



UNIVERSITÉ DE LILLE

**FACULTE DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**

Année : 2020

THÈSE POUR LE DIPLOME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**L'hémisuccinate d'hydrocortisone pour la prévention précoce de la  
dysplasie bronchopulmonaire : une revue systématique de littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 19 mars 2020 à 16h

au Pôle Formation

**par Clémence ETIENNE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Laurent STORME**

**Madame le Docteur Sophie GAUTIER**

**Directeur de thèse :**

**Madame le Docteur Alexandra NUYTEN**

# **Avertissement**

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



# TABLE DES MATIERES

<b>I. LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	7
<b>II. INTRODUCTION</b> .....	8
A. La prématurité, définition et épidémiologie .....	8
B. La dysplasie bronchopulmonaire .....	9
C. La corticothérapie post natale.....	13
D. Absence de consensus.....	16
<b>III. MATERIEL ET METHODES</b> .....	20
A. Méthode de recherche et de sélection .....	20
B. Recueil des données et analyses .....	22
a) Recueil des données.....	22
b) Méthodes d'analyse .....	22
<b>IV. RESULTATS</b> .....	24
A. Première partie : les essais cliniques randomisés .....	26
a) Caractéristiques des essais inclus .....	26
b) Résultats des essais inclus .....	30
c) Evaluation des risques de biais.....	33
B. Deuxième partie : études de suivi des essais randomisés .....	35
a) Caractéristiques des essais inclus .....	35
b) Résultats des essais inclus .....	38
c) Evaluation des risques de biais.....	41

<b>V. DISCUSSION</b> .....	44
A. Résumé de la revue systématique de la littérature .....	44
B. Exhaustivité et applicabilité des preuves .....	45
C. Validité interne .....	45
D. Validité externe .....	48
E. Hypothèses physiopathologiques .....	49
F. Interprétation des résultats .....	51
G. Perspectives .....	53
<b>VI. CONCLUSION</b> .....	55
<b>VII. ANNEXES</b> .....	62
A. ANNEXE 1. Stades de la maturation pulmonaire.....	62
B. ANNEXE 2. Facteurs physiopathologiques menant à une réponse inflammatoire pulmonaire .....	63
C. ANNEXE 3. Questionnaire de sondage des pratiques concernant la CPN dans le Nord-Pas-De-Calais .....	64
D. ANNEXE 4. Synthèse des résultats du questionnaire .....	71
E. ANNEXE 5. Stratégie de recherche documentaire .....	72
F. ANNEXE 6. Proposition d'aide à la prescription .....	73

## **L'hémisuccinate d'hydrocortisone pour la prévention précoce de la dysplasie bronchopulmonaire : une revue systématique de littérature**

**Contexte** : La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est une des complications fréquentes de la prématurité. Ce travail vise à faire une revue systématique et critique de la littérature concernant la prévention précoce de la DBP par hydrocortisone, afin de juger de son efficacité et de sa sécurité et d'en déduire la pertinence clinique de son utilisation.

**Méthode** : Les bases de données électroniques PubMed, ScienceDirect et LISSA ont été interrogées pour rechercher les essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité de l'hydrocortisone précoce sur la DBP à 36 SA et les études de suivi évaluant son retentissement sur le neurodéveloppement à long terme. Une analyse qualitative basée sur les recommandations de la Cochrane déterminait le risque de biais et le niveau de preuve de chaque étude incluse.

**Résultats** : Huit études étaient incluses, quatre essais cliniques et quatre études de suivi. Les quatre essais cliniques étaient bien menés et à faible risque de biais. Ils étaient stoppés précocement en raison du sur-risque de perforation digestive, et étaient donc de faible puissance. L'amélioration de la survie sans DBP était inconstante, sans modification de la durée de ventilation mécanique ou de l'oxygénodépendance au retour à domicile. Les canaux artériels retentissants étaient moins fréquents.

Quatre études analytiques suivaient ces cohortes, pour trois d'entre-elles à deux ans d'âge corrigé et une à 5-7 ans. Elles étaient de faible puissance et présentaient des risques de biais de sélection, de confusion et d'attrition en raison de leur méthodologie statistique et des perdus de vue. Il n'y avait pas de différence quant à la survie sans déficience neurodéveloppementale ou au devenir respiratoire à deux ans. A l'âge préscolaire, les résultats étaient en défaveur de l'hydrocortisone avec une diminution du quotient de performance et une augmentation des besoins en rééducation et orthophonie chez les enfants traités, sans atteindre la significativité. Ces résultats restent à confirmer en raison de la faible validité interne de l'étude.

**Conclusion** : En l'état actuel des données de la littérature, il ne semble pas pertinent de recommander la prescription systématique de l'hydrocortisone pour la prévention précoce de la DBP chez le grand prématuré. Ce choix est laissé à l'appréciation du clinicien devant chaque situation selon la balance bénéfices/risques présentée dans ce travail.

## I. LISTE DES ABREVIATIONS

<b>BSID II</b>	Bayley Scales of Infant Development II
<b>CAN</b>	Corticothérapie anténatale
<b>CPN</b>	Corticothérapie postnatale
<b>DBP</b>	Dysplasie Broncho Pulmonaire
<b>DQ</b>	Developmental Quotient
<b>DXM</b>	Dexaméthasone
<b>ECUN</b>	EntéroColite UlcéroNécrosante
<b>EPIPAGE</b>	Etude EPIdémiologique des Petits Ages Gestationnels
<b>FIO2</b>	Fraction inspirée en oxygène
<b>HC</b>	Hydrocortisone
<b>HSHC</b>	Hémisuccinate d'hydrocortisone
<b>HIV</b>	Hémorragie intra-ventriculaire
<b>LMPV</b>	Leucomalacie péri-ventriculaire
<b>MDI</b>	Mental Developmental Index
<b>MMH</b>	Maladie des membranes hyalines
<b>NDI</b>	Neurodevelopmental Impairment
<b>PC</b>	Périmètre Crânien
<b>PDI</b>	Psychomotor Developmental Index
<b>RPM</b>	Rupture prématurée des membranes
<b>RCIU</b>	Retard de Croissance Intra Utérin
<b>RDLS III</b>	Reynell Developmental Language Scale III
<b>ROP</b>	Rétinopathie du Prématuré
<b>SA</b>	Semaines d'Aménorrhées
<b>VM</b>	Ventilation Mécanique

## II. INTRODUCTION

### A. La prématurité, définition et épidémiologie

La prématurité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé comme une naissance survenant entre 22 semaines d'aménorrhées (SA), seuil de viabilité, et 37 SA (1). Cette vaste population, est classée en extrême prématurité, à moins de 28 SA, grande prématurité entre 28 et 32 SA et prématurité modérée entre 32 et 37 SA.

Elle concerne 11,1 % des naissances vivantes dans le monde chaque année (2) avec une répartition géographique variable et une forte incidence dans les pays en voie de développement. La cohorte française EPIPAGE 2 révélait que 6,6 % des nouveau-nés vivants étaient prématurés et 1 % d'entre eux des extrêmes prématurés. La survie augmentait parallèlement à l'âge gestationnel, passant de 31,2% à 24 SA à 98,9% entre 32 et 34 SA. A l'inverse, la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) était diagnostiquée chez 27 % des 23-26 SA contre 4 % des 27- 31 SA (3).

L'évolution de la néonatalogie durant ces 20 dernières années s'est accompagnée d'une nette diminution de la morbi-mortalité, notamment plus chez les extrêmes prématurés avec là encore, de grandes variations géographiques mondiales.

Une cohorte américaine de 360 000 enfants de moins de 1500 grammes montrait ce progrès entre 2000 et 2009 (4) et rapportait des chiffres similaires aux données françaises. Le décès survenait dans 12 % des cas contre 14% neuf ans auparavant ( $p < 0,001$ ). Les morbidités néonatales devenaient plus rares, avec une diminution des infections nosocomiales et des rétinopathies du prématuré. Cependant, l'incidence

de la DBP restait stable ces dernières années, passant de 27,1% à 26,2%, en raison de l'augmentation de la survie des extrêmes prématurés.

Les morbidités à moyen et long terme de la prématurité sont également digestives, avec l'entérocolite ulcéro nécrosante (ECUN) et les perforations, neurologiques avec des hémorragies intra-cérébrales et des séquelles neurodéveloppementales de l'enfant et enfin ophtalmologiques avec la rétinopathie du prématuré (3).

## **B. La dysplasie bronchopulmonaire**

### *- Définition*

La DBP est la principale complication respiratoire de la prématurité. Elle a initialement été définie par Northway en 1967 comme une maladie pulmonaire chronique se développant chez les nouveau-nés prématurés (5). La toxicité d'une exposition prolongée à une ventilation invasive agressive par sa pression inspiratoire et à une FiO<sub>2</sub> élevée étaient mise en cause (6). La DBP dans sa description initiale, appelée « l'ancienne DBP », touchait les prématurés modérés de moins de 34 SA présentant une maladie des membranes hyalines sévère, avant la mise en place de la corticothérapie anténatale et du surfactant exogène. La prise en charge invasive menait à des lésions d'obstructions bronchiques et d'atélectasies d'une part, de surdistensions alvéolaires d'autre part induites par des lésions épithéliales sévères et une fibrose diffuse (7).

L'arrivée de la corticothérapie anténatale et du surfactant exogène a bouleversé la prise en charge de la prématurité dans les années 1990 et modifié la physiopathologie alors connue de DBP. Cette « nouvelle DBP » était définie par le

NIHCD (National Institute of Health Consensus Definition) en 2005, selon les critères de Jobe et Bancalari (8) par une oxygénodépendance à 28 jours de vie. Elle était simple s'il n'y avait pas de besoin en oxygène à 36 semaines d'âge corrigé, modérée pour une FiO<sub>2</sub> inférieure à 30 % et sévère pour une FiO<sub>2</sub> supérieure ou égale à 30% et/ou une pression positive à ce terme. Cette définition, bien que standardisée laisse une part de subjectivité car les objectifs de saturation des prématurés sont inhomogènes selon les centres.

- *Physiopathologie.*

Le développement pulmonaire normal s'étend du début de la grossesse jusqu'à l'âge de 18 ans. Durant la vie fœtale, six stades se succèdent et se régulent entre eux pour arriver à une maturation pulmonaire complète à la naissance (**Annexe 1**).

La nouvelle DBP est la résultante d'une physiopathologie complexe et multifactorielle. Celle-ci n'est plus dominée par l'atteinte des voies respiratoires et du parenchyme mais plutôt par un arrêt de croissance alvéolo-capillaire influencé par des facteurs de risque intrinsèques à l'enfant, et extrinsèques relatifs à sa prise en charge.

La DBP est plus fréquente chez les prématurés les plus immatures, de sexe masculin, d'origine caucasienne et avec des antécédents familiaux d'asthme. Le retard de croissance anténatal, post natal et l'absence de corticothérapie anténatale sont également des facteurs de risque. Il existerait aussi une prédisposition génétique de susceptibilité au développement de cette pathologie respiratoire (9,10).

Une naissance prématurée avant 32 SA survient durant la phase canaliculaire ou sacculaire précoce du développement pulmonaire. Elle interrompt le

développement des voies aériennes distales et la formation alvéolaire et capillaire définitive. L'altération du réseau capillaire induit une majoration des résistances vasculaires pulmonaires. Elle stoppe également la maturation des pneumocytes I en pneumocytes II, responsables de la formation et du stockage du surfactant. Sans cet agent tensio-actif, la compliance pulmonaire chute et la maladie des membranes hyalines se développe.

Les agressions pulmonaires répétées et entretenues créent une inflammation pulmonaire chronique, lit du développement de la DBP. La ventilation mécanique prolongée, les volotraumatismes, les radicaux libres produits lors de l'hyperoxie en sont des causes identifiées (11).

Le contexte infectieux, périnatal par la chorioamniotite ou l'infection néonatale bactérienne précoce, ou postnatale vient aggraver le processus inflammatoire qui accompagne souvent les naissances prématurées. Cette inflammation périnatale est un facteur de risque de développement de DBP, de lésions cérébrales et d'altération du neuro-développement au long cours (12,13). D'autant plus que ce processus inflammatoire n'est pas suffisamment contenu en raison du déficit adrénérgique des grands prématurés (14).

- *Traitement préventif et curatif*

La prise en charge de la DBP repose essentiellement sur sa prévention. Plusieurs axes ont été identifiés pour élaborer une approche moins invasive du nouveau-né prématuré (15). Son traitement curatif est essentiellement symptomatique (**Annexe 2**).

La meilleure prévention de la DBP est la prévention de la naissance prématurée.

La corticothérapie anténatale chez une mère à risque d'accouchement prématuré a une action anti-inflammatoire pulmonaire, permet la maturation des pneumocytes II et donc de diminuer les détresses respiratoires néonatales. Elle diminue la survenue de MMH, mais son effet sur la DBP reste controversé (16).

L'action synergique du surfactant exogène intratrachéal et d'une ventilation en pression positive continue (CPaP) permet de diminuer le temps de ventilation mécanique et l'apparition des lésions pulmonaires. L'administration du surfactant par méthode LISA évite désormais le recours à une ventilation invasive (17).

