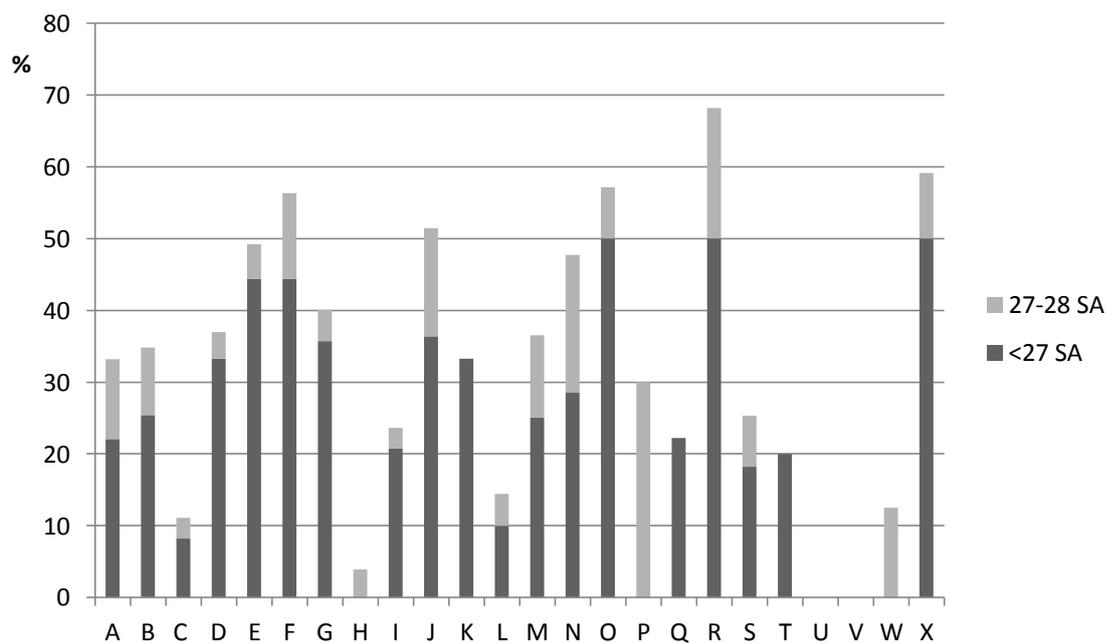


Figure 5 : Taux de CPN par région et par classe d'âge gestationnel

Description des modalités de prescription de la corticothérapie

postnatale

Tout âge gestationnel confondu l'âge médian de début de la CPN était de 27,0 jours (Q1-Q3 : 20,0-34,0) et l'âge gestationnel médian à l'instauration du traitement de 30,1 SA (Q1-Q3 : 29,0-31,9).

Conformément à ce qui est préconisé dans la littérature, dans 91,4% des cas la durée totale était inférieure ou égale à 10 jours. En revanche, la dose de CPN était inférieure ou égale à 0,200mg/kg/j dans seulement 43,1% des cas. La molécule utilisée dans 91,4% des cas était la Betaméthasone.

La FiO₂ était supérieure ou égale à 40% chez 55,3% des prématurés traités par CPN.

Cent soixante dix patients soit 80,9% étaient sous ventilation mécanique lors de la mise en route du traitement et 33 patients soit 15,7% étaient en ventilation non invasive de type CPAP. La FiO₂ était supérieure ou égale à 40% chez 27,7% des prématurés en ventilation non invasive. 3,3% des prématurés recevaient une oxygénothérapie par lunettes sous nasale lors de l'instauration du traitement (Tableau 3).

La prescription de CPN était faite dans 98,5% des cas en centre de niveau 3. Seulement 3 patients recevaient une CPN dans un centre de niveau 2 B.

Dans le groupe des 131 prématurés nés entre 24 et 26 SA et ayant reçu une CPN, l'âge médian de début de la CPN était de 29,0 jours (Q1-Q3 : 21,0-36,0 jours). L'âge gestationnel médian lors de l'instauration du traitement était de 29,4 SA (Q1-Q3 : 28,3-30,3 SA).

La durée d'utilisation des corticoïdes était conforme aux règles de bonnes pratiques (inférieure ou égale à 10 jours) dans 92,9% des cas (118 patients). La dose était adaptée (inférieure ou égale à 0,200mg/kg/j) chez 45,3% des patients (53 patients).

Soixante neuf enfants (56,6%) avaient une FiO₂ supérieure à 40% à l'instauration du traitement. 106 patients (82,2%) étaient sous ventilation mécanique et parmi eux 64 (62,8%) avaient des besoins en oxygène supérieurs ou égaux à

40%. 21 enfants étaient en ventilation non invasive de type CPAP (16,3%) et 25,0% avait une FiO₂ supérieure ou égale à 40% (Tableau 4).

Dans le sous-groupe 27-28 SA des grands prématurés ayant reçu une CPN (60 patients), l'âge médian de début du traitement était de 23,5 jours (Q1-Q3 : 16,0-30,0 jours). L'âge gestationnel médian lors de la prescription de CPN était de 30,8 SA (Q1-Q3 : 29,6-31,9 SA).

La durée du traitement était inférieure ou égale à 10 jours dans 88,1% des cas. 22 patients soit 38,6% recevaient une dose de corticoïdes conforme à celle préconisée dans la littérature.

Trente et un patients (54,4%) avaient une FiO₂ supérieure ou égale à 40%. La majorité des patients étaient en ventilation mécanique (50 enfants soit 83,3%) et avaient une FiO₂ supérieure ou égale à 40% (29 enfants soit 60,4%). 8 prématurés (13,3%) étaient en ventilation non invasive avec des besoins en oxygène supérieurs ou égaux à 40% dans 25,0% des cas (Tableau 4).

Dans le groupe des plus de 28 SA, 23 prématurés recevaient un traitement par corticoïdes, l'âge médian de début de la CPN était de 29,0 jours (Q1-Q3 : 17,0-36,0 jours) et l'âge gestationnel médian de 33,8 SA (Q1-Q3 : 31,9-35,3).

La durée de traitement et la dose de la CPN étaient conformes aux règles de bonnes pratiques dans respectivement, 90,9% et 42,9% des cas.

Dix prématurés soit 50% d'entre eux avaient une FiO₂ supérieure ou égale à 40% à l'instauration du traitement. 14 patients (66,7%) étaient en ventilation mécanique et 61,5% d'entre eux avaient des besoins en oxygène supérieurs ou égaux à 40%. 19,1% étaient sous ventilation non invasive et 50% avaient une FiO₂ supérieure ou égale à 40% (Tableau 4).

Tableau 3 : Modalités pratiques de la prescription de CPN tout âge gestationnel confondu

	Total N=214
Age début CPN (j) méd (IQR)	27,0 (20,0-34,0)
AG début CPN (SA) n(%)	30,1 (29,0-31,9)
Dose (mg/kg/j) méd (IQR)	0,3 (0,1-0,5)
Dose \leq 0,200mg/kg/j n(%)	84/195 (43,1)
Durée totale (j) méd (IQR)	5 (2-8)
Durée \leq 10jours n(%)	190/208 (91,4)
Type CPN	
Betaméthasone n(%)	169/185 (91,4)
Dexaméthasone n(%)	14/185 (7,6)
Les deux n(%)	2/185 (1,0)
FiO ₂ % méd (IQR)	40,0 (30,0-50,0)
FiO ₂ \geq 40% n(%)	110/199 (55,3)
VMécanique n(%)	170/210 (80,9)
FiO ₂ \geq 40% n(%)	101/163 (62,0)
CPAP	33/210 (15,7)
FiO ₂ \geq 40% n(%)	9 /33(27,7)
Lunettes n(%)	7/210 (3,3)

Tableau 4 : Modalités pratiques de la prescription de CPN par groupe d'âge gestationnel

	24-26SA N=131	27-28SA N=60	>28SA N=23
Age début CPN (j) méd (IQR)	29,0 (21,0-36,0)	23,5 (16,0-30,0)	29,0 (17,0-36,0)
AG début CPN (SA) méd (IQR)	29,4 (28,3-30,3)	30,8 (29,6-31,9)	33,8 (31,9-35,3)
Dose (mg/kg/j) méd (IQR)	0,3 (0,1-0,5)	0,3 (0,2-0,5)	0,3 (0,1-0,5)
Dose≤0,200mg/kg/j n(%)	53/117 (45,3)	22/57 (38,6)	9/21 (42,9)
Durée totale (j) méd (IQR)	4 (2-8)	6 (2-9)	3,5 (2-9)
Durée≤10jours n(%)	118/127 (92,9)	52/59 (88,1)	20/22 (90,9)
Type CPN			
Betaméthasone n(%)	104/115 (90,4)	46/49 (93,9)	19/21 (90,5)
Dexaméthasone n(%)	9/115 (7,8)	3/49 (6,1)	2/21 (9,5)
Les deux n(%)	2/115 (1,7)	0	0
FiO ₂ % méd (IQR)	40,0 (30,0-50,0)	40,0 (30,0-50,0)	39,0 (30,0-50,0)
FiO ₂ ≥40% n(%)	69/122 (56,6)	31/57 (54,4)	10/20 (50,0)
VMécanique n(%)	106/129 (82,2)	50/60 (83,3)	14/21 (66,7)
FiO ₂ ≥40% n(%)	64/102 (62,8)	29/48 (60,4)	8/13 (61,5)
CPAP n(%)	21/129 (16,3)	8/60 (13,3)	4/60 (19,1)
FiO ₂ ≥40% n(%)	5/20 (25,0)	2/8 (25,0)	2/4 (50,0)
Lunettes n(%)	2/129 (1,6)	2/60 (3,3)	3/21 (14,3)

Etude des déterminants de la prescription de la corticothérapie postnatale

Après ajustement sur les facteurs de confusion les déterminants de prescription de CPN étaient l'âge gestationnel, le RCIU et l'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie (Tableau 5).

Tableau 5 : Facteurs déterminants de la prescription de CPN après ajustement

	ORa (IC95%)
>28SA	1
27-28SA	8,3 (4,6-14,9)
<27SA	29,8 (16,8-52,8)
RCIU	3,8 (2,3-6,2)
Apgar 5min<7	2,0 (1,3-2,9)

ORa : Odds ratio ajustés

Etude du caractère appropriée de l'indication de corticothérapie postnatale

Parmi les 214 grands prématurés nés entre 24 et 31 SA recevant une CPN, les données n'étaient disponibles que pour 211 enfants en terme d'indication appropriée et inappropriée. Quarante sept enfants (22,3%) avaient une prescription inappropriée débutée avant 8 jours de vie ou chez un prématuré en ventilation non invasive ou sous oxygénothérapie sous nasale.