Lorsqu'elle est nécessaire, la ventilation mécanique doit être la plus courte et la moins invasive possible. L'hypercapnie permissive, des objectifs de saturation adaptés au terme (18) pour lutter contre l'hyperoxie et l'hypoxie permettent de diminuer l'inflammation pulmonaire.

La prévention des apnées centrales du prématuré par la caféine diminue le risque de DBP (19). Un contrôle strict des apports caloriques et hydriques permet de lutter contre une surcharge hydro-sodée et la formation d'un œdème pulmonaire. Le recours à un traitement diurétique est parfois nécessaire. Garantir une croissance post natale optimale malgré des besoins énergétiques nettement majorés est primordial pour permettre une croissance alvéolaire. L'allaitement maternel exclusif non pasteurisé, par ses apports vitaminiques, de facteurs immunologiques, hormonaux et antioxydants naturels, protégerait contre le DBP (20).

Plusieurs traitements pharmacologiques ont été étudiés dans la prévention de la DBP, avec des niveaux de preuves variables. L'éradication de la colonisation par *Ureaplasma urealyticum* par macrolides permettrait de réduire l'incidence de la DBP, mais son utilisation reste controversée (19). L'administration de vitamine A et la

fermeture médicamenteuse d'un canal artériel retentissant sont des pratiques encore controversées à ce jour (15). La supplémentation en Oméga 3, acides gras polyinsaturés, est encore à étudier, mais pourrait diminuer l'incidence de la DBP chez les garçons en permettant une meilleure alvéolarisation (21).

La prévention ou le traitement de la DBP par l'administration de corticoïde en post natal est une pratique courante depuis les années 1990 et fait l'objet de notre travail. Le rationnel de cette utilisation est fondé sur l'action anti-inflammatoire, sur la stimulation de production de surfactant, sur la stabilisation du réseau capillaire pulmonaire et sur la diminution de l'œdème pulmonaire par la corticothérapie (16).

### **C. La corticothérapie post natale**

#### *- Cochranes : traitement précoce versus tardif*

L'usage de glucocorticoïdes systémiques pour la prévention ou le traitement de la DBP est un sujet très controversé, surtout pour ses effets néfastes sur le développement neurologique à long terme.

La première étude évaluant l'efficacité d'une corticothérapie post natale était publiée en 1956, et portant sur les nouveau-nés de mère diabétique (22). Tout comme la seconde étude publiée en 1972, aucun bénéfice respiratoire n'était alors démontré (23). De nombreux essais cliniques étaient réalisés à partir des années 1980, évaluant les effets à court terme de la dexaméthasone sur la DBP. Elle permettait un sevrage plus précoce de la ventilation mécanique et de l'oxygénodépendance chez les enfants ventilés au long cours (24–26). Ces études ont mené à une utilisation large et inhomogène de la corticothérapie post natale, par dexaméthasone essentiellement, dans les services de néonatalogie. En 1989, une

équipe britannique montre que l'usage précoce de la dexaméthasone chez le grand prématuré est associé aux leucomalacies périventriculaires (27). Cette anomalie radiologique montrera quelques années plus tard son association avec la survenue de paralysie cérébrale, avec une altération neurodéveloppementale persistante à l'âge scolaire (28). Dans les années 2000, la physiopathologie de la DBP change, les pratiques également, des alternatives à la dexaméthasone sont recherchées. L'étude préliminaire de Watterberg en 1999 était prometteuse quant à l'efficacité respiratoire (29) et marque le début des essais cliniques sur l'hydrocortisone (HC).

*- Balance bénéfices/risques en défaveur de la Dexaméthasone*

Pour faire le point sur ces nombreux essais, deux revues Cochrane ont été mises à jour en 2017 sur la corticothérapie post natale (CPN) et la DBP, l'une portant sur un traitement débuté précocement (<8 jours) (30), l'autre tardivement (> 7 jours) (31).

La revue évaluant un traitement précoce mettait en évidence son efficacité avec une diminution des échecs d'extubation, de la durée de ventilation, des canaux artériels retentissants et des rétinopathies du prématuré. Il y avait une diminution de survenue de DBP à 28 jours et 36 SA (25,4 % vs 32,2%, RR 0,79, IC [0,72-0,87]) sans modification de la mortalité. Il y avait cependant des effets secondaires graves précoces avec une majoration des perforations et hémorragies digestives (7,4% vs 4,3%, RR 1,72 [1,29-2,30]) et tardifs avec l'augmentation des paralysies cérébrales (10,6% vs 7,4 %, RR 1,42, IC [1,06-1,91]). D'autres effets secondaires étaient notés comme les hyperglycémies, l'hypertension artérielle, la cardiomyopathie hypertrophique et le retard de croissance. Deux tiers des études de cette Cochrane portaient sur la Dexaméthasone. Les analyses en sous-groupes montraient que les bénéfices respiratoires et effets secondaires neurologiques étaient liés à ce type de

corticoïdes. Les auteurs concluaient alors que la balance bénéfices/risques n'était pas en faveur de la CPN précoce, surtout par dexaméthasone (30).

La revue Cochrane concernant une CPN tardive retrouvait sensiblement les mêmes bénéfices avec une diminution de la survenue du décès à 28 jours sans différence au-delà et une diminution de la DBP (49,4% vs 64,2%, RR 0,77, IC [0,67-0,88]). Ces bénéfices étaient également accompagnés d'une tendance à l'augmentation des paralysies cérébrales, sepsis et hémorragies digestives. Les auteurs concluaient que son utilisation devait être prudente au vu de cette balance bénéfices/risques, et que d'autres études étaient nécessaires (31).

Les effets secondaires à long terme de la dexaméthasone sont essentiellement neurologiques(32,33), avec une atteinte motrice précoce (34,35) et persistante à l'âge scolaire(28). Malgré ses bénéfices respiratoires (36,37), la dexaméthasone ne peut être recommandée pour la prévention ou le traitement de la DBP.

La bétaméthasone est la molécule la moins étudiée, elle semblerait avoir les mêmes bénéfices que la dexaméthasone. Aucun essai clinique randomisé n'a été réalisé à ce jour pour étudier l'efficacité et la sécurité de la bétaméthasone dans le traitement ou la prévention de la DBP.

- *Hydrocortisone : alternative à la Dexaméthasone ?*

La dexaméthasone, par sa liaison exclusive aux récepteurs glucocorticoïdes, a une action anti-inflammatoire, dose dépendante, puissante et prolongée. A l'inverse, l'hydrocortisone se lie de manière équilibrée aux récepteurs minéralo et glucocorticoïdes. Son action anti-inflammatoire est de courte durée et moins puissante. L'hydrocortisone ne contient pas de sulfite, excipient mis en cause dans la neurotoxicité au long cours de la dexaméthasone (35,38).

Elle apparaît alors comme une alternative intéressante à la dexaméthasone pour la prévention précoce de la DBP chez l'extrême prématuré. Son utilisation à faibles doses permet de substituer le déficit adrénérgique précoce qui accompagne la naissance prématurée (39) et qui est un facteur de risque de DBP identifié.

#### **D. Absence de consensus**

- *Guides de bonnes pratiques USA, Canada, Europe*

Basées sur cette littérature scientifique, les Sociétés savantes de néonatalogie ont émis des recommandations concernant la CPN pour la prévention et le traitement de la DBP. L'American Academy of Pediatrics conjointement à la Société de Pédiatrie du Canada ont publié des règles de bonnes pratiques en 2002 puis 2012 (40,41), D. Sweet a mis à jour l'équivalent européen en 2019 (42). Ces guides restaient flous, laissant une grande place à l'expertise de chaque médecin et à la discussion avec les parents. La CPN n'y était jamais recommandée de manière systématique, mais à envisager après 7 jours de vie, pour les sociétés nord-américaines, ou 2 semaines de vie pour la société européenne chez les extrêmes prématurés dépendant d'une ventilation mécanique. Le traitement devait être instauré dans l'objectif de permettre l'extubation ou d'éviter une réintubation. La molécule recommandée était la dexaméthasone, malgré ses effets neurologiques au long cours, à la dose minimale efficace (0,05 à 0,15 mg/kg/jour) sur une cure courte, entre 3 et 10 jours. Au niveau national, l'AFSSAPS publiait en 2010 (43) des recommandations encore plus restreintes, au-delà de 3 semaines de vie avec de la bétaméthasone.

Toutes ces Sociétés savantes s'accordaient pour affirmer qu'il n'y avait pas de place pour la prévention de la DBP par une corticothérapie précoce chez le grand prématuré en raison du faible niveau de preuve.

- *Hétérogénéité des pratiques cliniques nationales et internationales*

Malgré les effets indésirables décrits et les recommandations restrictives, la corticothérapie post natale est largement prescrite pour prévenir ou traiter la DBP.

Une étude française multicentrique menée en 2006 montrait que 75% des services de niveau IIb et III interrogés avaient un protocole de service spécifique d'utilisation et que 57 % d'entre eux la prescrivait. La dexaméthasone était quasiment abandonnée au profit de la bétaméthasone, toujours en curatif et dans 70% des cas tardivement (> J14) (44).

L'étude EURAIL publiée en 2003 (45) révélait des chiffres similaires au niveau européen, avec 67 % des centres interrogés la prescrivait, moitié du temps chez des patients déjà extubés, et un tiers des cas sur une durée prolongée. La Cohorte EPICE, plus récente, confirme au niveau européen l'utilisation fréquente de la CPN chez 14% des nouveau-nés de moins de 30 SA, avec de très grandes variations régionales, de 3 à 49 % (46).

Au sein de la région Nord Pas de Calais, un questionnaire de sondage a été envoyé aux cinq services de réanimation néonatale (**Annexe 3**). Il a permis de mettre en avant l'hétérogénéité d'utilisation de la CPN dans cette indication (**Annexe 4**). Aucun centre n'a de protocole de service, les prescriptions sont faites au cas par cas, après discussion au sein de l'équipe médicale essentiellement à visée curative tardive. Seul un centre met en pratique la prévention précoce par hydrocortisone chez le grand prématuré selon le protocole PREMILOC, mais pas de manière

systematique. L'hétérogénéité des pratiques se retrouve entre les centres, mais également au sein des mêmes centres avec de grandes variations du type de molécules, de posologie, des indications de prescriptions, durée de traitement et surveillance.

## **OBJECTIF**

L'objectif de cette étude est d'effectuer une revue systématique des essais cliniques randomisés contrôlés portant sur la prévention précoce de la dysplasie bronchopulmonaire chez le grand prématuré par l'hydrocortisone. Il s'agit d'une revue critique et une analyse qualitative des données de la littérature actuelle sur ce sujet. Le but étant de faire une synthèse sur les données d'efficacité et de sécurité sur le plan respiratoire et général à court terme, et des effets sur le développement neurologique à long terme, pour en déduire la pertinence clinique de son utilisation.

L'intérêt final de cette revue réside dans la rédaction d'un protocole régional de prescription de l'hydrocortisone dans cette indication, dans une population cible déterminée.

### III. MATERIEL ET METHODES

#### A. Méthode de recherche et de sélection

Ce travail est une revue systématique qualitative de la littérature sur la prévention précoce de la DBP par l'hydrocortisone dans une population de grands prématurés. Le protocole d'étude a été établi selon les recommandations de la Cochrane de 2011 sur les revues systématiques (47) et rédigé selon les recommandations PRISMA (48).

Les recherches étaient basées sur la littérature scientifique publiée entre Janvier 1990 et Janvier 2020. Elles étaient menées sur le moteur de recherche électronique PubMed utilisant la base de données MedLine.

Deux axes de recherche étaient menés conjointement pour estimer le plus précisément la pertinence clinique globale de ce traitement. Le premier recherchait les essais cliniques randomisés pour l'évaluation de l'efficacité de la prévention précoce de la DBP par l'hydrocortisone dans une population de grands prématurés, contrôlé par placebo. Le deuxième recherchait les études de suivi des patients ayant participé aux essais randomisés pour l'évaluation de la sécurité de ce traitement à long terme.

La stratégie de recherche était basée sur les termes MESH : hydrocortisone, cortisone, hormone surrénalienne, insuffisance surrénale et DBP ((((((hydrocortisone) OR cortisone) OR adrenal cortex hormone) OR adrenal insufficiency) AND bronchopulmonary dysplasia). Les résultats étaient filtrés pour ne montrer que les essais cliniques randomisés, portant sur des enfants entre la naissance et 23 mois (**Annexe 1**).

Des recherches complémentaires étaient menées secondairement sur les bases de données Science Direct, LISSA pour s'assurer de l'exhaustivité des essais recueillis par Pubmed. Les références des études screenées étaient toutes évaluées selon les critères d'éligibilités avant d'être incluses.