Concernant les caractéristiques périnatales, l'étude ne mettait pas en évidence de différence statistiquement significative concernant l'âge gestationnel de naissance entre le groupe CPN appropriée et inappropriée (AG moyen (ET) à 26,3 SA (1,6) dans le groupe CPN appropriée versus 26,6 SA (1,8) dans le groupe inappropriée). Il n'était pas mis en évidence de différence significative pour les sous groupes d'âge gestationnel entre les groupes CPN appropriée et inappropriée. La différence entre les deux groupes n'était également pas significative pour les variables sexe, CAN, RCIU, RPM, chorioamniotite, infection materno-foetale, Apgar <7 à 5 minutes de vie et naissance outborn (Tableau 6).

Il n'était pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes prescription appropriée et inappropriée concernant l'âge à l'instauration du traitement (respectivement médiane (Q1-Q3), 27,5 jours (20,0-34,0) versus 27,0 jours (18,0-43,0).

Notre étude ne montrait pas de différence significative entre les deux groupes concernant la prescription d'une dose de corticoïdes en accord avec celle préconisée dans la littérature ($\leq 0,200$ mg/kg/j). Plus de la moitié des patients recevait une dose supérieure à celle recommandée quelque soit le groupe.

La durée de traitement était inférieure ou égale à 10 jours dans 92,6% des cas dans le groupe CPN appropriée et dans 87,2% des cas dans le groupe CPN inappropriée. Cette différence n'était pas significative.

Les besoins en oxygènes étaient supérieurs ou égaux à 40% chez 21,9% des prématurés ayant une prescription inappropriée. Parmi ceux ayant une prescription appropriée, la FiO₂ était supérieure ou égale à 40% dans 63,9% des cas. Cette

différence était statistiquement significative (OR (IC95%) : 6,3 (2,8-13,9), $p < 0,001$) (Tableau 6).

Le taux d'indication inappropriée était significativement différent entre les régions. Les régions K et L avaient un taux d'indication inappropriée de CPN plus important que le taux d'indication appropriée. Dans les régions C et R, le taux de prescription inappropriée était identique à celui de la prescription appropriée (Figure 6).

Tableau 6 : Caractéristiques périnatales et modalités de prescription de la CPN appropriée versus inappropriée

	Appropriée (>J7 et VM) N=164	Inappropriée (≤J7 ou CPAP/Lun) N=47
Caractéristiques		
AG (SA) moy (ET)	26,3 (1,6)	26,6 (1,8)
<27SA n(%)	102/164 (62,2)	27/47 (57,5)
27-28SA n(%)	48/164 (29,3)	12/47 (25,5)
>28SA n(%)	14/164 (8,5)	8/47 (17,0)
Sexe M n(%)	88/164 (53,7)	27/47 (57,5)
CAN n(%)	111/157 (70,7)	28/45 (62,2)
RCIU n(%)	29/164 (17,7)	5/47 (10,6)
RPM n(%)	58/163 (35,6)	17/47 (36,2)
Chorioamniotite n(%)	39/121 (32,2)	10/37 (27,0)
Surfactant n(%)	159/162 (98,2)	42/46 (91,3) [†]
IMF n(%)	23/134 (17,2)	5/34 (14,7)
Apgar 5min<7 n(%)	44/146 (30,1)	15/42 (35,7)
Outborn n(%)	18/164 (10,9)	6/47 (12,8)
Modalités de prescription		
Age début CPN (j) méd (IQR)	27,5 (20,0-34,0)	27,0 (18,0-43,0)
Dose≤0,200 mg/kg/j n(%)	70/157 (44,6)	14/38 (36,8)
Durée≤10jours n(%)	149/161 (92,6)	41/47 (87,2)
Type CPN		
Betaméthasone n(%)	135/146 (92,5)	34/39 (87,2)
Dexaméthasone n(%)	9/146 (6,2)	5/39 (12,8)
Les deux n(%)	2/146 (1,4)	0
FiO2% méd (IQR)	40,0 (30,0-50,0)	30,0 (25,5-37,0) [†]
FiO2≥40% n(%)	101/158 (63,9)	9/41 (21,9) [†]

Sexe M : sexe masculin

†p<0,05

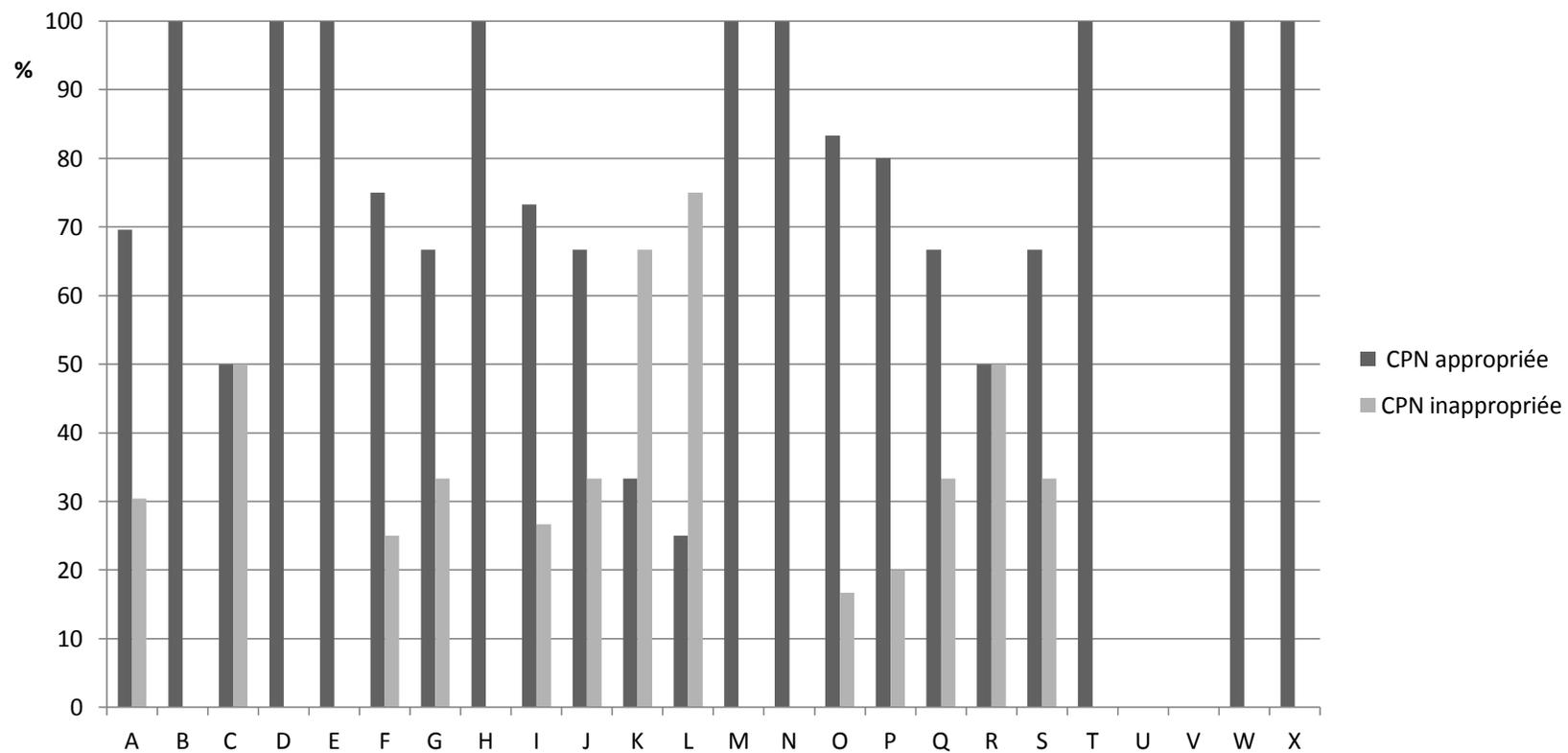


Figure 6 : Taux d'indication de CPN appropriée et inappropriée par région

Prescription d'hydrocortisone

Cent trente trois (4,1%) grands prématurés recevaient une CPN de type hydrocortisone pour prévenir ou traiter la DBP. L'âge gestationnel moyen de naissance de ces prématurés était de 26,5 SA. Parmi eux 82 (58,6%) avaient un âge gestationnel de naissance inférieur à 27SA, 34 (24,3%) avaient un âge gestationnel entre 27 et 28SA et 24 (17,1%) étaient nés à plus de 28SA.

Prescription de corticothérapie inhalée

Soixante treize (2,2%) grands prématurés recevaient une CPN inhalée. L'âge gestationnel moyen de ces prématurés était de 26,8 SA (ET : 1,8). Dans cette population 38 prématurés (52,1%) avaient un âge gestationnel inférieur à 27SA, 19 (26,0%) entre 27 et 28SA et 16 (21,9%) avaient un âge gestationnel supérieur à 28SA.

DISCUSSION

Principaux résultats

En 2011 dans l'étude EPIPAGE 2, 214 grands prématurés recevaient une CPN par Dexaméthasone ou Betaméthasone pour prévenir ou traiter la DBP, soit 6,5% des grands prématurés sortis vivants.

Concernant les caractéristiques périnatales, 61,2% des grands prématurés ayant reçu une CPN étaient nés avant 27 SA.

Concernant les modalités de prescription de la CPN, cette dernière était effectuée dans 98,5% des cas dans les centres de niveau 3. La molécule la plus utilisée était la Betaméthasone. La CPN était utilisée dans 15,7% des cas chez des patients en CPAP. La durée était supérieure à 10 jours dans 8,6% des cas. En revanche la dose utilisée était supérieure à 0,200mg/kg/j dans 66,9% des cas. Nous constatons une FiO₂ inférieure à 40% chez 44,7% des grands prématurés ayant reçu une CPN.

En analyse multivariée, les facteurs déterminants de la prescription de CPN étaient l'âge gestationnel inférieur à 28 SA, le RCIU et l'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie. La prescription de CPN était d'autant plus importante que l'âge gestationnel diminuait.

Concernant le caractère approprié et inapproprié de l'indication de la CPN, notre étude montrait que pour 22,3% des prématurés ayant reçu une CPN, l'indication était inappropriée (prescription avant 8 jours de vie ou chez des prématurés en ventilation non invasive ou sous oxygénothérapie sous nasale). En analyse univariée, nous observons un taux significativement plus important de prématurés ayant une FiO₂ inférieure à 40% au moment de l'instauration du traitement dans le groupe inapproprié. Quelque soit le groupe de prescription, on constatait que la dose de corticoïdes était supérieure à celle recommandée dans la littérature dans plus de la moitié des cas.

Validité interne

Les forces de cette étude de cohorte sont qu'elle a été conduite de manière prospective, en population avec un contrôle d'exhaustivité. Les variables avaient des définitions fiables s'appuyant sur les données de la littérature.

Les limites de l'étude des données EPIPAGE 2 sont les données manquantes. Nous avons mis en évidence un taux de prématurés porteurs de RCIU significativement plus important dans le groupe des données manquantes comparé à celui de la population étudiée. Cela a pu nous faire sous-estimer la proportion de RCIU dans la population ayant reçu une CPN.

L'un des principaux effets délétères faisant remettre en question l'utilisation de la CPN dans la DBP est le risque de PC, nous avons donc choisi d'inclure les prématurés sortis vivants dans cette étude car c'est dans cette population que la CPN doit se faire de manière appropriée afin d'en limiter les conséquences neurologiques.

Pour définir l'indication appropriée ou non de la prescription de CPN nous nous sommes basés sur règles de bonnes pratiques publiées dans la littérature. En effet, les règles de bonnes pratiques éditées par l'AAP, la société Canadienne de pédiatrie et plus récemment les recommandations Européennes de 2013 préconisent une utilisation des corticoïdes en postnatale après 7 jours de vie chez des prématurés intubés pour permettre l'extubation ou éviter son échec et ainsi prévenir ou traiter la DBP. L'Afssaps préconise une utilisation après 3 semaines de vie (28,55–57). Nous nous sommes volontairement affranchies des règles de bonne pratique de l'Afssaps se basant sur les méta-analyses de la Cochrane de 2000 alors que les autres sociétés se basent sur les méta-analyses de la Cochrane et la revue systématisée de Doyle et al. parues en 2000, 2009 et 2010 (46–48,51).

Bien que les recommandations Européennes parues en 2013 soient plus récentes que les règles de bonnes pratiques de l'AAP et de la société Canadienne de pédiatrie, elles n'apportent pas de nouveaux éléments quant à la définition du caractère approprié ou non de la prescription de CPN.

Cependant, les règles de bonnes pratiques de l'AAP et de la société canadienne de néonatalogie restent peu précises et concluent que la décision d'utilisation de la CPN doit se baser sur le jugement clinique des praticiens. Cette décision doit être individualisée en

fonction du risque de DBP et du risque d'effets indésirables du traitement. Elle doit être prise en accord avec les parents après les avoir informés du bénéfice et des risques potentiels de la CPN (55,56).

Nous avons défini la corticothérapie bien faite si la dose était inférieure ou égale à 0,200 mg/kg/j et si la durée de traitement était inférieure ou égale à 10 jours, en adéquation avec l'Afssaps, l'AAP et la société Canadienne de pédiatrie qui préconisent en plus de l'âge de début et du mode ventilatoire, une dose la plus faible possible (entre 0,125 et 0,200 mg/kg/j) et une durée de traitement la plus courte possible (entre 3 et 10 jours selon les études) sans qu'aucun essai randomisé n'ait été conduit pour définir une durée maximale (55–57).

Afin de décrire la prescription de corticothérapie, nous avons étudié les besoins en oxygène à l'instauration du traitement en nous basant sur la FiO₂. La DBP est définie par le NICHD comme sévère si la FiO₂ est supérieure ou égale à 30% à 36SA (5). C'est la raison pour laquelle nous avons considéré qu'un seuil plus élevé à 40% de FiO₂ pouvait justifier la prescription d'un traitement par corticoïdes. Aucune étude de la littérature ne relate une FiO₂ en dessous de laquelle il ne serait pas nécessaire d'instaurer une CPN.

L'originalité de notre étude concernant les données d'EPIPAGE 2 réside dans les résultats concernant la prescription de CPN chez des prématurés en ventilation non invasive avec une pression expiratoire positive de type CPAP. Les grands prématurés peuvent rester dépendants d'une ventilation non invasive sur de longues périodes, amenant les néonatalogistes à utiliser la CPN pour permettre le sevrage de cette CPAP et diminuer l'oxygène-dépendance de ces prématurés. Les essais randomisés sur la CPN ont été réalisés chez des prématurés en ventilation mécanique et le critère de jugement principal était le sevrage de la ventilation mécanique. Aucune étude n'a étudié l'efficacité et la tolérance de la CPN chez les prématurés en ventilation non invasive.

Nous n'avons pas pu étudier la durée de ventilation non invasive à l'instauration de la CPN. Cette donnée aurait pu expliquer en cas d'impossibilité du sevrage de la ventilation non invasive la nécessité de mise en route d'un traitement par corticoïdes. Aucune étude n'a à ce jour étudié le rapport bénéfice risque dans cette situation particulière.

Nous avons considéré comme n'ayant pas reçu de CPN, les prématurés traités par hydrocortisone ou corticothérapie inhalée pour prévenir ou traiter la DBP. En effet, ces

molécules n'ont pas fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité dans la littérature et ne sont pas préconisées par les règles de bonnes pratiques (56,61-63).

Notre analyse se restreint à la première cure de CPN prescrite du fait du manque de données concernant les cures suivantes.

Validité externe

Des résultats similaires à notre étude ont été publiés dans la littérature. L'étude de Walsh et al. comparant l'utilisation de la CPN dans 3 grandes cohortes en Amérique et au Canada entre 1990 et 2003 retrouvait un taux d'utilisation de CPN en 2003 chez environ 8% prématurés de moins de 1500g recevant une CPN. L'étude de Yoder et al. a montré en 2006 en Israël un taux d'utilisation de la CPN de 6,8% chez les grands prématurés (23-32 SA). Enfin, l'étude de Finer et al. retrouvait un taux d'utilisation de CPN en 2003 en Californie de 7,9% chez les prématurés de moins de 1500g (64–66).

L'étude EPICURE de Costeloe et al. comparait les résultats de 2 cohortes d'extrêmes prématurés en Angleterre et observait en 2006 un taux d'utilisation de CPN à 16% chez les survivants et la durée médiane de traitement était de 12 jours. En revanche, l'âge gestationnel médian au début du traitement par CPN était comparable à celui retrouvé dans notre étude (29SA). Elle montrait également une augmentation de la prescription chez les prématurés de plus petits âges gestationnels. Dans cette étude, la dose médiane de corticoïdes était de 0,2mg/kg/j.(67)

Un des objectifs de notre étude était de rechercher les facteurs associés à la prescription CPN. Les facteurs étudiés étaient ceux reconnus dans la littérature comme étant des facteurs de mauvais pronostic respiratoire et/ou neurologique. Certains de ces facteurs, âge gestationnel, RCIU, infection-maternofoetale, chorioamniotite, naissance outborn sont liés à eux seuls à un pronostic neurologique défavorable et ne devraient pas être associés à une prescription de CPN sans que les néonatalogistes aient mis en balance le rapport risque/bénéfice du traitement d'autant plus si la prescription de ce dernier est inappropriée.

Notre étude montrait que les facteurs déterminants de la prescription de CPN étaient l'âge gestationnel de naissance inférieur à 28SA, le RCIU et l'Apgar inférieur à 7 à 5minutes de vie. Ces patients sont de part leurs caractéristiques les plus fragiles et les plus à risque de

pathologie respiratoire sévère et d'évoluer vers la DBP mais sont aussi les plus à risque de séquelles neurologiques (67,68). Ainsi, dans cette population le traitement par CPN doit être évité au maximum et l'indication doit être conforme aux règles de bonnes pratiques.

A notre connaissance aucune étude de la littérature n'a étudié les facteurs déterminants de la prescription de CPN.

Nous avons montré que dans la majorité des cas, les corticoïdes étaient utilisés en post natal chez des prématurés ayant une oxygène-dépendance modérée (besoins en oxygène inférieurs à 40%) et que la dose de corticoïdes utilisée était supérieure à celle recommandée dans la littérature. L'étude de Wilson-Costello et al. montrait une augmentation significative du risque de PC et une diminution significative du MDI (Mental Developmental Index) pour chaque dose de CPN augmentée de 1mg/kg (69).

Dans le groupe dont l'indication de CPN était inappropriée, nous retrouvons les mêmes résultats concernant le faible âge gestationnel, la FiO₂ inférieure à 40% et la dose supérieure ou égale à 0,200mg/kg/j.

Dans cette population à haut risque de séquelles neurologiques la prescription de CPN devrait être évitée. Si cette dernière s'avérait nécessaire, il apparaît indispensable que la durée et la dose de corticoïdes soit en adéquation avec les recommandations des règles de bonnes pratiques.

Nous avons observé l'utilisation d'hydrocortisone pour prévenir ou traiter la DBP chez 133 grands prématurés. Nous n'avons pas pu étudier les caractéristiques périnatales de ces patients du fait de l'absence de données. L'étude de Yoder et al. retrouvait une diminution de l'utilisation de la Dexaméthasone associée à une augmentation de l'utilisation de l'hydrocortisone entre 1997 et 2006 (65). L'étude de Doyle et al. n'a pas mis en évidence de diminution significative du taux de DBP à 36SA avec un risque de perforations intestinales significativement augmenté. De plus, les effets indésirables au long cours restent à évaluer (61,70). L'hydrocortisone ne doit donc pas être utilisée dans cette indication.

Soixante treize prématurés inclus dans notre étude ont reçu une corticothérapie inhalée sans que cette dernière ne soit recommandée dans la littérature. Cette utilisation était probablement due à l'essai randomisé NEUROSIS en cours au moment de l'étude EPIPAGE 2. Aucune étude n'a mis en évidence une diminution du risque de DBP à J28 ou S36 liée au traitement prophylactique par corticoïdes inhalés. De plus aucune étude n'a étudié le risque

d'effets à long terme liés à cette utilisation (63). L'utilisation de la CPN inhalée n'est pas préconisée pour prévenir ou traiter la DBP.

Il serait intéressant d'étudier l'évolution de l'utilisation de la CPN entre 1997, étude EPIPAGE 1, et 2011, étude EPIPAGE 2 afin de connaître l'impact des règles de bonnes pratiques dans cette indication en France.

Dans le cas où un changement des pratiques serait observé, une autre étude serait nécessaire pour savoir si cette différence de pratique pourraient avoir un impact sur l'apparition ou la gravité de la DBP. L'étude de Walsh et al. comparant 3 grandes cohortes de prématurés de moins de 1500g en 2001, 2002 et 2003 retrouvait une diminution de l'utilisation de la CPN sans impact sur la morbidité et la mortalité néonatale depuis la parution en 2002 des premières règles de bonnes pratiques (64). L'étude de Kaempf et al. comparant des populations de prématurés de moins de 1250g avant et après l'instauration de changement de pratiques et celle de Shinwell et al. comparant 4 populations de grands prématurés (24-32 SA) en 1997, 1999, 2001 et 2003 montraient une tendance à l'augmentation des besoins en oxygène à 28 jours et 36 SA associés à une diminution de l'utilisation des corticoïdes sans que ces résultats soient statistiquement significatifs (71,72).