Les critères d'inclusion se basaient sur les recommandations de la Cochrane (47) :

- Essai clinique randomisé contrôlé contre placebo
- Etude épidémiologique descriptive de suivi de cohorte des essais randomisés
- Essai publié
- Population de grands prématurés
- Corticothérapie post natale précoce (dans la première semaine) par hydrocortisone
- Critère de jugement principal comprenant l'évaluation de la DBP à 36 SA
- Critères de jugements secondaires évaluant la sécurité de l'hydrocortisone comprenant le devenir neurologique à long terme
- Publication en anglais ou français

Les critères d'exclusion étaient :

- Méta-analyse ou Cochrane
- Autres langues qu'anglais ou français
- Absence de publication dans une revue scientifique
- Essai sur modèles animaux
- Essai utilisant une autre molécule que l'hydrocortisone

## **B. Recueil des données et analyses**

### *a) Recueil des données*

L'objectif de ce travail étant de faire une synthèse actualisée sur ce thème. De nombreuses données démographiques néonatales, d'efficacité et de sécurité étaient recueillies. Une deuxième lecture était effectuée par un relecteur indépendant. Ces données étaient consignées pour chaque article sous forme d'un tableau de synthèse pour les essais cliniques randomisés (**Tableau 2**) et les études de suivi (**Tableau 4**).

### *b) Méthodes d'analyse*

L'analyse des données en terme qualitatif était basée sur l'évaluation du risque de biais de chaque étude incluse. Il s'agissait d'une analyse standardisée, systématique respectant les recommandations de la Cochrane pour la rédaction des revues de littérature d'essais cliniques (47). Ces résultats étaient synthétisés sous forme de figures. Les analyses critiques des essais randomisés étaient basées sur les recommandations CONSORT(49). Celles des études de suivi étaient basées sur les recommandations STROBE (50).

Le grade de recommandation et le niveau de preuve scientifique était évalué pour chaque essai thérapeutique selon l'échelle de l'HAS (51), qui était résumée dans le **Tableau 1**.

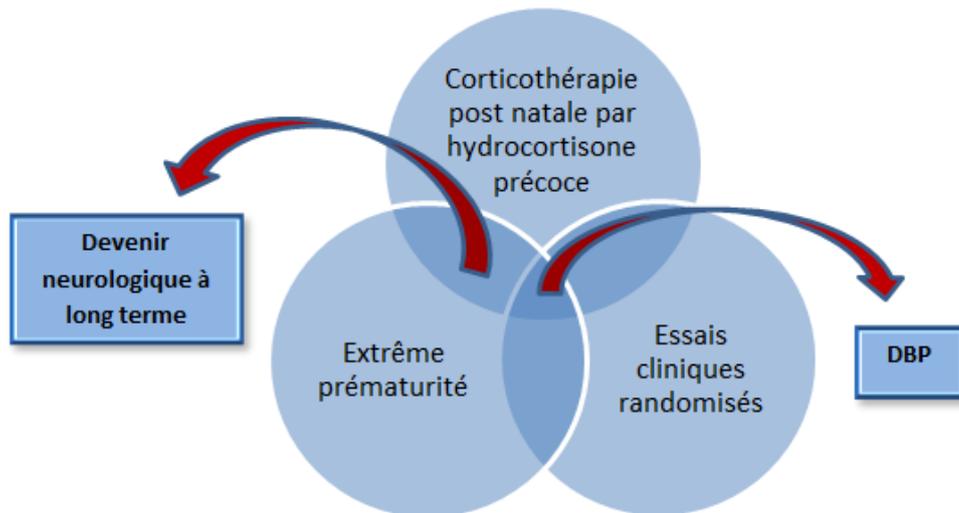
Ce travail n'avait pas pour objectif de mener une analyse quantitative des données extraites.

**Tableau 1.** Grade de recommandations selon l'HAS.

Grades des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
<p style="text-align: center;"><b>A</b> <b>Preuve scientifique établie</b></p>	<p><b>Niveau 1</b> -Essais comparatifs randomisés de forte puissance -Méta-analyses d'essais comparatifs randomisés -Analyses de décision fondées sur des études bien menées</p>
<p style="text-align: center;"><b>B</b> <b>Présomption scientifique</b></p>	<p><b>Niveau 2</b> -Essais comparatifs randomisés de faible puissance -Etudes comparatives non randomisées bien menées -Etudes de cohortes</p>
<p style="text-align: center;"><b>C</b> <b>Faible niveau de preuve scientifique</b></p>	<p><b>Niveau 3</b> -Etudes cas-témoins</p> <p><b>Niveau 4</b> -Etudes comparatives comportant des biais importants -Etudes rétrospectives -Séries de cas -Etudes épidémiologiques descriptives (transversales, longitudinales)</p>

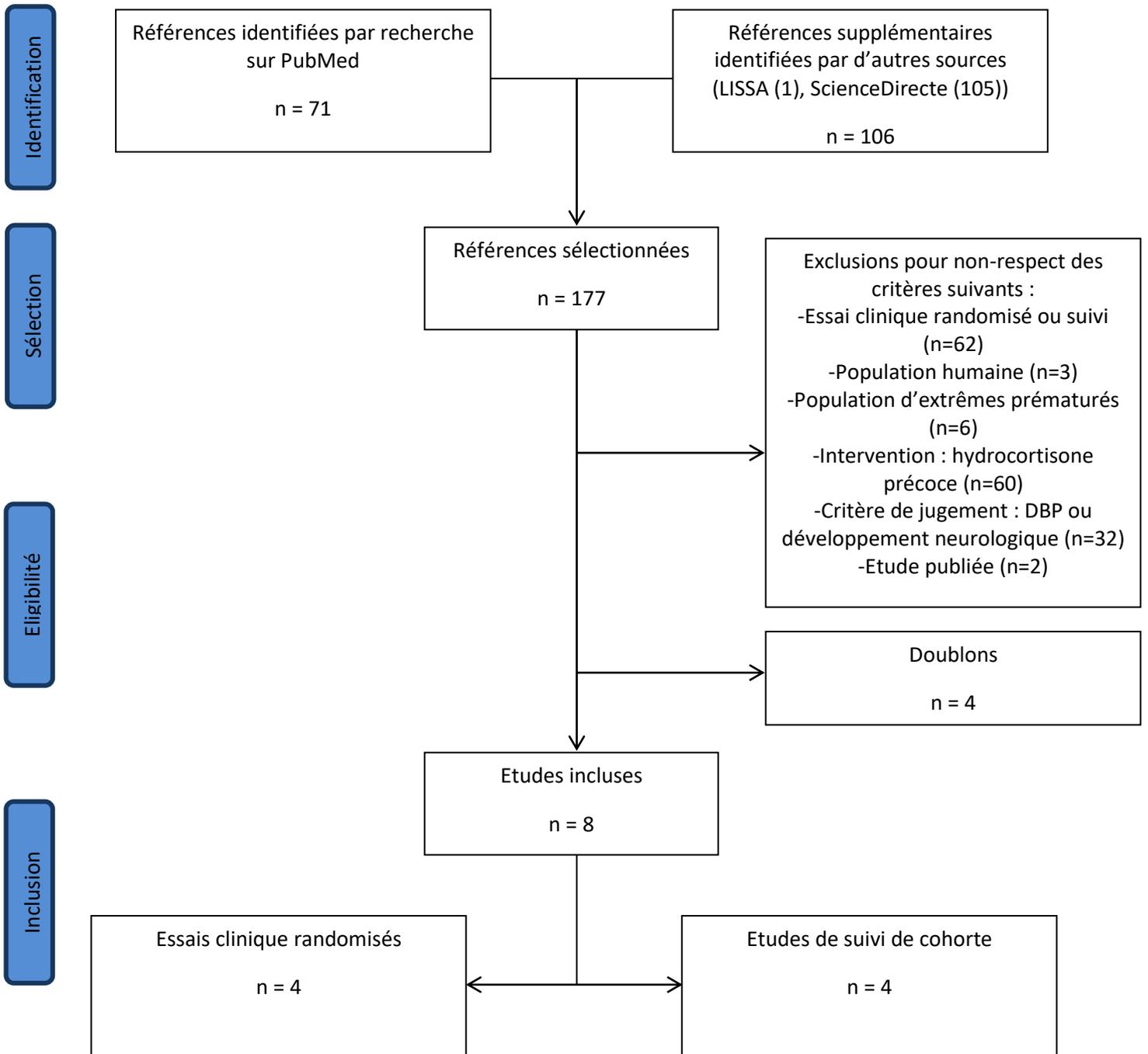
## IV. RESULTATS

Les mots-clés choisis et introduits dans la base de données permettaient de recouper les trois concepts d'intérêts : les essais cliniques randomisés, la prématurité et la corticothérapie post natale précoce par hydrocortisone.



**Figure 1.** Combinaison des concepts recherchés.

L'équation de recherche (((((hydrocortisone) OR cortisone) OR adrenal cortex hormone) OR adrenal insufficiency) AND bronchopulmonary dysplasia), permettait d'obtenir 71 résultats sur PubMed et 106 à partir des autres moteurs de recherche. Quatre essais randomisés, incluant 982 patients grands prématurés, étaient identifiés dans cette revue systématique. Deux d'entre eux avait un suivi de leur cohorte à 24 mois et un d'entre eux à 24 mois et à l'âge préscolaire pour un total de quatre études de suivi incluses.



**Figure 2.** Diagramme de flux

## A. Première partie : les essais cliniques randomisés

### a) *Caractéristiques des essais inclus*

Les quatre études incluses étaient des essais cliniques randomisés, multicentriques menés dans 4 pays différents, sur une période de 12 ans, entre 2004 et 2016. Leurs caractéristiques étaient résumées dans le **Tableau 2**. Leurs effectifs étaient hétérogènes, les études de Watterberg (52) et de Baud (53) incluaient respectivement 360 patients et 521 patients alors que celles de Peltoniemi (54) et Bonsante (55) ne comportaient que 50 et 51 patients. Aucune n'atteignait le nombre de sujets nécessaires prévu, trois étaient stoppées précocement pour mise en évidence d'un effet indésirable grave (perforation digestive) et une pour des raisons financières non précisées.

Elles portaient toutes sur une population de nouveau-nés prématurés. Les articles de Peltoniemi et Bonsante portaient sur une population de grands prématurés, jusqu'à 30 SA et 1250 grammes tandis que les autres articles la restreignaient à une population d'extrêmes prématurés de moins de 28 SA et 1000 grammes. Ils devaient être dépendants d'une ventilation mécanique à l'inclusion pour toutes les études à l'exception de l'étude de Baud. L'inclusion se faisait toujours précocement, dans les 48 premières heures. Les critères d'exclusion étaient similaires entre toutes les études, à l'exception de l'étude française de Baud, qui excluait les retards de croissance intra-utérins.

Le traitement testé était toujours l'hydrocortisone administrée par voie intraveineuse sur une période courte et contrôlé contre placebo. La dose cumulée administrée diminuait à chaque nouvelle étude, passant de 13,5 mg/kg en 2004 avec Watterberg à 8,5 mg/kg en 2016 dans PREMILOC. L'attitude des auteurs vis-à-vis

des traitements adjuvants influençant la survenue de DBP, essentiellement les corticoïdes, était différente. Dans la moitié des études, l'administration de corticoïdes durant le traitement menait à l'exclusion de l'enfant, les autres études les déconseillaient seulement. Concernant l'usage de l'ibuprofène, l'étude PREMILOC était la seule à le contre-indiquer le premier jour de vie.

Le critère de jugement principal était pour tous la survie sans DBP à 36 semaines d'âge corrigé, définie comme une oxygénodépendance ou support ventilatoire à ce terme. Deux auteurs utilisaient des méthodes de mesure standardisées pour ce critère subjectif. L'équipe de Watterberg définissait la FiO<sub>2</sub> minimale pour obtenir une saturation stable supérieure ou égale à 90 % dans un système de Hood. Des néonatalogistes, en aveugle, effectuaient un test standardisé de réduction en oxygène pour l'étude de Baud.

Les critères de jugement secondaires étaient similaires dans les essais inclus. Ils regroupaient des données d'efficacité de l'hydrocortisone (la survie, la DBP chez les survivants, la durée d'oxygénodépendance, la sortie sous oxygène), des données d'étiopathogénie (durée de ventilation mécanique, pressions de ventilation) et de sécurité (croissance staturo-pondérale à 36 SA, statut du canal artériel et survenue d'évènements indésirables notamment de perforations digestives, de sepsis nosocomiaux, d'hémorragies intra-ventriculaires).