Certains auteurs avancent l'hypothèse d'une diminution des effets délétères neurologiques de la CPN en fonction du risque d'évolution vers une DBP sévère. Ainsi l'étude de Doyle et al. en 2005, regroupant les essais randomisés sur la CPN, retrouvait une augmentation du risque combiné mortalité et PC chez les prématurés ayant un risque de DBP inférieur à 35%, en revanche, l'étude montrait une diminution de ce risque dans le groupe ayant un risque de dysplasie qui excédait 65%. L'étude de Wilson-Costeloe et al. étudiant une population de prématurés de moins de 1000g nés entre 2001 et 2004 ne confirmait pas ces résultats et ne préconisait pas l'utilisation de la CPN chez les prématurés à faible risque de dysplasie-broncho-pulmonaire ni chez les patients à haut risque en l'absence d'essais randomisés (69,73).

Des nombreuses études ont essayé de mettre en place des scores prédictifs de sévérité de la DBP. Cependant, ces scores sont principalement utilisés en recherche clinique et restent difficiles à utiliser en pratique clinique. La revue systématisée de Onland et al. a conclu que seuls deux de ces scores, celui publié par Ryan et al. en 1996 et celui publié par Laughon et al. en 2011, avaient une validité satisfaisante (74-76). L'étude de Laughon et al. a montré que les facteurs les plus prédictifs de DBP était l'âge gestationnel à J1 et J3 et le

mode de ventilation à J7, J14, J21 et J28. Les auteurs ont par ailleurs développé un score prédictif de DBP basé sur les facteurs de risque retrouvés dans leur étude et ont validé ce score à partir des données de l'étude SUPPORT, leur score est accessible en ligne et pourrait permettre aux cliniciens de s'y référer afin de peser les bénéfices et les risques de l'instauration de certain traitement dans la DBP (76). Ces scores de risque prédictif pourraient donc avoir un intérêt en pratique clinique en permettant de définir la population où le risque neurologique dû à la CPN serait contrebalancé par le risque neurologique lié à la DBP.

CONCLUSION

Par rapport aux objectifs que nous nous étions fixés :

- Notre étude montrait en 2011 un taux d'utilisation de la CPN à 6,5% chez les grands prématurés en France.
- Les déterminants de la prescription de la CPN étaient l'âge gestationnel inférieur à 28SA, le RCIU et l'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie.
- L'indication de la prescription de CPN n'était pas conforme aux règles de bonnes pratiques dans 22,3% des cas.

Ainsi, les prématurés recevant une CPN étaient aussi les plus à risques de séquelles neurologiques, et donc ceux pour qui la prescription de CPN doit être évité au maximum. L'utilisation de la CPN chez le grand prématuré doit se faire de manière prudente et appropriée aux règles de bonnes pratiques en termes d'indications et de modalités de prescription. Elle doit se faire en évaluant le rapport risque-bénéfice.

L'étape suivant de notre travail portera sur la comparaison de la prescription de CPN entre les deux cohortes EPIPAGE (1997) et EPIPAGE 2 (2011).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Farstad T, Bratlid D, Medbø S, Markestad T, Group* TNEPS. Bronchopulmonary dysplasia – prevalence, severity and predictive factors in a national cohort of extremely premature infants. *Acta Paediatrica*. 2011;100:53-8.
2. Van Marter LJ. Epidemiology of bronchopulmonary dysplasia. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2009;14:358-366.
3. Greenough A. Long term respiratory outcomes of very premature birth (<32 weeks). *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17:73-76.
4. Laughon M, O'Shea MT, Allred EN, Bose C, Kuban K, Van Marter LJ, et al. Chronic lung disease and developmental delay at 2 years of age in children born before 28 weeks' gestation. *Pediatrics*. 2009;124:637-648.
5. 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;116:1353-1360.
6. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau P-H, Draper ES, Blondel B, Künzel W, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr*. 2010;157:733-739.e1.
7. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B, et al. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;208:115.e1-9.
8. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics*. 2008;122:479-485.
9. Ozdemir A, Brown MA, Morgan WJ. Markers and mediators of inflammation in neonatal lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 1997;23:292-306.
10. Bolt RJ, van Weissenbruch MM, Lafeber HN, Delemarre-van de Waal HA. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32:76-91.
11. Watterberg KL. Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate. *Semin Neonatol*. 2004;9:13-21.
12. Sosenko, Bancalari. New developments in the pathogenesis and prevention of bronchopulmonary dysplasia. In: *The new born lung*. Elsevier. p. 217.

13. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003;8:9-17.
14. Speer CP. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatology.* 2009;95:353-361.
15. McEvoy C, Schilling D, Peters D, Tillotson C, Spitale P, Wallen L, et al. Respiratory compliance in preterm infants after a single rescue course of antenatal steroids: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202:544.e1-9.
16. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. NIH Consens Statement. 1994;12:1-24.
17. Lui K, Abdel-Latif ME, Allgood CL, Bajuk B, Oei J, Berry A, et al. Improved outcomes of extremely premature outborn infants: effects of strategic changes in perinatal and retrieval services. *Pediatrics.* 2006;118:2076-2083.
18. Lasswell SM, Barfield WD, Rochat RW, Blackmon L. Perinatal regionalization for very low-birth-weight and very preterm infants: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;304:992-1000.
19. Schulzke SM, Pillow JJ. The management of evolving bronchopulmonary dysplasia. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2010;11:143-148.
20. Stroustrup A, Trasande L. Epidemiological Characteristics and Resource Use in Neonates With Bronchopulmonary Dysplasia: 1993–2006. *Pediatrics.* 2010;126:291-297.
21. Kugelman A, Durand M. A comprehensive approach to the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46:1153-1165.
22. Baveja R, Christou H. Pharmacological strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30:209-218.
23. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD000511.
24. Greenough A, Ahmed N. Perinatal prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J Perinat Med.* 2013;41:119-126.
25. Vento M, Moro M, Escrig R, Arruza L, Villar G, Izquierdo I, et al. Preterm resuscitation with low oxygen causes less oxidative stress, inflammation, and chronic lung disease. *Pediatrics.* 2009;124:e439-449.
26. Cherian S, Morris I, Evans J, Kotecha S. Oxygen therapy in preterm infants. *Paediatr Respir Rev.* 2013;
27. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med.* 2003;349:959-967.
28. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology.* 2013;103:353-368.

29. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med.* 2006;354:2112-2121.
30. Bhatia J, Parish A. Nutrition and the lung. *Neonatology.* 2009;95:362-367.
31. Biniwale MA, Ehrenkranz RA. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2006;30:200-208.
32. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD001817.
33. Brion LP, Primhak RA. Intravenous or enteral loop diuretics for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002:CD001453.
34. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008:CD000503.
35. Wang EE, Ohlsson A, Kellner JD. Association of *Ureaplasma urealyticum* colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. *J Pediatr.* 1995;127:640-644.
36. Mabanta CG, Pryhuber GS, Weinberg GA, Phelps DL. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with *Ureaplasma urealyticum*. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003:CD003744.
37. Bancalari. Patent ductus arteriosus and the lung: acute effects and long term consequences. In: *The new born lung.* Elsevier. p. 181.
38. Soll RF. Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants. *Neonatology.* 2012;102:251-253.
39. Askie LM, Ballard RA, Cutter GR, Dani C, Elbourne D, Field D, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants: an individual-patient data meta-analysis of randomized trials. *Pediatrics.* 2011;128:729-739.
40. Ma L, Li N, Liu X, Shaw L, Li Calzi S, Grant MB, et al. Arginyl-glutamine dipeptide or docosahexaenoic acid attenuate hyperoxia-induced lung injury in neonatal mice. *Nutrition.* 2012;28:1186-1191.
41. Manley BJ, Makrides M, Collins CT, McPhee AJ, Gibson RA, Ryan P, et al. High-dose docosahexaenoic acid supplementation of preterm infants: respiratory and allergy outcomes. *Pediatrics.* 2011;128:e71-77.
42. Desnoulez L, Empana J, Anceschi M, Breart G, Truffert P. Prise en charge de l'immaturité pulmonaire en néonatalogie : enquête sur les pratiques européennes. *Archives de Pédiatrie.* 2005;12:4-9.
43. Autret-Leca E, Bauer S, Alberti C, Jonville-Béra A-P, Aujard Y, Bensouda-Grimaldi L, et al. [Glucocorticoïde therapy in premature infants: French practices in 2006]. *Arch Pediatr.* 2009;16:999-1004.