**Tableau 2.** Caractéristiques des études incluses.

	<b>Watterberg, 2004</b>	<b>Peltoniemi, 2005</b>	<b>Bonsante, 2007</b>	<b>Baud, 2016</b>
<b>Design</b>	Essai clinique randomisé	Essai clinique randomisé	Essai clinique randomisé	Essai clinique randomisé
<b>Période</b>	Décembre 2001 à Novembre 2003	Août 2002 à Mars 2004	Avril 2003 à Septembre 2005	Mai 2008 à Janvier 2014
<b>Lieux (nombre de centres)</b>	Etats-Unis (9)	Finland (3)	Italie (2)	France (21)
<b>Nombre de sujets nécessaires</b>	790	320	138	786
<b>Nombre de participants (Traitement/contrôle)</b>	360 (180/180)	51 (25/26)	50 (25/25)	521 (255/266)
<b>Arrêt précoce de l'étude (raison)</b>	OUI (sur-risque de perforation digestive)	Oui (sur-risque de perforation digestive)	Oui (sur-risque de perforation digestive dans études contemporaines)	Oui (raisons financières)
<b>Nombre de perdus de vue</b>	3 (<1%)	0	0	0
<b>Critères d'inclusion</b>	PN 500 à 999 g + Ventilation mécanique	PN 501 à 1250g 23+0 à 30+0 SA + Ventilation mécanique	PN 500 à 1249g 24 à 30 SA + ventilation mécanique + Surfactant	24 à 27+6 SA
<b>Délai d'inclusion (heure)</b>	H12-H48	< H36	< H48	< H24
<b>Stratification</b>	Centre + PN	PN	PN, AG, CAN	Classes d'AG
<b>Critères d'exclusion</b>	Anomalie ou sepsis congénital majeur, administration d'autre corticoïde, grossesses multiples ≥ 3	Malformations létales, anomalie chromosomique suspectée	Malformations cardio-pulmonaires, anoxie, décès < H12	RPM, RCIU, anoxie, malformations congénitales ou anomalies chromosomiques connues

	<b>Watterberg, 2004</b>	<b>Peltoniemi, 2005</b>	<b>Bonsante, 2007</b>	<b>Baud, 2016</b>
<b>Intervention</b>	Hydrocortisone J0-J12 : 0,5 mg/kg/12h J13-15 : 0,5 mg/kg/24h [Dose cumulée 13,5 mg/kg]	Hydrocortisone J0-J2 : 0,67 mg/kg/8h J3-J4 : 0,5 mg/kg/8h J4-J10 : 0,37 mg/kg/12h [Dose cumulée 11,5 mg/kg]	Hydrocortisone J0-J9 : 0,5 mg/kg/12h J10-J12 : 0,5 mg/kg/24h [Dose cumulée 10,5 mg/kg]	Hydrocortisone J0-J7 : 0,5 mg/kg/12h J8-10 : 0,5 mg/kg/24h [Dose cumulée 8,5 mg/kg]
<b>Contrôle</b>	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
<b>Traitements adjuvants</b>	Glucocorticoïdes postnataux non permis	Corticoïdes postnataux « déconseillés »	Exclusion si administration de tout autre corticoïdes durant le traitement	Contre-indication de l'ibuprofène à J1 et des corticoïdes durant le traitement Recommandations non obligatoires sur la ventilation
<b>Critère de jugement principal</b>	Survie sans DBP	Survie sans DBP	Survie sans DBP	Survie sans DBP
<b>Méthode de mesure de la DBP</b>	FiO2 mini pour SaO2 ≥ 90% avec Hood 4h	Non précisée	Non précisée	Test standardisé de réduction d'O2
<b>Critères de jugement secondaires</b>	Décès, DBP chez les survivants, Durée de VM, d'O2, d'hospitalisation, croissance. Survenue de perforation digestive, ECUN, sepsis nosocomial. canal artériel retentissant, ROP, HIV, LMPV, corticoïdes.	Décès, DBP chez les survivants, Durée de VM, d'O2, d'hospitalisation, croissance. Survenue de perforation ou hémorragie digestive, ECUN, sepsis nosocomial. Canal artériel retentissant, ROP, HIV, LMPV, corticoïdes.	Décès, durée de VM, d'hospitalisation, O2dépendance à 36 SA, croissance. Survenue de perforation ou hémorragie digestive, ECUN, sepsis nosocomial. Canal artériel traité, ROP, HIV, LMPV, Dexaméthasone pour DBP. Paralyse cérébrale à 36 SA.	Décès, taux d'extubation à J10, sevrage à 36 SA du support ventilatoire et O2. Survenue de perforation ou hémorragie digestive, ECUN, sepsis nosocomial, hémorragie pulmonaire. Canal artériel fermé chirurgicalement, ROP, HIV, LMPV.

AG : âge gestationnel, ECUN : entérocolite ulcéronécrosante, HIV : hémorragie intraventriculaire, LMPV : leucomalacie péri-ventriculaire, PN : poids de naissance, ROP : rétinopathie du prématuré.

## ***b) Résultats des essais inclus***

Les résultats des critères de jugement principaux et secondaires sont résumés dans le **Tableau 3**.

Deux études ne retrouvaient pas de différence de survie sans DBP à 36 SA entre les groupes hydrocortisone et placebo. L'étude de Bonsante montrait une augmentation significative de la survie sans DBP à 36 SA, qui survenait chez 64% (16/25) des patients traités contre 32 % (8/25) des patients du groupe placebo (OR 3,78, IC [1,0-14,8],  $p = 0,023$ ). L'étude de Baud, montrait une amélioration de 9 % de la survie sans DBP à ce terme (OR 1,48, IC [1,02-2,16],  $p = 0,04$ ). Il n'y avait pas de différence quant à la survenue de la DBP ou du décès, à l'exception de l'étude de Bonsante, qui retrouvait une diminution des décès avant la sortie (4/25 vs 10/25,  $p=0,05$ ). Pour étayer l'efficacité de l'hydrocortisone sur le plan respiratoire par une démonstration étiologique, l'étude de Baud révélait indirectement une modification de la durée de ventilation. Leurs patients traités étaient significativement plus nombreux en ventilation spontanée à 10 jours de vie (60 % vs 44 %, OR 2,07 [1,42-3,02],  $p=0,0002$ ). L'équipe de Peltoniemi montrait, une diminution des pressions de ventilation ( $p = 0,03$ ) et de la durée d'oxygénodépendance de 62 jours à 34 jours grâce au traitement ( $p = 0,02$ ). Aucune étude ne montrait de modification de la durée d'hospitalisation ou du type de support respiratoire à la sortie.

Seule l'équipe italienne de Bonsante retrouvait une diminution du recours à la dexaméthasone post natale à visée respiratoire (7/23,30% vs 12/19, 63%,  $p < 0,05$ ). Ce paramètre n'était pas évalué par l'étude PREMILOC.

La moitié des études montrait qu'il y avait significativement plus de perforations digestives dans le groupe traitement. Cet évènement indésirable grave survenait chez 17 patients traités sur 180 (9%) contre 4 patients sur 180 (2%,  $p=0,01$ ) du groupe placebo dans l'étude de Watterberg. Dans l'étude de Peltoniemi, il survenait chez 4 patients sur 25 (16%) traités et aucun du groupe placebo ( $p=0,05$ ).

Il n'était pas mis en évidence d'autre effet indésirable ni de modification de la croissance staturo-pondérale à 36 SA d'âge corrigé.

**Tableau 3.** Principaux résultats des études incluses.

	<b>Watterberg, 2004</b>	<b>Peltoniemi, 2005</b>	<b>Bonsante, 2007</b>	<b>Baud, 2016</b>
<b>Survie sans DBP % OR [IC 95]</b>	35 % vs 34 % 1,20 [0,72-1,99]	64% vs 54 % 1,52 [0,50-4,69]	<b>64 % vs 32 % **</b> 3,78 [1,0-14,8] p=0,023	<b>60 % vs 51 % **</b> 1,48 [1,02-2,16] p=0,04
<b>DBP % OR [IC 95]</b>	-	28 % vs 42 % 0,53 [0,17-1,71]	27 % vs 47 % p>0,05	22 % vs 26 % 0,82 [0,58-1,16]
<b>Décès % OR [IC 95]</b>	16 % vs 17 % 0,89 [0,48-1,63]	8 % vs 12 % 0,67 [0,10-4,37]	<b>16 % vs 40 % **</b> p = 0,05	19 % vs 25 % 0,67 [0,43-1,05]
<b>Durée de ventilation (j)</b>	32 vs 35 p = 0,86	4 vs 13 P = 0,25	4 vs 15	<b>Extubation à J10 : 60 % vs 44 % **</b> 2,07 [1,42-3,02]
<b>Durée d'oxygénodépendance (j)</b>	69 vs 69 p = 0,16	<b>34 vs 62 **</b> p = 0,02	-	<b>Sevrage O2 à 36SA : 55 % vs 45 % **</b> 1,31 [1,02-1,68] p=0,03
<b>Jours d'hospitalisation</b>	98 vs 96 p = 0,85	82 vs 91 p = 0,73	79 vs 90	-
<b>O2 à la sortie</b>	-	-	0 % vs 13 %	6 % vs 5 %
<b>Corticoïdes systémiques % OR [IC 95]</b>	38 % vs 41 % 0,79 [0,49-1,28]	28 vs 46 % 0,45 [0,14-1,45]	DXM : <b>30 % vs 63 % **</b> p < 0,05	-
<b>Canal artériel retentissant % OR [IC 95]</b>	52 % vs 49 % 1,02 [0,63-1,66]	<b>36 % vs 73 % **</b> 0,21 [0,06-0,68]	32 % vs 40 %	CAF par chirurgie <b>15 % vs 21 % **</b> 0,63 [0,42-0,97]
<b>Perforation digestive % OR [IC 95]</b>	<b>9 % vs 2% **</b> 4,67 [1,43-15,30]	<b>16 % vs 0 % **</b> p = 0,05	8,3 % vs 4,7 %	5 % vs 4 % 1,27 [0,57-2,80]
<b>ECUN % OR [IC 95]</b>	4 % vs 8 % 0,47 [0,18-1,22]	8 % vs 4 % 2,17 [0,19-25,6]	4,1 % vs 9,4 %	7 % vs 5 % 1,51 [0,72-3,16]
<b>Sepsis nosocomial % OR [IC 95]</b>	44 % vs 42 % 1,08 [0,70-1,68]	Entre J3 et J28 32 % vs 15 % 2,59 [0,67-10,1]	24 % vs 18 %	31 % vs 25 % 1,30 [0,94-1,81]
<b>HIV % OR [IC 95]</b>	42 % vs 36 % 1,33 [0,83-2,14]	52 % vs 42 % 1,48 [0,49-4,46]	Grade 3, 4 : 4 % vs 9,5 %	Grade 3,4 : 15 % vs 14 % 1,07 [0,65-1,77]
<b>LMPV % OR [IC 95]</b>	7 % vs 8 % 0,98 [0,33-2,94]	12 % vs 8 % 1,64 [0,25-10,7]	4,3 % vs 10 %	2 % vs 4 % 0,41 [0,13-1,31]
<b>ROP % OR [IC 95]</b>	80 % vs 85 % 0,64 [0,31-1,33]	Grade 3 : 4 % vs 4% 1,10 [0,06-18,6]	Grade 3, 4 : 13 % vs 23 %	Grade 3, 4 : 2 % vs 1 %
<b>Poids à 36 SA (g)</b>	2014 vs 2034 P = 0,22	-	1800 vs 1770	Z score : -1,55 vs -1,43
<b>PC à 36 SA (cm)</b>	31,2 vs 30,9 p = 0,25	-	31 vs 31	Z score : -1,49 vs -1,49

Comparaisons groupe hydrocortisone vs placebo. \*\*Résultats significatifs. ECUN : Entéroclite ulcéronécrosante, HIV : Hémorragie intra-ventriculaire, LMPV : Leucomalacie périventriculaire, ROP : Rétinopathie du prématuré, PC : Périmètre crânien.

### *c) Evaluation des risques de biais*

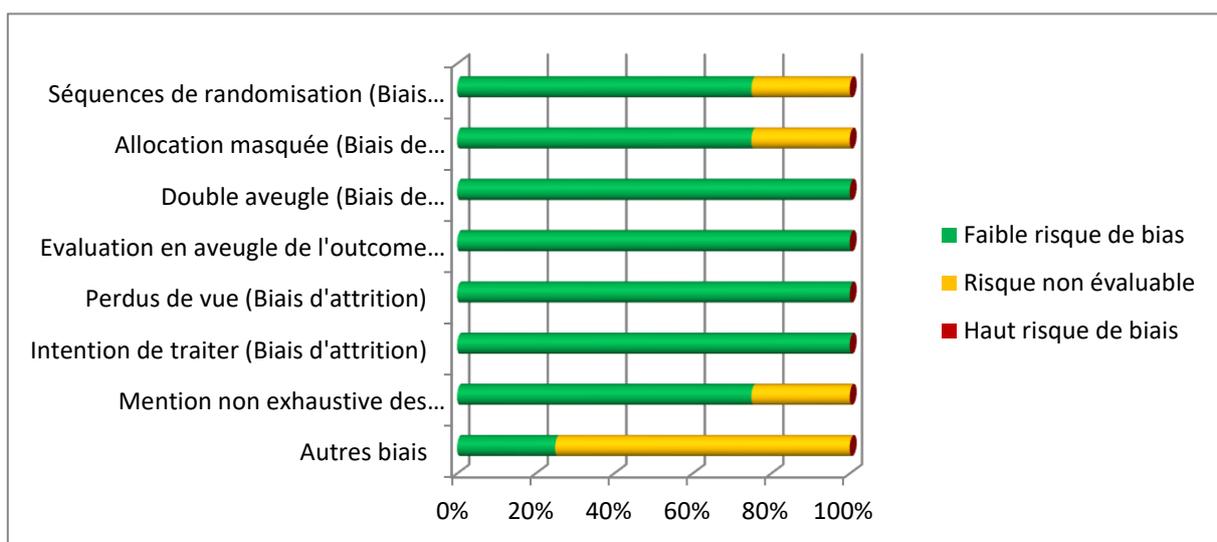
Ces quatre essais étaient jugés majoritairement à faible risque de biais, ou à risque non évaluable, concernant les sept axes de biais identifiés par la Cochrane. Ils sont précisés pour chaque étude dans la **Figure 3** et synthétisés sous forme de pourcentage dans la **Figure 4**.