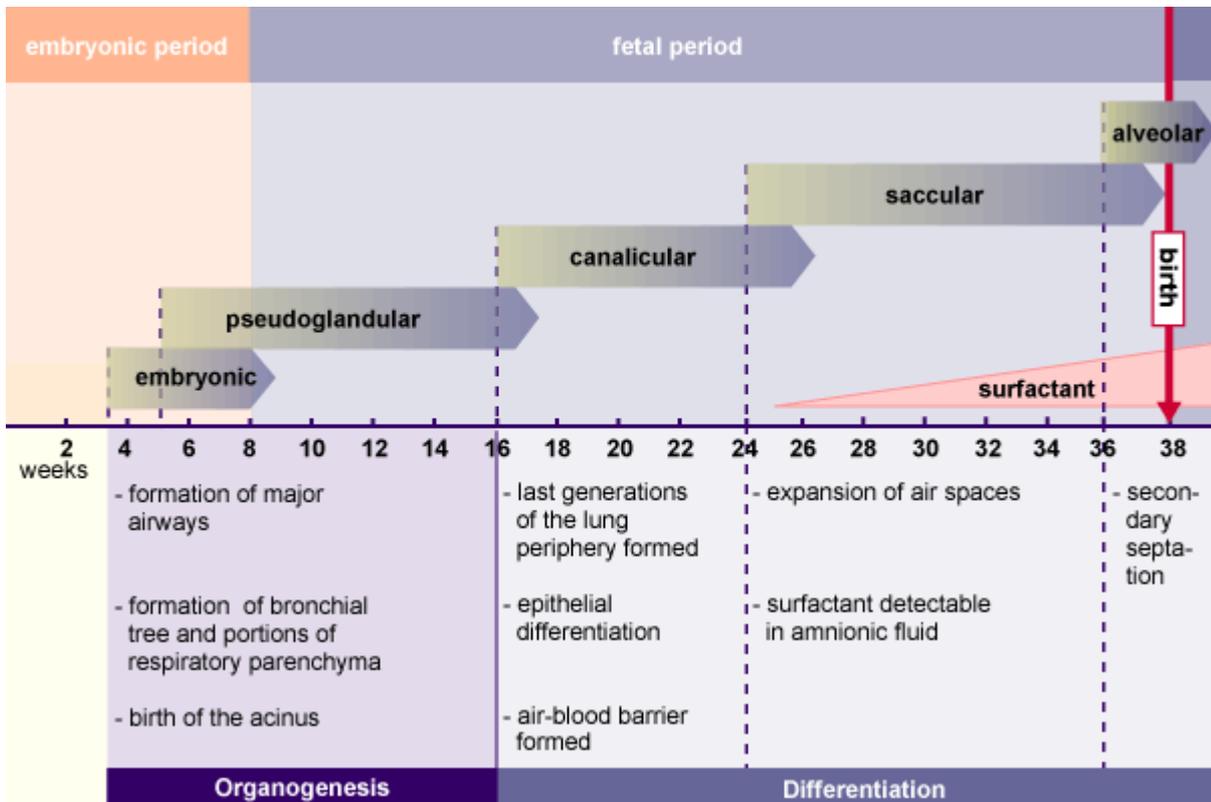
44. Truffert P, Empana JP, Bréart G, Saugstad OD, Goelz R, Halliday HL, et al. Treatment strategies for bronchopulmonary dysplasia with postnatal corticosteroids in Europe: the EURAIL survey. *Acta Paediatr.* 2003;92:948-951.
45. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (<96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD001146.
46. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD001144.
47. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed (>3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000:CD001145.
48. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Late (>7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD001145.
49. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009:CD001146.
50. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology.* 2010;98:217-224.
51. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology.* 2010;98:289-296.
52. Grier DG, Halliday HL. Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol.* 2003;8:83-91.
53. Baud O, Sola A. Corticosteroids in perinatal medicine: How to improve outcomes without affecting the developing brain? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2007;12:273-279.
54. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk for chronic lung disease. *Pediatrics.* 2005;115:655-661.
55. Newborn C on FA. Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2002;109:330-338.
56. Newborn C on FA. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics.* 2010;126:800-808.
57. Afssaps. Corticothérapie post natale chez le nouveau né prématuré, le point de l'Afssaps [Internet]. octobre2010 [cité 3 juin 2012]. Disponible sur: <http://www.sfpediatrie.com/professionnels-de-sante/recommandations-bonnes-pratiques.html>

58. DeCastro M, El-Khoury N, Parton L, Ballabh P, LaGamma EF. Postnatal betamethasone vs dexamethasone in premature infants with bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *J Perinatol.* 2009;29:297-304.
59. Baud O, Laudenbach V, Evrard P, Gressens P. Neurotoxic effects of fluorinated glucocorticoid preparations on the developing mouse brain: role of preservatives. *Pediatr Res.* 2001;50:706-711.
60. André P, Thébaud B, Odièvre MH, Razafimahefa H, Zupan V, Dehan M, et al. Methylprednisolone, an alternative to dexamethasone in very premature infants at risk of chronic lung disease. *Intensive Care Med.* 2000;26:1496-1500.
61. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Postnatal hydrocortisone for preventing or treating bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology.* 2010;98:111-117.
62. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003:CD002057.
63. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012:CD002057.
64. Walsh MC, Yao Q, Horbar JD, Carpenter JH, Lee SK, Ohlsson A. Changes in the Use of Postnatal Steroids for Bronchopulmonary Dysplasia in 3 Large Neonatal Networks. *PEDIATRICS.* 2006;118:e1328-e1335.
65. Yoder BA, Harrison M, Clark RH. Time-Related Changes in Steroid Use and Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2009;124:673-679.
66. Finer NN, Powers RJ, Ou CS, Durand D, Wirtschafter D, Gould JB, et al. Prospective evaluation of postnatal steroid administration: a 1-year experience from the California Perinatal Quality Care Collaborative. *Pediatrics.* 2006;117:704-713.
67. Costeloe KL, Hennessy EM, Haider S, Stacey F, Marlow N, Draper ES. Short term outcomes after extreme preterm birth in England: comparison of two birth cohorts in 1995 and 2006 (the EPICure studies). *BMJ.* 2012;345:e7976.
68. Moore T, Hennessy EM, Myles J, Johnson SJ, Draper ES, Costeloe KL, et al. Neurological and developmental outcome in extremely preterm children born in England in 1995 and 2006: the EPICure studies. *BMJ.* 2012;345:e7961.
69. Wilson-Costello D, Walsh MC, Langer JC, Guillet R, Lupton AR, Stoll BJ, et al. Impact of Postnatal Corticosteroid Use on Neurodevelopment at 18 to 22 Months' Adjusted Age: Effects of Dose, Timing, and Risk of Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2009;123:e430-e437.
70. Watterberg KL, Shaffer ML, Mishfske MJ, Leach CL, Mammel MC, Couser RJ, et al. Growth and Neurodevelopmental Outcomes After Early Low-Dose Hydrocortisone Treatment in Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics.* 2007;120:40-48.

71. Kaempf JW, Campbell B, Sklar RS, Arduza C, Gallegos R, Zabari M, et al. Implementing Potentially Better Practices to Improve Neonatal Outcomes After Reducing Postnatal Dexamethasone Use in Infants Born Between 501 and 1250 Grams. *Pediatrics*. 2003;111(Supplement E1):e534-e541.
72. Shinwell ES, Lerner-Geva L, Lusky A, Reichman B. Less Postnatal Steroids, More Bronchopulmonary Dysplasia: A Population-Based Study in Very Low Birthweight Infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F30-F33.
73. Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkranz RA, Davis PG, Sinclair JC. Impact of Postnatal Systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm Infants: Effect Modification by Risk for Chronic Lung Disease. *Pediatrics*. 2005;115:655 -661.
74. Onland W, Debray TP, Laughon MM, Miedema M, Cools F, Askie LM, et al. Clinical prediction models for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and external validation study. *BMC Pediatr*. 2013;13:207.
75. Ryan SW, Nycyk J, Shaw BN. Prediction of chronic neonatal lung disease on day 4 of life. *Eur J Pediatr*. 1996;155:668-671.
76. Laughon MM, Langer JC, Bose CL, Smith PB, Ambalavanan N, Kennedy KA, et al. Prediction of bronchopulmonary dysplasia by postnatal age in extremely premature infants. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:1715-1722.

ANNEXES

Annexe 1 : Les stades de développement pulmonaire:



Annexe 2 : Article à soumettre

INTRODUCTION

La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est une des principales morbidités des prématurés nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA). Elle touche environ 30% des grands prématurés de moins de 28SA et 3% des plus de 28SA. On note actuellement une augmentation de l'incidence de cette pathologie liée à l'augmentation de la survie des grands prématurés et ce malgré les changements de pratiques observés dans la prise en charge de cette population(1-3). La DBP est responsable d'une morbidité respiratoire et neurologique ainsi que d'une mortalité importante (4).

La DBP telle qu'elle était initialement décrite par Northway à 28 jours de vie puis par Shinwell à 36 semaines était principalement liée à l'inflammation pulmonaire. Ceci a amené à envisager la prescription d'une corticothérapie postnatale dans le cadre de la prévention ou du traitement de la DBP (45-47). La nouvelle physiopathologie de la DBP résulte d'un phénomène complexe associant un défaut de l'alvéolarisation, du développement vasculaire pulmonaire et d'anomalies de l'organisation fibreuse du tissu interstitiel (2,9–14).

De nombreux effets indésirables ont été incriminés avec l'utilisation des corticoïdes. A court terme ils sont responsables d'hyperglycémies, d'hypertension artérielle, de perforations intestinales. A long terme, la CPN est associée à des anomalies du développement neurologique conduisant à un excès de risque de paralysie cérébrale (PC), d'autant plus élevé que la CPN est administrée précocement (45-51).

Partant de ce constat, des règles de bonnes pratiques concernant l'utilisation de la CPN ont été élaborées par l'American Academy of Pediatrics (AAP), la Société Canadienne de Pédiatrie en 2002 et en 2010 et plus récemment les recommandations Européennes publiées en 2013. Elles préconisent l'utilisation des corticoïdes par voie systémique

- après 7 jours de vie
- chez des prématurés intubés sous ventilation mécanique
- pour permettre l'extubation et/ou prévenir son échec.(28,55,56)

La durée totale de traitement doit être la plus courte possible (3 à 10 jours selon les essais randomisés issus des méta-analyses (46,47,48).

La dose utilisée doit être la plus faible possible (0,125-0,200mg/kg/jour) (28,55,56)

Le type de corticoïde le plus souvent utilisé dans les études et préconisé par les sociétés savantes est la Dexaméthasone par voie systémique, bien que les équipes utilisent actuellement la Betaméthasone qui pourrait avoir de moindres effets secondaires à court terme (58,59).

Une étude de cohorte en population incluant tous les grands prématurés a été menée en France en 2011 dans 24 régions, EPIPAGE 2 (Etude EPIdémiologiques des Petits Ages GEstationnels).

L'objectif principal de notre travail était :

- de faire un état des lieux des pratiques concernant la prescription de la CPN pour prévenir ou traiter la DBP chez le grand prématuré dans les centres de néonatalogie en France en 2011
- d'en rechercher les déterminants de prescription.

L'objectif secondaire était :

- de décrire les pratiques en terme d'indication appropriée et inappropriée de la prescription de CPN

POPULATION ET METHODE

Cette étude, en population, prospective, de cohorte se base sur le recueil de données d'EIPAGE 2, étude de cohorte de grands prématurés de moins de 32SA menée dans 24 régions de France. Les patients ont été inclus en maternité ou en néonatalogie, de Mai 2011 à Décembre 2011, après non opposition des parents dans les différents centres de néonatalogie. Le recueil des données a été fait de manière informatisée, par chaque centre inclus dans EIPAGE 2. L'exhaustivité des inclusions a été vérifiée dans toutes les maternités.

La population incluse dans notre analyse concernait tous les enfants nés avant 32 SA et sortis vivants.

Les grands prématurés étaient considérés comme ayant reçu une CPN en cas de prescription de Dexaméthasone ou de Betaméthasone pour prévenir ou traiter la DBP. L'utilisation d'hydrocortisone ou de corticothérapie par voie inhalée pour prévenir ou traiter la DBP n'étant pas recommandée dans la littérature, les prématurés ayant reçu ces molécules étaient considérés comme n'ayant pas reçu de CPN. Nous avons également exclu la prescription de corticoïdes à visée inotrope.

Stratégie d'analyse

1) Nous avons décrit les caractéristiques périnatales de la population ayant reçu une CPN et celles de la population n'en ayant pas reçu.

2) Nous avons décrit les modalités pratiques de la prescription de CPN. Pour cela, nous avons étudié l'âge réel et l'âge gestationnel au moment de la prescription, le type de ventilation, les besoins en oxygène (FiO2) à l'instauration de la CPN, la durée du traitement, la dose totale et le type de corticoïdes utilisés lors de la 1ère cure de CPN.

La CPN bien conduite était définie par : une durée inférieure à 10 jours et une CPN à la dose la plus faible possible inférieure à 0,200mg/kg/j. Le cut-off de durée totale de traitement a été défini en fonction des durées de traitement retrouvées dans les essais randomisés des méta-analyses de la Cochrane et la revue systématisée de Doyle et al. (les durées les plus utilisées étant entre 3 et 10 jours) (46,48,51).

Nous avons choisi un pourcentage de FiO₂ au dessus de laquelle il nous paraissait raisonnable d'envisager un traitement par corticoïdes. Nous avons mis ce seuil à 40%, la DBP sévère étant définie par une oxygéo-dépendance à S36 avec une FiO₂ supérieure ou égale à 30%.

3) Nous avons recherché les déterminants de la prescription de CPN après ajustement multiple.

4) Nous avons comparé les modalités d'utilisation de la CPN par voie systémique par rapport aux règles de bonnes pratiques. Les critères définissant l'indication appropriée de la prescription de CPN étaient une utilisation après 7 jours de vie chez un prématuré intubé en ventilation mécanique.

Ce choix s'appuie sur les règles de bonnes pratiques de l'AAP et de la société Canadienne de Pédiatrie ainsi que sur les méta-analyses de la Cochrane, la revue systématisée de Doyle et al. et sur les recommandations Européennes de 2013 sur la prise en charge du syndrome de détresse respiratoire du prématuré (28,48-51,55,56).

5) Nous avons décrit les caractéristiques périnatales et les modalités pratiques en fonction de l'indication appropriée et inappropriée de la prescription de CPN.

Nous ne disposons pas de données aussi complètes sur les cures suivantes de CPN. Nous n'avons donc décrits les modalités d'utilisation de la CPN que pour la première cure.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata 12.0. Les tests utilisés étaient le test du Chi 2 pour les variables qualitatives et le test de Mann-Whitney pour les variables quantitatives. La recherche des déterminants de prescription de CPN s'est faite par régression. Nous avons utilisé une procédure de pas à pas ascendant afin de sélectionner les variables pertinentes. L'ajustement sur les facteurs de confusion s'est fait sur les variables ayant un seuil de significativité de $p < 0,2$ en univarié.

RESULTATS

De Mai à Décembre 2011, 3670 grands prématurés nés vivants entre 24 et 31SA étaient inclus dans EPIPAGE 2. 396 décédaient en salle de naissance ou en néonatalogie. 3274 grands prématurés sortis vivants étaient inclus dans notre étude.

Deux cent quatorze prématurés recevaient une CPN de type Dexaméthasone ou Betaméthasone et étaient inclus dans l'analyse principale. (Figure 1).

Les caractéristiques périnatales de la population sont décrites dans le Tableau 1.

La comparaison des caractéristiques périnatales entre le groupe données manquantes et celles de la population étudiée retrouvait un taux statistiquement plus important de RCIU dans le groupe des données manquantes.

Parmi les patients inclus, 214 grands prématurés soit 6,5% recevaient une CPN pour prévenir ou traiter la DBP. En comparant ce groupe à celui n'ayant pas reçu de CPN, on constatait un âge gestationnel de naissance moyen significativement plus faible dans la population ayant reçu le

traitement par corticoïdes (26,3 SA (1,6) versus 28,9 SA (1,9), $p < 0,001$) (Tableau 2). La répartition par âge gestationnel des prématurés ayant reçu une CPN est représentée sur la Figure 2. Dans le groupe des prématurés de moins de 27 SA, 24% recevaient une CPN. Le taux de prématurés porteurs d'un RCIU était significativement plus important dans le groupe ayant reçu une CPN (OR (IC95%) : 1,8 (1,2-2,6), $p < 0,003$). L'utilisation du surfactant ainsi que le taux de chorioamniotite était significativement plus importante dans le groupe CPN+ respectivement, OR (IC95%) : 18,4 (8,8-38,6), $p < 0,001$; et OR (IC95%) : 1,5 (1,1-2,1), $p = 0,03$). La proportion de grands prématurés ayant un score d'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie était significativement plus importante dans le groupe corticoïdes (OR (IC95%) : 2,5 (1,8-3,5), $p < 0,001$). On ne notait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le sexe, l'utilisation de CAN, le nombre de rupture prématuré des membranes, le taux d'infection materno-fœtale et la naissance outborn (Tableau 2).

Concernant les modalités de prescription, l'âge médian de début de la CPN était de 27,0 jours (Q1-Q3 : 20,0-34,0) et l'âge gestationnel médian à l'instauration du traitement de 30,1 SA (Q1-Q3 : 29,0-31,9). La molécule utilisée dans 91,4% des cas était la Betaméthasone. La durée totale était supérieure à 10 jours dans 8% des cas. En revanche, la dose de CPN était supérieure à 0,200mg/kg/j dans 57% des cas. La FiO₂ était inférieure à 40% chez 45% des prématurés traités par CPN. Parmi ceux recevant une CPN, 16% étaient en ventilation non invasive de type CPAP et leur FiO₂ était inférieure à 40% dans 73% des cas (Tableau 3). La prescription de CPN était faite dans 98,5% des cas en centre de niveau 3.

Dans le sous groupe des enfants nés avant 27SA la durée d'utilisation des corticoïdes était non conforme aux règles de bonnes pratiques (supérieure à 10 jours) dans 7% des cas. La dose était inadaptée (supérieure à 0,200mg/kg/j) chez 55% des patients. 43% des enfants avaient une FiO₂ inférieure à 40% à l'instauration du traitement. Chez les moins de 27SA, 16% étaient en ventilation non invasive de type CPAP et parmi eux, 75% avait une FiO₂ inférieure à 40% (Tableau 3).

Après ajustement multiple, l'âge gestationnel, le RCIU et l'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie apparaissaient comme des facteurs indépendants de prescription de CPN (Tableau 4).

Parmi les 214 grands prématurés nés entre 24 et 31 SA recevant une CPN, les données n'étaient disponibles que pour 211 enfants en terme d'indication appropriée et inappropriée. Quarante sept enfants (22,3%) avaient une prescription inappropriée débutée avant 8 jours de vie ou chez un prématuré en ventilation non invasive ou sous oxygénothérapie sous nasale. En dehors de la prescription accrue de surfactant dans le groupe approprié, les caractéristiques périnatales n'étaient pas significativement différentes entre les groupes de prescription appropriée ou non (Tableau 5).

Les besoins en oxygènes étaient inférieurs à 40% chez 78% des prématurés ayant une prescription inappropriée. Parmi ceux ayant une prescription appropriée, la FiO₂ était inférieure à

40% dans 34% des cas. Cette différence était statistiquement significative (OR (IC95%) : 6,3 (2,8-13,9), $p < 0,001$). Concernant les autres modalités de prescription l'on ne retrouvait pas de différence significative entre les groupes appropriés ou pas. Cependant plus de la moitié des patients recevait une dose supérieure à celle recommandée quelque soit le groupe (0,200mg/kg/j) (Tableau 5).

Cent trente trois grands (4%) prématurés recevaient une CPN de type hydrocortisone pour prévenir ou traiter la DBP. Soixante treize grands prématurés (2%) recevaient une CPN inhalée

DISCUSSION

En 2011 dans l'étude EPIPAGE 2, 214 grands prématurés recevaient une CPN par Dexaméthasone ou Betaméthasone pour prévenir ou traiter la DBP, soit 6,5% des grands prématurés sortis vivants.

Concernant les caractéristiques périnatales, 61% des grands prématurés ayant reçu une CPN étaient nés avant 27 SA.

Après ajustement multiple les facteurs déterminants de la prescription de CPN étaient l'âge gestationnel inférieur à 28 SA, le RCIU et l'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie.

Concernant les modalités de prescription de la CPN, cette dernière était effectuée dans 98% des cas dans les centres de niveau 3. Tout âge gestationnel confondu, la molécule la plus utilisée était la Betaméthasone. La dose utilisée était supérieure à 0,200mg/kg/j dans 57% des prescriptions. Nous constatons une FiO₂ inférieure à 40% chez 45% des grands prématurés ayant reçu une CPN.

Concernant le caractère approprié et inapproprié de l'indication de la CPN, notre étude montrait que pour 22% des indications étaient inappropriées.

Les forces de cette étude de cohorte sont qu'elle a été conduite de manière prospective, en population avec un contrôle d'exhaustivité.

Nous avons observé un taux significativement plus important de RCIU dans le groupe des données manquantes versus celui de la population étudiée. Ce résultat a pu nous faire sous estimer la proportion des prématurés porteurs d'un RCIU dans le groupe CPN+.

L'un des principaux effets délétères faisant remettre en question l'utilisation de la CPN dans la DBP est le risque de PC, nous avons donc choisi d'inclure les prématurés sortis vivants dans cette étude. C'est dans cette population que la prescription de CPN doit se faire de manière appropriée afin d'en limiter les conséquences neurologiques.

Pour définir l'indication appropriée ou non de la prescription de CPN nous nous sommes basés sur règles de bonnes pratiques publiées dans la littérature. En effet, des règles de bonnes pratiques ont été éditées par l'AAP, la société Canadienne de pédiatrie et plus récemment les

recommandations Européennes de 2013. Elles préconisent une utilisation des corticoïdes en post natale après 7 jours de vie chez des prématurés intubés pour permettre l'extubation ou éviter son échec et ainsi prévenir ou traiter la DBP (28,55–57). Bien que les recommandations Européennes parues en 2013 soient plus récentes que les règles de bonnes pratiques de l'AAP et de la société Canadienne de pédiatrie, elles n'apportent pas de nouveaux éléments quant à la définition du caractère approprié ou non de la prescription de CPN.

Cependant, les règles de bonnes pratiques de l'AAP et de la société canadienne de néonatalogie restent peu précises et concluent que la décision d'utilisation de la CPN doit se baser sur le jugement clinique des praticiens. Cette décision doit être individualisée en fonction du risque de DBP et du risque d'effets indésirables du traitement. Elle doit être prise en accord avec les parents après les avoir informés du bénéfice et des risques potentiels de la CPN (55,56).