Toutes les études avaient une randomisation de bonne qualité, à l'exception de celle de Peltoniemi qui était à risque non évaluable car multicentrique et dont les modalités n'étaient pas précisées. La méthode d'allocation était adéquate pour la moitié des études. Le risque de biais de sélection était non évaluable pour l'étude de Watterberg, puisque les enveloppes d'allocation n'étaient pas scellées ou opaques, et également pour Peltoniemi, qui n'en précisait pas les modalités. Le risque de biais de performance était faible puisque le double aveugle était de bonne qualité dans toutes les études. Toutes les études avaient un faible risque de biais de mesure, puisque l'aveugle était respecté de l'allocation à l'évaluation du critère de jugement. Le risque de biais d'attrition était faible pour toutes les études. Seule l'étude de Watterberg avait un risque non évaluable de biais de notification en raison de l'interprétation de résultats selon la stratification post-hoc sur la chorioamniotite.

	Séquences de randomisation (Biais de sélection)	Allocation masquée (Biais de sélection)	Double aveugle (Biais de performance)	Evaluation en aveugle de l'Outcome (biais de mesure)	Perdus de vue (Biais d'attrition)	Intention de traiter (Biais d'attrition, biais de confusion)	Mention non exhaustive des résultats (Biais de notification)	Autres biais
Watterberg, 2004	+	?	+	+	+	+	?	?
Peltoniemi, 2005	?	?	+	+	+	+	+	?
Bonsante, 2007	+	+	+	+	+	+	+	?
Baud, 2016	+	+	+	+	+	+	+	+

Vert : faible risque de biais. Jaune : risque de biais non évaluable. Rouge : risque de biais important

**Figure 3.** Synthèse des risques de biais pour chaque essai clinique.



**Figure 4.** Synthèse des risques de biais représentés sous forme de pourcentage pour toutes les études incluses.

## **B. Deuxième partie : études de suivi des essais randomisés**

### ***a) Caractéristiques des essais inclus***

Pour l'évaluation du retentissement neurodéveloppemental à moyen et long terme du traitement par hydrocortisone, quatre études analytiques longitudinales étaient incluses sur une période entre 2004 et 2016. Elles portaient sur trois des quatre cohortes créées pour les essais cliniques randomisés pour un effectif total de 676 patients sur les 982 initialement inclus. Leurs caractéristiques sont présentées dans le **Tableau 4**. Un suivi à deux ans d'âge corrigé était mené sur les cohortes de Watterberg (56), Peltoniemi (57) et Baud (58,59). La cohorte finlandaise de Peltoniemi (60) était également évaluée au plus long cours, à l'âge préscolaire, entre 5 et 7 ans. L'équipe italienne de Bonsante ne suivait pas sa cohorte.

Les taux de suivi étaient satisfaisants, entre 77 et 98 % à deux ans d'âge corrigé et de 80 % à l'âge préscolaire dans la cohorte finlandaise. Aucune étude n'était analysée en intention de traiter. Ces quatre études portaient sur des effectifs hétérogènes. Aucune étude n'émettait de nouvelle hypothèse statistique pour le suivi. Aucune ne calculait le nombre de sujets nécessaires, sauf Watterberg où il était estimé à 712 pour 252 patients finalement inclus. 45 enfants de la cohorte de Peltoniemi étaient évalués à deux ans et 37 à l'âge préscolaire. L'étude PREMILOC suivait 379 enfants à deux ans d'âge corrigé.

Les enfants inclus dans ces études de suivi étaient les enfants initialement inclus dans les essais randomisés visant à évaluer l'efficacité de l'hydrocortisone dans le DBP. Leur population était donc définie surtout par la population incluse dans l'essai clinique. Rappelons que la cohorte de Watterberg portait sur les prématurés de moins de 999 grammes, celle de Baud sur les moins de 28 SA et celle de

Peltoniemi sur les grands prématurés de moins de 30 SA, moins de 1250 grammes. La cohorte de Baud était la seule à inclure les enfants en ventilation spontanée et exclure les retards de croissance intra-utérins.

L'intervention était, pour tous les essais initiaux, l'administration précoce d'hydrocortisone par voie intra veineuse contrôlée contre placebo. Les posologies d'hydrocortisone étaient variables, la dose cumulée administrée était plus faible dans les études plus récentes.

L'objectif de ces études de suivi était d'évaluer le retentissement sur le développement neurologique à moyen et long terme après administration d'hydrocortisone dans cette indication. Les critères évalués étaient des critères de jugement secondaires des essais cliniques initiaux. Pour trois d'entre eux, ils évaluaient principalement la déficience neurodéveloppementale. Watterberg, elle, définissait un critère plus restreint de survenue de paralysie cérébrale. Pour évaluer le développement neurologique à deux ans, les équipes de Watterberg et Peltoniemi utilisaient l'échelle de Bayley II, tandis celle de Baud utilisait l'échelle française de Brunet-Lézine révisée en plus d'un examen neurologique standardisé. A l'âge préscolaire, les enfants étaient évalués selon l'échelle de Wechsler.

Les critères de jugement secondaires comprenaient pour tous une mesure anthropométrique, une évaluation sensorielle, comportementale et linguistique. Les échelles neurodéveloppementales utilisées permettaient, pour la plupart, de définir un quotient de développement global. Les scores de développement étaient considérés comme dans la moyenne lorsque le score était de  $100 \pm 15$ , avec une déficience légère entre 70 et 84 et modérée à sévère  $\leq 70$ . Les différences de score étaient considérées comme cliniquement significatives à partir de 5 points.

**Tableau 4.** Caractéristiques des études analytiques de suivi incluses

	<b>Watterberg, 2004</b>	<b>Peltoniemi, 2005</b>	<b>Peltoniemi, 2016</b>	<b>Baud, 2016</b>
<b>Age d'évaluation</b>	18-22 mois d'AC	24 mois d'AC	5-7 ans d'AC	24 mois d'AC
<b>Lieux (n)</b>	Etats-Unis (9)	Finland (3)	Finland (3)	France (21)
<b>Participants dans l'étude initiale</b> (groupe HC/placebo)	360 (180/180)	51 (25/26)	51 (25/26)	521 (255/266)
<b>Nombre de perdus de vue</b> (groupe HC/placebo) (%)	39 (20/19) (13%)	1 (0/1) (2%)	11 (6/5) (24%)	27 (13/14) (6%)
<b>Nombre de participants</b> (groupe HC/placebo)	252 (126/126)	45 (23/22)	37 (18/19)	379 (194/185)
<b>Nombre de sujets nécessaires</b>	712	Non calculé	Non calculé	Non calculé
<b>Analyses</b>	Pas en intention de traiter	Pas en intention de traiter	Pas en intention de traiter	Pas en intention de traiter
<b>Critères d'inclusion dans l'étude initiale</b>	<i>PN 500 à 999 g + VM</i>	<i>PN 501 à 1250g 23+0 à 30+0 SA + VM</i>	<i>PN 501 à 1250g 23+0 à 30+0 SA + VM</i>	<i>24 à 27+6 SA</i>
<b>Stratification</b>	Centre + PN	Poids de naissance	Poids de naissance	Age gestationnel
<b>Aveugle</b>	Maintenu	Maintenu	Maintenu	Maintenu
<b>Ajustement</b>	Poids de naissance, centre, âge gestationnel, CAN, outborn, genre, ethnie noire, méthode d'accouchement	Non	Non	Non
<b>Méthode d'évaluation du neurodéveloppement</b>	Echelle de Bayley II. Examen neurologique standardisé par des évaluateurs formés	Echelles de Bayley II et Griffiths. Examen neurologique.	Echelles de Wechsler et du langage de Reynell. Examen neurologique standardisé.	Echelle de Brunet-Lézine révisée (RBL). Examen neurologique standardisé basé sur les échelles d'Amiel-Tison et Denver.
<b>Définition du neurodéveloppement altéré</b>	NDI = CP, PDI (moteur) <70, MDI (intellectuel) <70, cécité ou surdité. Evaluation du langage.	NDI = CP, PDI (moteur) <70, MDI (intellectuel) <70, cécité ou surdité. Evaluation du langage.	NDI = CP, toute altération du quotient intellectuel, verbal ou de performance selon Wechsler, cécité ou surdité. Evaluation du langage.	NDI = selon RBL global (modéré 70-84, sévère <70 ou CP). Evaluation du langage.

AC : âge corrigé, BRS : Behavior rating scale, CP : Cerebral palsy, MDI : Mental development index, NDI : Neurodevelopmental impairment, PDI : Psychomoteur development Index, PN : Poids de naissance, RBL : Echelle de Brunet Lézine révisée, VM : ventilation mécanique.

## ***b) Résultats des essais inclus***

Les principaux résultats des études de suivi sont présentés dans le **Tableau 5**. Pour les trois cohortes de suivi à deux ans, l'âge moyen d'évaluation était entre 20 et 23,6 mois d'âge corrigé.

Les résultats de la cohorte de Watterberg étaient ajustés selon le poids de naissance, l'âge gestationnel, la corticothérapie anténatale, le centre et la voie de naissance, l'outborn, le sexe et l'ethnie noire. Il n'y avait pas d'ajustement des résultats dans les études de suivi de Peltoniemi et de Baud.

La paralysie cérébrale concernait entre 5,4 et 14,3 % des survivants évalués à cet âge, sans différence significative entre les groupes traitement et placebo. Les taux les plus élevés étaient diagnostiqués dans l'étude de Watterberg. Une tendance à la diminution était notable dans les études plus récentes, notamment celle de Baud. Il n'était pas mis en évidence de différence de survenue de déficience neurodéveloppementale selon les groupes hydrocortisone ou placebo. Elle était diagnostiquée entre 23 et 35 % selon les études, et était également plus fréquente dans l'étude de Watterberg.

Les études de Watterberg et Peltoniemi basaient leur évaluation neurologique sur l'échelle de Bayley II. Elles ne mettaient pas en évidence de différence significative quant aux différents axes testés : moteur, coordination visuospatiale, langage et sociabilité. Il n'y avait pas de différence démontrée sur le quotient de développement global. Seule l'étude américaine montrait une diminution de survenue d'un déficit intellectuel sévère, retrouvé chez 27 % (34/126) des enfants traités contre 37 % (46/126) des non traités, OR=0,47 [0,25-0,87], p=0,017 (56). L'étude française

basée sur l'échelle de Brunet-Lézine révisée ne retrouvait pas de différence de développement entre les deux groupes.

Aucune différence d'acquisition du langage ou sensorielle n'était mise en évidence dans ces études.

Sur le plan de la croissance, les études ne retrouvaient pas de différence significative quant à la croissance staturo-pondérale entre les patients du groupe traitement ou placebo à deux ans d'âge corrigé.

Seules deux études exploraient le devenir respiratoire. Elles ne retrouvaient pas de différence d'oxygénodépendance à cet âge, d'usage de corticoïdes à visée respiratoire ou de ré-hospitalisation.

Le suivi de la cohorte italienne de Peltoniemi présentait des résultats en défaveur de l'hydrocortisone à l'âge préscolaire, entre 5 et 7 ans. Les enfants traités étaient significativement plus jeunes, avec un âge de suivi de 5,8 ans contre 6,2 ans ( $p=0,028$ ). La fréquence de survenue de paralysie cérébrale ou de déficience neurodéveloppementale était similaire entre les deux groupes. Le nombre de paralysies cérébrales restait stable par rapport au suivi à deux ans. A l'inverse, le nombre de déficiences neurodéveloppementales était plus important à l'âge préscolaire qu'à deux ans, à la fois dans le groupe traité et le groupe placebo (5/21 vs 5/20 à deux ans contre 11/17 vs 7/18 à 5-7 ans), sans différence significative entre les groupes (OR 2,47, [0,65-9,43],  $p=0,182$ ). Les enfants traités par hydrocortisone avait un moins bon quotient de performance (88,3 vs 99,1 ;  $p=0,034$ ). Ils présentaient plus fréquemment un retard mental avec un quotient intellectuel fonctionnel < 69 chez 2/17 (13%) vs 1/18 (6%) (OR=2,43 [0,2-29,7]). Les enfants exposés à l'hydrocortisone étaient significativement plus petits avec une taille à

111,5 vs 116,2cm (p=0,010) et avaient plus besoin de rééducation et d'orthophonie (4/17 vs 0/18, p=0,034).