Nous avons défini la corticothérapie bien faite si la dose était inférieure ou égale à 0,200 mg/kg/j et si la durée de traitement était inférieure ou égale à 10 jours. L'AAP et la société Canadienne de pédiatrie préconisent en plus de l'âge de début et du mode ventilatoire, une dose la plus faible possible (entre 0,125 et 0,200 mg/kg/j) et une durée de traitement la plus courte possible (entre 3 et 10 jours selon les études) sans qu'aucun essai randomisé n'ait été conduit pour définir une durée maximale (55,56).

Afin de décrire la prescription de corticothérapie, nous avons étudié les besoins en oxygène à l'instauration du traitement en nous basant sur la FiO₂. La DBP est définie par le NICHD comme sévère si la FiO₂ est supérieure ou égale à 30% à 36SA (5). C'est la raison pour laquelle nous avons considéré qu'un seuil plus élevé à 40% de FiO₂ pouvait justifier la prescription d'un traitement par corticoïdes. Aucune étude de la littérature ne relate une FiO₂ en dessous de laquelle il ne serait pas nécessaire d'instaurer une CPN.

L'originalité de notre étude réside dans les résultats concernant la prescription de CPN chez des enfants traités par CPAP. Les grands prématurés peuvent rester dépendants d'une ventilation non invasive sur de longues périodes, amenant les néonatalogistes à utiliser la CPN pour en permettre le sevrage et diminuer l'oxygène-dépendance. Les essais randomisés sur la CPN ont été réalisés chez des prématurés en ventilation mécanique et le critère de jugement principal était le sevrage de la ventilation mécanique. Aucune étude n'a étudié l'efficacité et la tolérance de la CPN chez les prématurés en ventilation non invasive.

Nous avons considéré comme n'ayant pas reçu de CPN, les prématurés traités par hydrocortisone ou corticothérapie inhalée pour prévenir ou traiter la DBP. En effet, ces molécules

n'on pas fait la preuve de leur efficacité et de leur innocuité dans la littérature et ne sont pas préconisées par les règles de bonnes pratiques (56,61-63).

Les études de Walsh et al., de Yoder et al. et de Finer et al. retrouvaient un taux d'utilisation de CPN chez les grands prématurés similaire au notre (64–66).

L'étude EPICURE de Costeloe et al. retrouvait en 2006 un taux d'utilisation de CPN à 16% chez les survivants, la durée médiane de traitement était de 12 jours. Les auteurs montraient également une augmentation de la prescription chez les prématurés de plus petits âges gestationnels. Dans cette étude, la dose médiane de corticoïdes était de 0,2mg/kg/j.(67)

Un des objectifs de notre étude étaient de rechercher les facteurs associés à la prescription CPN. Les facteurs étudiés étaient ceux reconnus dans la littérature comme étant des facteurs de mauvais pronostic respiratoire et/ou neurologique. Certains de ces facteurs, âge gestationnel, RCIU, infection-maternofoetale, chorioamniotite, naissance outborn sont liés à eux seuls à un pronostic neurologique défavorable. Ils ne devraient pas être associés à une prescription de CPN sans que les néonatalogistes aient mis en balance le rapport risque/bénéfice du traitement d'autant plus si la prescription de ce dernier est inappropriée.

Notre étude montrait que les facteurs déterminants de la prescription de CPN étaient l'âge gestationnel de naissance inférieur à 28SA, le RCIU et l'Apgar inférieur à 7 à 5minutes de vie. Ces patients sont de part leurs caractéristiques les plus fragiles et les plus à risque de pathologie respiratoire sévère et d'évoluer vers la DBP mais sont aussi les plus à risque de séquelles neurologiques (67,68). Ainsi, dans cette population le traitement par CPN doit être évité au maximum et l'indication doit être conforme aux règles de bonnes pratiques.

Nous avons montré que dans la majorité des cas, les corticoïdes étaient utilisés en post natal chez des prématurés ayant une oxygéo-dépendance modérée (besoins en oxygène inférieurs à 40%) et que la dose de corticoïdes utilisée était supérieure à celle recommandée dans la littérature. L'étude de Wilson-Costello et al. montrait une augmentation significative du risque de PC et une diminution significative du MDI (Mental Developmental Index) pour chaque dose de CPN augmentée de 1mg/kg (69).

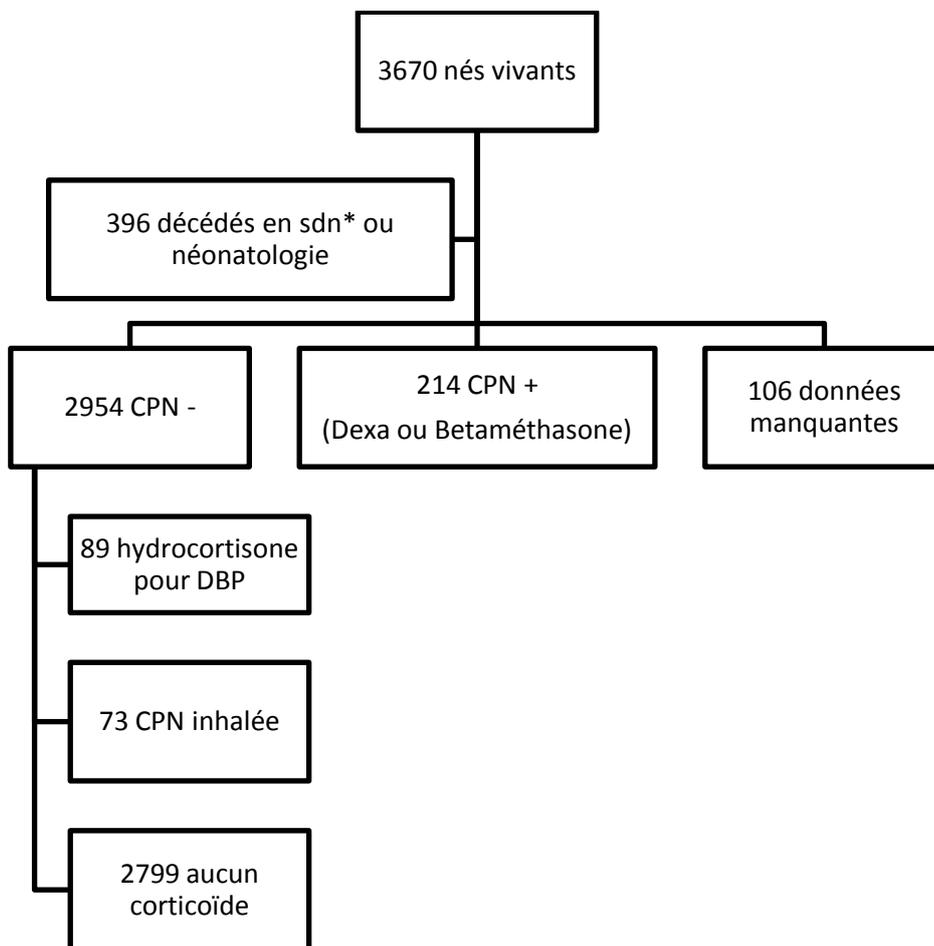
Chez les prématurés recevant une CPN inappropriée nous retrouvions les mêmes résultats concernant le faible âge gestationnel, la FiO2 inférieure à 40% et la dose supérieure ou égale à 0,200mg/kg/j.

Il serait intéressant d'étudier l'évolution de l'utilisation de la CPN entre 1997, étude EPIPAGE 1, et 2011, étude EPIPAGE 2 afin de connaître l'impact des règles de bonnes pratiques dans cette indication en France.

Certains auteurs avancent l'hypothèse d'une diminution des effets délétères neurologiques de la CPN en fonction du risque d'évolution vers une DBP sévère. Ainsi l'étude de Doyle et al. en 2005, regroupant les essais randomisés sur la CPN, retrouvait une augmentation du risque combiné mortalité et PC chez les prématurés ayant un risque de DBP inférieur à 35%, en revanche, l'étude montrait une diminution de ce risque dans le groupe ayant un risque de dysplasie qui excédait 65%. L'étude de Wilson-Costeloe et al. étudiant une population de prématurés de moins de 1000g nés entre 2001 et 2004 ne confirmait pas ces résultats et ne préconisait pas l'utilisation de la CPN chez les prématurés à faible risque de dysplasie-broncho-pulmonaire ni chez les patients à haut risque en l'absence d'essais randomisés (69,73).

L'indication de CPN pourrait donc être plus appropriée en ciblant la population la plus à risque de DBP. De nombreuses études ont essayé d'élaborer des scores prédictifs de sévérité de la DBP. La revue systématique de Onland et al. a conclu que seuls deux de ces scores avaient une validité satisfaisante (74–76).

Notre étude montrait en 2011 un taux d'utilisation de la CPN à 6,5% chez les grands prématurés en France. Les déterminants de la prescription de la CPN étaient l'âge gestationnel inférieur à 28SA, le RCIU et l'Apgar inférieur à 7 à 5 minutes de vie. La prescription de CPN n'était pas conforme aux règles de bonnes pratiques dans 22,3% des cas. Ainsi, les prématurés recevant une CPN étaient aussi les plus à risques de séquelles neurologiques, et donc ceux pour qui la prescription de CPN doit être évité au maximum et envisagée de manière prudente et appropriée aux règles de bonnes pratiques après évaluation du rapport risque-bénéfice.