**Tableau 5.** Principaux résultats des études de suivi incluses.

	<b>Watterberg, 2007</b>	<b>Peltoniemi, 2009</b>	<b>Peltoniemi, 2016</b>	<b>Baud, 2016</b>
<b>Age moyen (mois d'AC)</b>	20,0 vs 20,0	23,9 vs 23,6 p=0,56	<b>5,8+/-0,6 ans vs 6,2+/-0,5 ans**</b> p=0,028	22 vs 22 p=0,61
<b>Paralysie cérébrale (n/N (%)) OR [IC95]</b>	16/126 (13%) vs 18/126(14%) 0,71 [0,33-1,57]	2/23(9%) vs 0/22(0%) p=0,49	2/17 (11%) vs 0/18(0%) p=0,146	12/194 (6%) vs 10/185(5%) % différence : 1% [-3-6] p=0,76
<b>Echelle de Bayley</b>				
MDI (moy +/- DS)	80+/- 19 vs 77 +/-19 p=0,08	94+/-19 vs 100+/- 17 p=0,26	-	-
MDI < 70 (%)	<b>27 vs 37**</b> 0,47 [0,25-0,87] p=0,017	10 vs 6	-	-
PDI (moy +/- DS)	83+/-19 vs 84+/-20 p=0,82	-	-	-
PDI <70 (%)	26 vs 23 1,03 [0,55-1,91]	-	-	-
Conscience de la permanence des objets (%)	<b>89 vs 79 **</b> 2,19 [1,06-4,52] p=0,03	-	-	-
<b>Echelle de Brunet- Lézine</b>				
Moteur	-	-	-	99,7 vs 99,4 % différence : 0,3 [-4,1-4,6] p=0,90
Coordination ocuo-manuelle	-	-	-	90,0 vs 90,1 % différence : -0,1 [-3,5-3,3] p=0,95
Langage	-	-	-	85,6 vs 85,0 % différence : 0,6 [-3,1-4,4] p=0,75
Sociabilité	-	-	-	97,5 vs 96,4 % différence : 1,1 [-3,0-5,2] p=0,59
<b>Echelle de Wechsler</b>				
Quotient intellectuel	-	-	87,8 vs 95,7 p=0,135	-
Quotient verbal	-	-	92,9 vs 93,6 p=0,897	-
Quotient de performance	-	-	<b>88,3 vs 99,1**</b> p=0,034	-

	<b>Watterberg, 2007</b>	<b>Peltoniemi, 2009</b>	<b>Peltoniemi, 2016</b>	<b>Baud, 2016</b>
<b>Déficiences neurodéveloppementales (n)</b>	39/126 vs 44/126 0,66 [0,37-1,14] p>0,05	5/21 vs 5/20 p=1,0	11/17 vs 7/18 2,47 [0,65-9,43] p=0,182	46/194 vs 47/185 p=0,87
<b>Poids (kg)</b>	10,6 vs 10,9 p>0,05	12,0 vs 11,9 p=0,89	18,9 vs 21,2 p=0,089	-0,91 vs -0,78 DS p=0,34
<b>Périmètre crânien (cm)</b>	47,1 vs 47,3	48,4 vs 49,2 p=0,16	51,1 vs 51,8 p=0,152	-0,67 vs -0,79 DS p=0,47
<b>Taille (cm)</b>	80,7 vs 81,5 p>0,05	87,2 vs 86,1 p=0,32	<b>111,5 vs 116,2**</b> p=0,010	-0,65 vs -0,70 p=0,75
<b>Oxygénodépendance (n)</b>	4/126 vs 7/126	-	-	3/194 vs 1/185 p=0,33
<b>Corticoïdes systémiques/ inhalés (n)</b>	2/21 vs 3/29	-	-	Traitement à visée respiratoire indifférencié : 85/183 vs 86/178 p=0,72
<b>Réhospitalisation (n)</b>	65 vs 67	11/22 vs 12/19 p=0,53	-	-
<b>Rééducation (n)</b>	-	-	<b>4/17 vs 0/18**</b> p=0,034	-

Dans ce tableau, les résultats sont présentés avec les événements survenant dans le groupe traité par hydrocortisone versus dans le groupe placebo.

\*\*Résultats significatifs.

AC : âge corrigé, BRS : Behavior rating scale, CP : Cerebral palsy, DS : Déviation standard, MDI : Mental development index, NDI : Neurodevelopmental impairment, PDI : Psychomoteur development Index, RBL : Echelle de Brunet Lézine révisée.

### **c) Évaluation des risques de biais**

Elles étaient jugées à faible risque ou à risque non évaluable concernant six des sept types de biais. Ces informations sont représentées pour chaque étude dans la **Figure 5**, et synthétisées sous forme de pourcentages globaux dans la **Figure 6**.

Les deux études de suivi de la cohorte de Peltoniemi avaient un risque de biais de sélection non évaluable, en raison de la qualité de la randomisation initiale et de l'absence d'analyse des caractéristiques des 24% de perdus de vue à l'âge

préscolaire. L'étude de Watterberg avait une randomisation de bonne qualité mais un risque non évaluable de biais de sélection en raison de la technique d'allocation par enveloppes non scellées. L'étude de Baud avait, elle, un faible risque de biais de sélection.

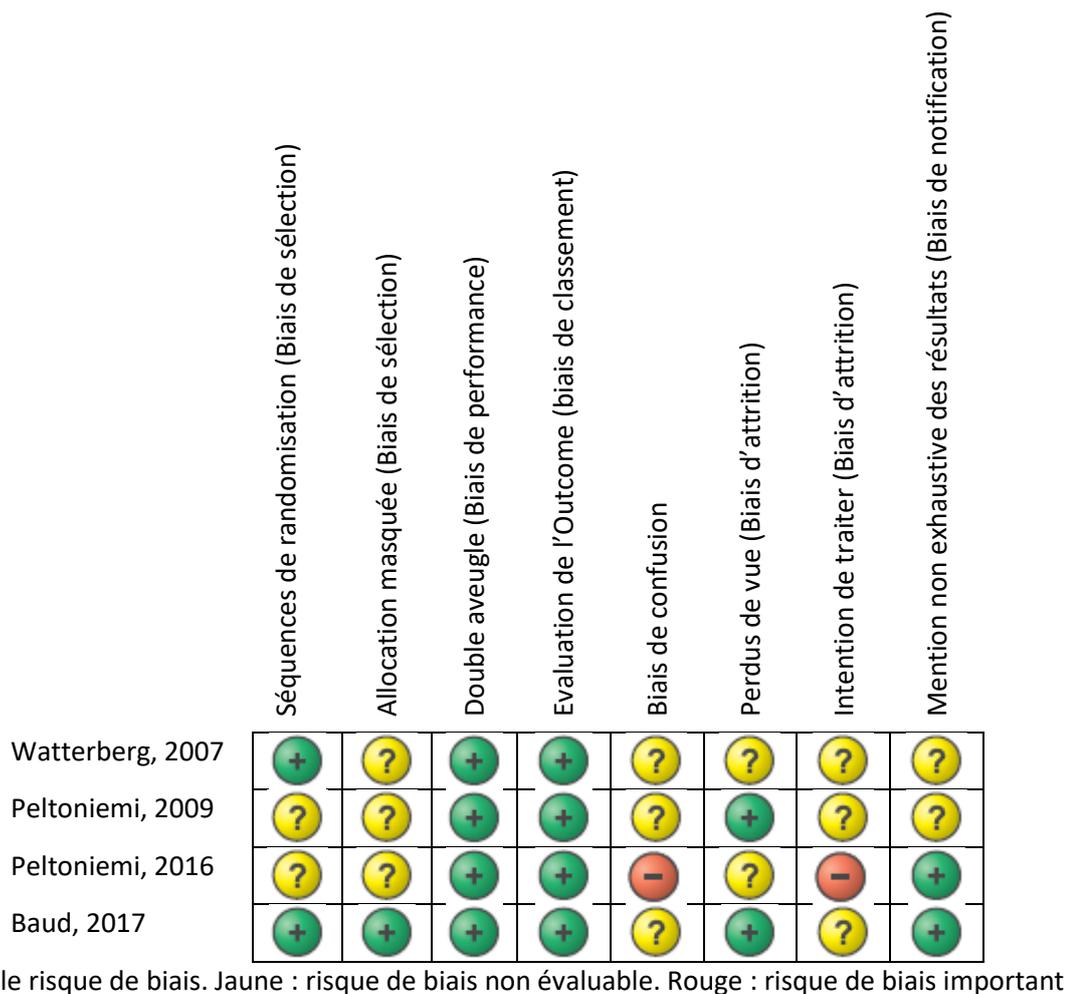
Toutes les études avaient un faible risque de biais de performance, de mesure puisque l'aveugle était respecté.

Trois des quatre études avaient un risque non évaluable de biais de confusion, par la répartition inhomogène de facteurs de confusion quant au développement neurologique, comme la DBP, le sepsis, les perforations digestives. Ce risque était plus élevé dans l'étude de Peltoniemi à l'âge scolaire, en raison de la perte de comparabilité des groupes à cause des perdus de vue et de l'absence d'ajustement sur l'âge d'évaluation, qui était différent entre les groupes.

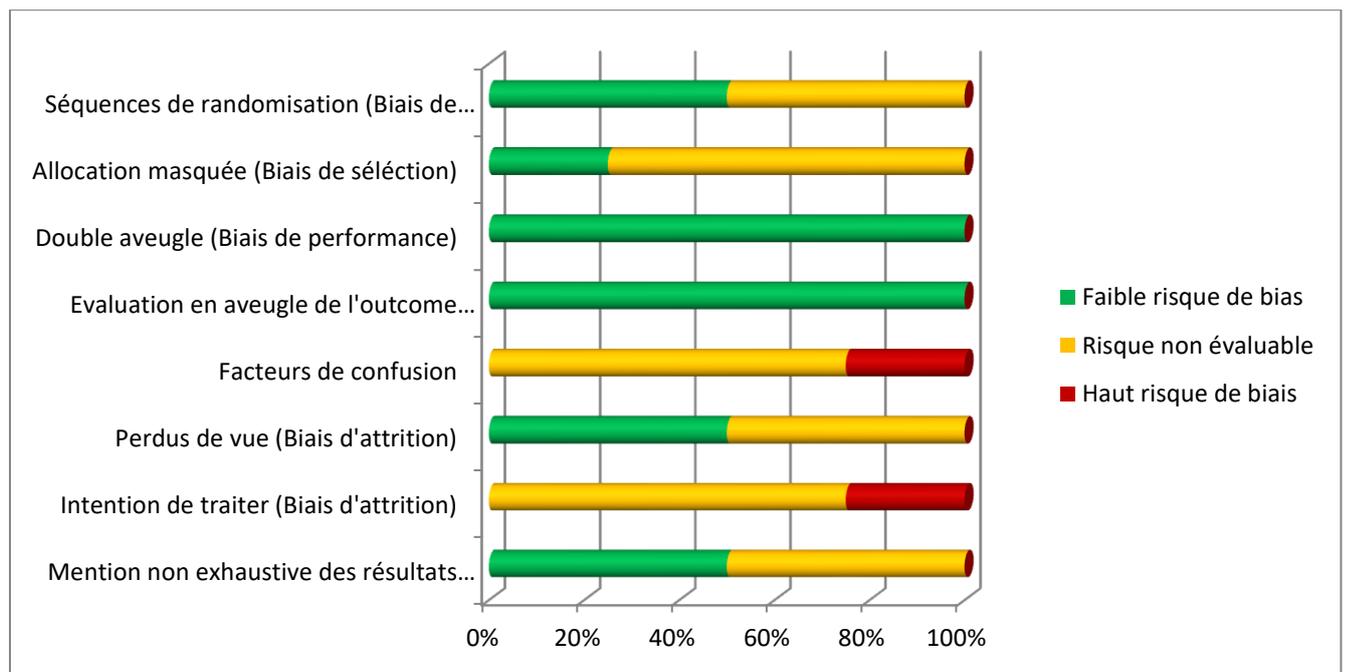
Les études de Watterberg et Peltoniemi à la deuxième étape du suivi comportaient respectivement 13 et 24 % de perdus de vue, leur risque de biais d'attrition était donc non évaluable.

Aucune étude n'était menée en intention de traiter, les perdus de vue étaient exclus de leurs analyses statistiques. Watterberg avait 13% de perdus de vue, mais ils étaient statistiquement comparables au reste de la population.

La moitié des études présentaient un faible risque de biais de notification. L'autre moitié avait un risque non évaluable en raison de la restitution incomplète des critères de jugement, notamment concernant les échelles d'évaluation et le dépistage sensoriel.



**Figure 5.** Synthèse des risques de biais pour chaque étude de suivi.



**Figure 6.** Synthèse des risques de biais pour toutes les études de suivi incluses dans cette revue de littérature.

## V. DISCUSSION

### A. Résumé de la revue systématique de la littérature

Cette revue systématique de la littérature incluait quatre essais cliniques entre 2004 et 2016, pour un effectif total de 982 patients. Ils comparaient la survie sans DBP à 36 SA chez des nouveau-nés grands prématurés randomisés pour recevoir de l'hydrocortisone précocement en cure courte ou un placebo. Trois d'entre eux étaient arrêtés précocement pour perforations digestives dans le groupe hydrocortisone. Deux études montraient une amélioration significative de la survie sans DBP. L'étude PREMILOC, la seule avec un effectif important, montrait une augmentation de 9% de la survie sans DBP à 36 SA (OR 1,40, IC [1,02-2,16]), avec une augmentation du nombre de patients sevrés en ventilation mécanique à 10 jours de vie et de l'oxygène à 36 SA. La fermeture chirurgicale d'un canal artériel retentissant était moins fréquente (15 % vs 21 %, OR 0,63 [0,42-0,97]). Il n'y avait cependant pas de mise en évidence de modification du décès, de recours à une corticothérapie post-natale ultérieure, de la durée d'hospitalisation ou de la sortie avec support respiratoire.

Le suivi de trois de ces cohortes permettait d'évaluer l'effet de l'hydrocortisone sur le neurodéveloppement à deux ans puis à l'âge préscolaire au sein de cette population. Seule l'étude de Watterberg montrait une diminution de la survenue de déficit intellectuel sévère à deux ans (Mental Development Index<70 : 27% vs 37%, OR 0,47, IC [0,25-0,87], p=0,017). Les autres études ne confirmaient pas ce résultat. Elles ne mettaient pas en évidence de différence concernant le développement neurologique, la survenue de paralysie cérébrale ou le devenir respiratoire à deux ans ou à 5-7 ans. Il n'y avait pas de mise en évidence de différence de croissance

statur pondérale à deux ans, Peltoniemi montrait un retard statural isolé à l'âge préscolaire (111,5 cm vs 116,2 cm,  $p=0,010$ ). A cet âge, les enfants traités en période néonatale nécessitaient plus de prise en charge en rééducation (4/17 vs 0/18,  $p=0,034$ ).

## **B. Exhaustivité et applicabilité des preuves**

Les populations étudiées dans ces essais cliniques avaient des caractéristiques démographiques maternelles et néonatales comparables à celles des patients des services de réanimation néonatale de la région Hauts de France. La couverture par corticothérapie anténatale était de 52% à 96% selon les études, avec des taux plus faibles dans les cohortes les plus anciennes de Watterberg et Bonsante. Une chorioamniotite était suspectée dans 35 à 53% des naissances. La proportion de nouveau-nés présentant un retard de croissance statur pondéral n'était pas précisée. Ces enfants étaient exclus de l'étude PREMILOC, seule étude n'ayant pas montré de sur-risque de perforation digestive.

Pour l'extrapolation de ces résultats, il est important d'identifier clairement la population et de suivre les critères d'inclusion/exclusion de chaque étude.

## **C. Validité interne**

La robustesse des conclusions tirées de ce travail de revue systématique de littérature est dépendante du niveau de preuve des résultats des études incluses.

Tout d'abord, une force des quatre essais randomisés était leur qualité méthodologique. Elles avaient un faible risque ou un risque non évaluable de biais

concernant les sept axes d'évaluation recommandés par la Cochrane. Le suivi au long cours des groupes traitement et placebo de leur cohorte permettait d'évaluer la sécurité d'utilisation de l'hydrocortisone dans cette indication, en maîtrisant exactement la population et l'intervention. La qualité du suivi ainsi que le nombre de perdus de vue étaient variables, entre 2% et 13% à l'âge de deux ans, et 24% à l'âge préscolaire.

La validité interne des études de suivi était plus variable. Les études de suivi à deux ans et à l'âge préscolaire de Peltoniemi présentaient des risques de biais importants. L'interprétation de leurs résultats doit être réservée.

La principale limite de ces études était leur faible effectif, qui leur confère une faible puissance statistique. Ceci ne modifie pas l'interprétation des résultats significatifs, mais ne permet pas de conclure quant aux nombreux résultats non significatifs des critères de jugements principaux et secondaires, qui peuvent être seulement le reflet du manque de puissance. Seules deux d'entre elles, Watterberg et Baud, avaient un effectif conséquent, respectivement de 360 et de 521 patients. Aucun des quatre essais cliniques n'atteignait le nombre de sujets nécessaires calculés préalablement en raison de l'arrêt précoce de chacune d'elles.

Aucune nouvelle hypothèse statistique n'était calculée pour les études de suivi, les critères de jugement portant sur le devenir au long cours étaient alors des critères secondaires de l'étude princeps. Leur manque de puissance et le peu de résultats significatifs rendaient l'interprétation incomplète et ne permettaient pas de démontrer la sécurité d'utilisation de l'hydrocortisone au long cours. Peu de données sont disponibles dans la littérature pour déterminer la posologie, le délai d'introduction et la durée du traitement par hydrocortisone. Ici, nous comparons quatre protocoles différents, avec une tendance à la diminution de la dose cumulée

administrée au fil des études. Deux échelles différentes, de Bayley II et de Brunet-Lézine, étaient utilisées pour caractériser le neurodéveloppement rendant l'évaluation inhomogène et les résultats moins comparables. Une étude brésilienne montrait que la corrélation de ces deux échelles entre 18 et 23 mois d'âge corrigé était correcte pour le langage mais modérée pour les fonctions motrices grossière et fine, ainsi que sociales (61).

Ce travail de thèse comporte lui aussi ses propres forces et limites. Il permet de faire une revue systématique de la littérature actuelle, de faire un point récent, exhaustif sur un sujet d'actualité. L'évaluation qualitative des données des essais a pour objectif d'en réaliser une critique méthodologique et de déterminer leur niveau de preuve. Prévenir la survenue de la DBP fait partie de la pratique quotidienne du néonatalogue. Les résultats de ces études peuvent donc avoir un impact direct important sur nos pratiques cliniques, d'autant plus qu'elles sont à ce jour hétérogènes. La rédaction d'un protocole pourrait homogénéiser les prises en charge concernant la corticothérapie postnatale précoce par hydrocortisone.

Cependant, en l'état actuel de la littérature, seulement quatre essais cliniques randomisés ont été réalisés à ce sujet. Notre travail ne comporte pas d'analyse quantitative des données statistiques. Le faible effectif, des résultats significatifs peu nombreux et hétérogènes rendent difficile la déduction d'une conduite à tenir, et laissent une large place à l'appréciation des médecins devant chaque patient.

## D. Validité externe

Deux méta-analyses étaient publiées récemment sur la prévention précoce de la DBP par hydrocortisone chez les nouveau-nés grands prématurés. Une revue systématique avec méta-analyse était publiée en 2019 par Morris et col. dans *European Journal of Pediatrics* (62). Il incluait tous les essais cliniques comparant l'hydrocortisone précoce et tardive chez le grand prématuré, à visée hémodynamique et respiratoire, contre placebo. Des analyses en sous-groupes portaient sur les cinq essais évaluant l'hydrocortisone administrée précocement à visée respiratoire. A court terme, elles montraient une augmentation de la survie sans DBP (OR 1,19, IC [1,04-1,35],  $p < 0,01$ , NNT 13), une diminution du décès avant la sortie mais une augmentation de survenue de perforations digestives (OR 1,76, IC [1,09-2,84],  $p = 0,02$ , NNH 28), associées aux stéroïdes et à l'indométhacine. Au long cours, ils montraient une augmentation de la survie sans déficience neurodéveloppementale modérée ou sévère (OR 1,14, IC [1,03-1,27],  $p = 0,02$ , NNT 13) à deux ans d'âge corrigé, sans différence sur la survenue du décès. Ils n'évaluaient pas la sécurité d'utilisation au très long cours puisqu'ils n'incluaient pas l'étude de Peltoniemi pour le suivi à 5-7 ans.

Ces données étaient confirmées par la méta-analyse Cochrane de Doyle et col. en 2017 (30) et celle avec données individuelles menée par Shaffer et col. en 2018 et publiée dans *The Journal Of Pediatrics* (63). Shaffer montrait également une augmentation de la survie sans DBP à 36SA (OR 1,37, IC [1,07-1,76]), une diminution des traitements pour des canaux artériels retentissant et du décès avant la sortie. Il n'était pas mis en évidence de différence quant à la durée de ventilation ou de l'oxygénodépendance, ou à la nécessité d'un support respiratoire à la sortie.

Les enfants traités présentaient également plus de perforations digestives (OR 2,50 ; IC95 [1,02-1,75],  $p=0,0357$ ) et de sepsis bactériens et fongiques. Le sur-risque de perforation digestive restait significatif alors que plus de moitié de la population provenait de l'étude PREMILOC, où les retards de croissance intra-utérins étaient exclus et l'ibuprofène contre-indiqué. L'évaluation à deux ans d'âge corrigé n'était pas incluse dans cette méta-analyse.

### **E. Hypothèses physiopathologiques**

Une naissance prématurée se déroule souvent dans un contexte d'inflammation, parfois associé à une infection, chorioamniotite, qui se prolonge et se répète durant les premières semaines de vie. L'insuffisance corticotrope qui accompagne fréquemment la prématurité altère la réponse aux différents stress rencontrés en période néonatale et induit des réponses inflammatoires immatures ou inappropriées (64).

Les glucocorticoïdes administrés en postnatal précoce ont une action anti-inflammatoire puissante, encore plus marquée pour la dexaméthasone, qui améliore le devenir respiratoire. Cependant, ils déséquilibrent les complexes pro et anti-inflammatoires qui influencent le neurodéveloppement. L'approche physiopathologique permet de bien s'approprier la balance bénéfices/risques qui régit l'utilisation des corticoïdes postnataux.

Sur le plan cellulaire, le cortisol endogène se fixe de manière plus importante aux récepteurs minéralocorticoïdes que glucocorticoïdes. La dexaméthasone, se fixe exclusivement aux récepteurs glucocorticoïdes, module leur expression et influence

les fonctions sérotoninergiques et dopaminergiques (65,66). Elle induit une apoptose cellulaire, inhibe les facteurs de croissance neuronaux, altère la myélinisation et induit une cascade excitotoxique par augmentation de l'affinité du glutamate pour le récepteur NMDA (34). D'autre part, la présence de sulfite, excipient aux effets neurotoxiques in vitro, a également été inculpée dans les effets indésirables de la dexaméthasone (34). A l'inverse, l'hydrocortisone a une action préférentielle minéralocorticoïde qui limiterait ces effets néfastes neurologiques et hormonaux par supplémentation de l'insuffisance corticotrope du prématuré.

Les auteurs des publications récentes ont pris en compte la relation dose-effet connue des corticoïdes, puisque la dose cumulée d'hydrocortisone était moindre à chaque nouvelle étude (67). L'objectif était d'estimer la dose minimale efficace et sécuritaire d'hydrocortisone dans cette indication, qui n'est pas encore connue dans la littérature.

Sur le plan neurologique, le maintien d'une bonne croissance cérébrale chez le prématuré est primordial pour le devenir. Le développement de certaines régions, notamment le cervelet, se déroule tardivement durant la grossesse (68). En permettant à l'enfant de se développer sans pathologie chronique, sans DBP, cela supprime un des facteurs de risque d'altération de la croissance et du développement neurologique (58).

Les stéroïdes administrés en anténatal ou postnatal diminuent l'incidence de la persistance des canaux artériels. Par leur action anti-inflammatoire, ils inhibent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, et participe donc à la fermeture du canal (69).

## **F. Interprétation des résultats**

L'amélioration de la survie sans DBP démontrée par ces essais était inconstante et modérée chez les nouveau-nés grands prématurés traités par hydrocortisone. Cette amélioration à court terme ne s'accompagnait pas de modification de la durée de ventilation mécanique, de l'oxygénodépendance, d'hospitalisation ou de la sortie sous oxygène. Elle s'accompagnait cependant d'une majoration des perforations digestives dans les populations incluant les retards de croissance intra-utérins. A moyen terme, il n'était pas démontré d'effet secondaire neurologique délétère sur le neurodéveloppement, mais il n'était pas non plus démontré de différence quant au devenir respiratoire ou au nombre de ré-hospitalisation. A long terme, les enfants traités avaient plus besoin de soutien par kinésithérapie et orthophonie.

Il semble important de s'interroger sur la pertinence clinique de ce traitement. D'après les méta-analyses portant sur ces essais cliniques, pour 13 enfants traités par hydrocortisone, un diagnostic de DBP serait évité, et pour 30, une perforation digestive serait induite avec une majoration des sepsis secondaires. Des études rétrospectives récentes ont démontré que le sepsis bactérien et la perforation digestive spontanée chez le prématuré étaient un facteur le risque de déficience neurodéveloppementale et de paralysie cérébrale jusqu'à l'âge de cinq ans (70–72).

Les critères diagnostic de DBP énoncés récemment par le NICHD permettent de catégoriser l'état respiratoire des nouveau-nés prématurés, estimer leur devenir et identifier les plus fragiles pour guider leur prise en charge. La finalité à long terme n'étant pas de diagnostiquer ou non une DBP, mais d'offrir à l'enfant et à sa famille une qualité de vie correcte avec une croissance et un développement neurologique permettant à l'adulte en devenir une autonomie et insertion sociale.