* sdn : salle de naissance

Figure 1 : Diagramme de flux des prématurés nés vivants entre 24 et 32 SA (EPIPAGE 2)

Tableau 1 : Caractéristiques périnatales des prématurés de moins de 32SA sortis vivants (EPIPAGE2)

Caractéristiques	N=3274
AG moy (ET)	28,8 (1,9)
AG<27SA n(%)	552 (16,9)
AG 27-28SA n(%)	740 (22,6)
AG>28SA n(%)	1982 (60,5)
Sexe M n(%)	1712 (52,3)
RCIU n(%)	334 (10,2)
CAN n(%)	2151 (67,8)
RPM n(%)	1189 (36,6)
Chorioamniotite n(%)	626 (23,1)
Surfactant n(%)	2069 (63,8)
IMF n(%)	374 (14,9)
Apgar à 5min<7 n(%)	518 (16,7)
Outborn n(%)	435 (13,3)

Sexe M : sexe masculin

Tableau 2 : Caractéristiques périnatales de la population CPN+/CPN-

	CPN + N=214	CPN - N=2954
AG (SA) moy (ET)	26,3 (1,6)	28,9 (1,9) †
>28SA n(%)	23/214 (10,8)	1898/2954 (64,2) †
27-28SA n(%)	60/214 (28,0)	651/2954 (22,0)
<27SA n(%)	131/214 (61,2)	405/2954 (13,7)
Sexe M n(%)	117/214 (54,7)	1546/2954 (52,3)
CAN n(%)	141/205 (68,8)	1953/2869 (68,1)
RCIU n(%)	34 /214(15,9)	281/2953 (9,5) †
RPM n(%)	76/213 (35,7)	1070/2934 (36,5)
Chorioamniotite n(%)	49/161 (30,4)	560/2454 (22,8) †
Surfactant n(%)	204/211 (96,7)	1795/2928 (61,3) †
IMF n(%)	29/171 (16,9)	330/2272 (14,5)
Apgar 5min<7 n(%)	60/189 (31,8)	441/2818 (15,7) †
Outborn n(%)	25/214 (11,7)	387/2953 (13,1)

Sexe M : sexe masculin

†p<0,05

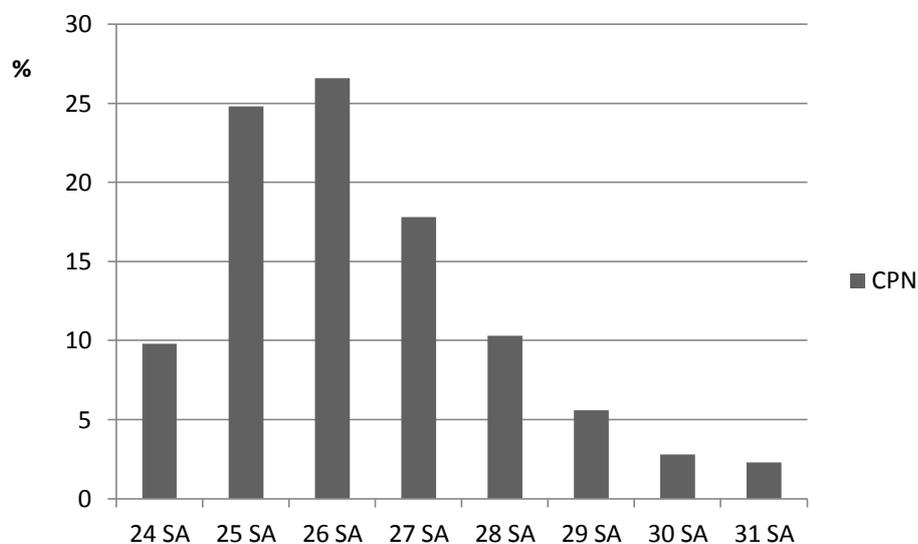
**Figure 2 : Répartition de la CPN par âge gestationnel**

Tableau 3 : Modalités pratiques de la prescription de CPN

	24-26SA N=131	27-28SA N=60	>28SA N=23	N=214
Age début CPN (j) méd	29,0 (21,0-36,0)	23,5 (16,0-30,0)	29,0 (17,0-36,0)	27,0 (20,0-34,0)
AG début CPN (SA) méd	29,4 (28,3-30,3)	30,8 (29,6-31,9)	33,8 (31,9-35,3)	30,1 (29,0-31,9)
Dose (mg/kg/j) méd (IQR)	0,3 (0,1-0,5)	0,3 (0,2-0,5)	0,3 (0,1-0,5)	0,3 (0,1-0,5)
Dose≤0,200mg/kg/j n(%)	53/117 (45,3)	22/57 (38,6)	9/21 (42,9)	84/195 (43,1)
Durée totale (j) méd (IQR)	4 (2-8)	6 (2-9)	3,5 (2-9)	5 (2-8)
Durée≤10jours n(%)	118/127 (92,9)	52/59 (88,1)	20/22 (90,9)	190/208 (91,4)
Type CPN				
Betaméthasone n(%)	104/115 (90,4)	46/49 (93,9)	19/21 (90,5)	169/185 (91,4)
Dexaméthasone n(%)	9/115 (7,8)	3/49 (6,1)	2/21 (9,5)	14/185 (7,6)
Les deux n(%)	2/115 (1,7)	0	0	2/185 (1,0)
FiO2% méd (IQR)	40,0 (30,0-50,0)	40,0 (30,0-50,0)	39,0 (30,0-50,0)	40,0 (30,0-50,0)
FiO2≥40% n(%)	69/122 (56,6)	31/57 (54,4)	10/20 (50,0)	110/199 (55,3)
VMécanique n(%)	106/129 (82,2)	50/60 (83,3)	14/21 (66,7)	170/210 (80,9)
FiO2≥40% n(%)	64/102 (62,8)	29/48 (60,4)	8/13 (61,5)	101/163 (62,0)
CPAP n(%)	21/129 (16,3)	8/60 (13,3)	4/60 (19,1)	33/210 (15,7)
FiO2≥40% n(%)	5/20 (25,0)	2/8 (25,0)	2/4 (50,0)	9 /33(27,7)
Lunettes n(%)	2/129 (1,6)	2/60 (3,3)	3/21 (14,3)	7/210 (3,3)

Tableau 4 : Facteurs déterminants de la prescription de CPN après ajustement

	ORa (IC95%)
>28SA	1
27-28SA	8,3 (4,6-14,9)
<27SA	29,8 (16,8-52,8)
RCIU	3,8 (2,3-6,2)
Apgar 5min<7	2,0 (1,3-2,9)

ORa : Odds ratio ajustés

Tableau 5 : Caractéristiques périnatales et modalités de prescription de la CPN appropriée versus inappropriée

	Appropriée (>J7 et VM) N=164	Inappropriée (≤J7 ou CPAP/Lun) N=47
Caractéristiques		
AG (SA) moy (ET)	26,3 (1,6)	26,6 (1,8)
<27SA n(%)	102/164 (62,2)	27/47 (57,5)
27-28SA n(%)	48/164 (29,3)	12/47 (25,5)
>28SA n(%)	14/164 (8,5)	8/47 (17,0)
Sexe M n(%)	88/164 (53,7)	27/47 (57,5)
CAN n(%)	111/157 (70,7)	28/45 (62,2)
RCIU n(%)	29/164 (17,7)	5/47 (10,6)
RPM n(%)	58/163 (35,6)	17/47 (36,2)
Chorioamniotite n(%)	39/121 (32,2)	10/37 (27,0)
Surfactant n(%)	159/162 (98,2)	42/46 (91,3) [†]
IMF n(%)	23/134 (17,2)	5/34 (14,7)
Apgar 5min<7 n(%)	44/146 (30,1)	15/42 (35,7)
Outborn n(%)	18/164 (10,9)	6/47 (12,8)
Modalités de prescription		
Age début CPN (j) méd	27,5 (20,0-34,0)	27,0 (18,0-43,0)
Dose≤0,200 mg/kg/j n(%)	70/157 (44,6)	14/38 (36,8)
Durée≤10jours n(%)	149/161 (92,6)	41/47 (87,2)
Type CPN		
Betaméthasone n(%)	135/146 (92,5)	34/39 (87,2)
Dexaméthasone n(%)	9/146 (6,2)	5/39 (12,8)
Les deux n(%)	2/146 (1,4)	0
FiO2% méd (IQR)	40,0 (30,0-50,0)	30,0 (25,5-37,0) [†]
FiO2≥40% n(%)	101/158 (63,9)	9/41 (21,9) [†]

Sexe M : sexe masculin

†p<0,05

AUTEUR : Nom : LE POURHIENNEC

Prénom : Anne

Date de Soutenance : 21 Mars 2014

Titre de la Thèse : PRESCRIPTION DE LA CORTICOTHERAPIE POSTNATALE DANS LA DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE CHEZ LES GRANDS PREMATURES EN FRANCE EN 2011. ETUDE DE COHORTE EPIPAGE 2.

Thèse - Médecine - Lille 2014

Cadre de classement : Néonatalogie

DES + spécialité : Pédiatrie

Mots-clés : Dysplasie broncho-pulmonaire-Corticothérapie postnatale-Prématurité-EPIPAGE2

Résumé :

Prescription de la corticothérapie postnatale dans la dysplasie broncho-pulmonaire chez les grands prématurés en France en 2011. Etude de cohorte EPIPAGE 2.

Contexte : La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est une des principales morbidités des prématurés nés avant 32 semaines d'aménorrhée (SA). Elle résulte d'un défaut de l'alvéolarisation et du développement de la vascularisation pulmonaire. L'inflammation joue un rôle primordial dans cette pathologie amenant les néonatalogistes à utiliser la corticothérapie post natale (CPN) pour la prévenir ou la traiter. Devant le risque de paralysie cérébrale lié à l'utilisation de la CPN, des règles de bonnes pratiques ont été publiées par les sociétés Américaines, Canadiennes et Européennes de néonatalogie. L'objectif de l'étude était de décrire la prescription de la CPN chez les grands prématurés en France en 2011, d'en rechercher les facteurs déterminants et de la comparer aux règles de bonnes pratiques de la littérature.

Méthode : Etude multicentrique de cohorte, à partir des données EPIPAGE 2, incluant les prématurés nés entre 24 et 32 SA dans 24 régions françaises et sortis vivants. L'indication appropriée de la CPN était définie par son utilisation après 7 jours de vie chez des prématurés en ventilation mécanique conformément aux données de la littérature.

Résultats : Parmi les 3254 prématurés de moins de 32 SA inclus, 6,5% recevaient une CPN. Soixante et un pourcent des prématurés traités par CPN étaient nés avant 27SA. Respectivement, la durée de traitement et la dose étaient conformes à celles préconisées dans la littérature dans 91,4% et 43,1% des cas. Les facteurs déterminants de la prescription de CPN étaient l'âge gestationnel (AG), le retard de croissance intra-utérin (RCIU) et l'Apgar<7 à 5minutes de vie (respectivement, ORa (IC95%) :29 (17-52), 3 (2-6), 2 (1-3)). L'indication était inappropriée selon notre définition chez 22,3% des prématurés ayant reçu une CPN.

Conclusion : En 2011, 6,5% des grands prématurés recevaient une CPN pour traiter la DBP. Les déterminants de la prescription étaient l'AG, le RCIU et l'Apgar<7 à 5minutes de vie. Dans 22,3% des cas son indication est inappropriée. Compte tenu du risque de séquelles neurologiques lié au traitement et à la population, son utilisation doit être remise en cause et ce d'autant plus dans les indications inappropriées.

Composition du Jury :

Président : Professeur TRUFFERT

Assesseurs : Professeur STORME - Professeur DUHAMEL - Docteur FILY