A ce jour, les études faites pour assurer la sécurité d'utilisation de l'hydrocortisone au long cours dans cette indication sont des études bien menées mais de faible effectif, n'ayant pas pour objectif principal le devenir neurologique de l'enfant. L'interprétation de l'absence de preuve significative de retentissement neurologique à long terme ne peut actuellement pas se départir de ce manque de puissance. D'autre part, une seule étude, de faible effectif et à risque de biais, a évalué le développement neurologique à l'âge scolaire. Sans atteindre le seuil de la significativité, les résultats étaient en défaveur de l'hydrocortisone, avec de moins bonnes performances neuropsychologiques. Elle mettait également en évidence que les déficiences neurodéveloppementales pouvaient se révéler tardivement, puisqu'elles n'étaient pas toutes diagnostiquées à l'âge de deux ans. La sécurité d'utilisation sur le plan neurologique à l'âge de deux ans montrée par les méta-analyses n'est donc pas suffisante. L'évaluation développementale à l'âge scolaire est primordiale puisque c'est à cette période que se mettent en place les fonctions neurologiques supérieures (fonctions cognitives, motrices, le comportement, les performances scolaires et la santé mentale) qui permettront l'autonomie à l'âge adulte. La sécurité neurologique au long cours ne peut, pour le moment, pas être certifiée.

La balance bénéfices/risques d'utilisation de l'hydrocortisone pour la prévention précoce de la DBP chez le grand prématuré semble encore incertaine, et laisse une large place à l'appréciation des médecins face à chaque situation. Basée sur ces données, l'hydrocortisone permet une augmentation de la survie sans DBP, une diminution de l'incidence des canaux artériels retentissants mais augmente le risque de sepsis secondaires, de perforations digestives alors que son innocuité neurologique au long cours reste à prouver.

En l'état actuel des connaissances, il n'est pas possible d'en déduire un protocole d'utilisation généralisé et systématique. Il est cependant possible de proposer une aide à la prescription destinée aux médecins qui souhaitent l'utiliser au cas par cas, afin de ne pas effectuer de méprise grave lors de son usage (**Annexe 6**).

## **G. Perspectives**

Parallèlement aux essais sur l'hydrocortisone, d'autres axes de recherches sont en cours d'exploration pour prévenir la DBP.

Le budésonide, corticostéroïde inhalé afin de diminuer la toxicité systémique, administré précocement a montré des résultats encourageants mais hétérogènes sur la DBP. L'étude NEUROSIS en 2015 montrait une réduction de la DBP de 38% à 28% ( $p=0,004$ ) mais une augmentation de la mortalité à 36 SA et deux ans d'âge corrigé chez les enfants traités (19,9% vs 14,5%,  $p=0,04$ ) (73,74). Administré tardivement, à plus de sept jours de vie, le budésonide diminue les échecs d'extubation sans modifier la durée de ventilation mécanique ou d'oxygénodépendance (75). Une méta-analyse récente de faible effectif sur l'usage des corticostéroïdes inhalés concluait à une efficacité sur la réduction de la DBP mais la sécurité d'utilisation à long terme reste à déterminer. Leur utilisation n'est pour le moment pas recommandée (76).

Les corticostéroïdes inhalés ou en instillation trachéale sont également étudiés en tant que transporteurs de surfactant exogène. Chez les grands prématurés, cette association thérapeutique administrée toutes les 8 heures jusqu'à obtention d'une réduction des besoins en oxygène permettait de diminuer la survenue d'une DBP ou

du décès à 42% vs 66 % (RR 0,58 IC [0,44-0,77]  $p < 0,001$ , NNT 4,1) plus efficacement que le surfactant seul (77). Ces résultats étaient confirmés par une méta-analyse réalisée en 2017, sans effet secondaire immédiat. La sécurité d'utilisation respiratoire et neurologique au long cours reste à étudier, leur utilisation n'est pas encore généralisée (78).

D'autres perspectives sont en cours d'évaluation comme l'injection de cellules souches mésenchymateuses avec un essai clinique de phase I (79,80) ou l'utilisation de thérapeutiques ciblant l'angiogenèse pulmonaire.

## VI. CONCLUSION

La dysplasie bronchopulmonaire reste une des complications fréquentes de la grande prématurité. En dépit d'une meilleure compréhension de sa physiopathologie et de nombreux progrès récents, l'essentiel de sa prise en charge préventive et curative par la voie médicamenteuse reste à définir.

Ce travail de revue systématique de la littérature sur la prévention précoce de la dysplasie bronchopulmonaire par hydrocortisone permet de mieux identifier la balance bénéfices/risques de son utilisation. L'amélioration de la survie sans dysplasie bronchopulmonaire et la diminution d'incidence des canaux artériels retentissants ne peuvent se départir de l'augmentation des perforations digestives et des sepsis nosocomiaux. Sa sécurité d'utilisation, surtout sur le plan neurologique, est encore à confirmer à long terme.

En l'état actuel des données de la littérature, il ne semble pas pertinent d'élaborer un protocole d'utilisation systématique de l'hydrocortisone pour prévenir la dysplasie bronchopulmonaire. Son utilisation est laissée à l'appréciation du médecin, et devrait respecter strictement les critères d'études ayant identifié ses bénéfices.

De nouveaux essais cliniques randomisés et de suivi, de plus large effectif, sont nécessaires pour assurer l'efficacité de l'hydrocortisone sur la DBP et surtout sa sécurité d'utilisation au long cours avant de pouvoir généraliser son usage.

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. WHO. Born to soon. The global action report on preterm birth. 2012.
2. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller A-B, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
3. Ancel P-Y, Goffinet F, Kuhn P, Langer B, Matis J, Hernandorena X, et al. Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatr*. 2015;169(3):230.
4. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and Neonatal Morbidity Among Infants 501 to 1500 Grams From 2000 to 2009. *PEDIATRICS*. 2012;129(6):1019-26.
5. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *New England Journal of Medicine*. 1967;276(7):357-68.
6. Hadchouel A, Delacourt C. Premature infants bronchopulmonary dysplasia: past and present. *Rev Pneumol Clin*. 2013;69(4):207-16.
7. Voynow JA. "New" bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2017;24:17-8.
8. Jobe AH, Bancalari E. NICHD/NHLBI/ORD Workshop Summary. 2001;163:7.
9. Keller RL, Feng R, DeMauro SB, Ferkol T, Hardie W, Rogers EE, et al. Bronchopulmonary Dysplasia and Perinatal Characteristics Predict One-Year Respiratory Outcomes in Extremely Low Gestational Age Newborns: A Prospective Cohort Study. *J Pediatr*. 2017;187:89-97.e3.
10. Lapcharoensap W, Gage SC, Kan P, Profit J, Shaw GM, Gould JB, et al. Hospital Variation and Risk Factors for Bronchopulmonary Dysplasia in a Population-Based Cohort. *JAMA Pediatr*. 2015;169(2):e143676.
11. Wang J, Dong W. Oxidative stress and bronchopulmonary dysplasia. *Gene*. 2018;678:177-83.
12. Kallapur SG, Jobe AH. Contribution of inflammation to lung injury and development. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2006;91(2):F132-5.
13. Hagberg H, Mallard C, Ferriero DM, Vannucci SJ, Levison SW, Vexler ZS, et al. The role of inflammation in perinatal brain injury. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(4):192-208.
14. Kantake M, Ohkawa N, Iwasaki T, Ikeda N, Awaji A, Saito N, et al. Postnatal relative adrenal insufficiency results in methylation of the glucocorticoid receptor gene in preterm infants: a retrospective cohort study. *Clin Epigenet*. 2018;10(1):66.
15. Aschner JL, Bancalari EH, McEvoy CT. Can We Prevent Bronchopulmonary Dysplasia? *J Pediatr*. 2017;189:26-30.

16. Bolt RJ, Weissenbruch MM van, Lafeber HN, Waal HAD de. Glucocorticoids and lung development in the fetus and preterm infant. *Pediatric Pulmonology*. 2001;32(1):76-91.
17. Göpel W, Kribs A, Härtel C, Avenarius S, Teig N, Groneck P, et al. Less invasive surfactant administration is associated with improved pulmonary outcomes in spontaneously breathing preterm infants. *Acta Paediatrica*. 2015;104(3):241-6.
18. Recommendations SFN. Disponible sur: [http://www.societe-francaiseneonatalogie.fr/files/sfn\\_recommandations\\_SpO2\\_mars\\_2016.pdf](http://www.societe-francaiseneonatalogie.fr/files/sfn_recommandations_SpO2_mars_2016.pdf).
19. Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Evidence-Based Pharmacologic Therapies for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Application of the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation Methodology. *Clinics in Perinatology*. 2015;42(4):755-79.
20. Dicky O, Ehlinger V, Montjoux N, Gremmo-Féger G, Sizun J, Rozé J-C, et al. Policy of feeding very preterm infants with their mother's own fresh expressed milk was associated with a reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatrica*. 2017;106(5):755-62.
21. 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(1):e71-7.
22. Haddad HM, Hsia DY-Y, Gellis SS. Studies on respiratory rate in the newborn : Its Use in the Evaluation of Respiratory Distress in Infants of Diabetic Mothers. *Pediatrics*. 1956;17(2):204-13.
23. Baden M, Bauer CR, Colle E, Klein G, Taeusch HW, Stern L. A Controlled Trial of Hydrocortisone Therapy in Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics*. 1972;50(4):526-34.
24. Mammel M, Johnson D, Green T, Thompson T. Controlled trial of dexamethasone therapy in infants with bronchopulmonary dysplasia. *The Lancet*. 1983;321(8338):1356-8.
25. Avery GB, Fletcher AB, Kaplan M, Brudno DS. Controlled Trial of Dexamethasone in Respirator-Dependent Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics*. 1985;75(1):106-11.
26. Cummings JJ, D'Eugenio DB, Gross SJ. A Controlled Trial of Dexamethasone in Preterm Infants at High Risk for Bronchopulmonary Dysplasia. *New England Journal of Medicine*. 1989;320(23):1505-10.
27. Noble-Jamieson CM, Regev R, Silverman M. Dexamethasone in neonatal chronic lung disease: pulmonary effects and intracranial complications. *Eur J Pediatr*. 1989;148(4):365-7.
28. Yeh TF, Hsieh WS. Outcomes at School Age after Postnatal Dexamethasone Therapy for Lung Disease of Prematurity. *The New England Journal of Medicine*. 2004;10.
29. Watterberg KL, Gerdes JS, Gifford KL, Lin HM. Prophylaxis against early adrenal insufficiency to prevent chronic lung disease in premature infants. *Pediatrics*. 1999;104(6):1258-63.
30. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;

31. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017;
32. Shinwell ES. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*. 2000;83(3):177F - 181.
33. Yeh TF, Lin YJ, Huang CC, Chen YJ, Lin CH, Lin HC, et al. Early Dexamethasone Therapy in Preterm Infants: A Follow-up Study. *PEDIATRICS*. 1998;101(5):e7-e7.
34. Baud O. Effets indésirables neurologiques de la corticothérapie postnatale chez le prématuré. *Archives de Pédiatrie*. 2007;14(6):596-8.
35. Baud O. Corticothérapie post-natale chez le prématuré : bénéfiques et risques. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2005;34(1):118-26.
36. 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(3):217-24.
37. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010.
38. van der Heide-Jalving M, Kamphuis PJGH, van der Laan MJ, Bakker JM, Wiegant VM, Heijnen CJ, et al. Short- and long-term effects of neonatal glucocorticoid therapy: is hydrocortisone an alternative to dexamethasone? *Acta Paediatr*. 2003;92(7):827-35.
39. Travers S, Martinerie L, Boileau P, Lombès M, Pussard E. Alterations of adrenal steroidomic profiles in preterm infants at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2018;103(2):F143-51.
40. Jefferies AL. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Paediatr Child Health*. 2012;17(10):573.
41. Jefferies AL. L'administration postnatale de corticoïdes pour traiter ou prévenir les affections pulmonaires chroniques chez les prématurés. *Paediatrics & Child Health*. 2002;7(1):37-46.
42. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-50.
43. Jarreau P-H, Fayon M, Baud O, Autret-Leca E, Danan M, de Verdelhan A, et al. Utilisation de la corticothérapie postnatale chez le nouveau-né prématuré dans la prévention et le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire : état des lieux et conduite à tenir. *Archives de Pédiatrie*. 2010;17(10):1480-7.
44. Autret-Leca E, Bauer S, Alberti C, Jonville-Béra A-P, Aujard Y, Bensouda-Grimaldi L, et al. Corticothérapie postnatale chez le prématuré : étude des pratiques des centres français de néonatalogie en 2006. *Archives de Pédiatrie*. 2009;16(7):999-1004.
45. Truffert P, Empana J-P, Bréart G, Saugstad OD, Goelz R, Halliday HL, et al. Treatment strategies for bronchopulmonary dysplasia with postnatal corticosteroids in Europe: the EURAIL survey\*. *Acta Paediatrica*. 2003;92(8):948-51.

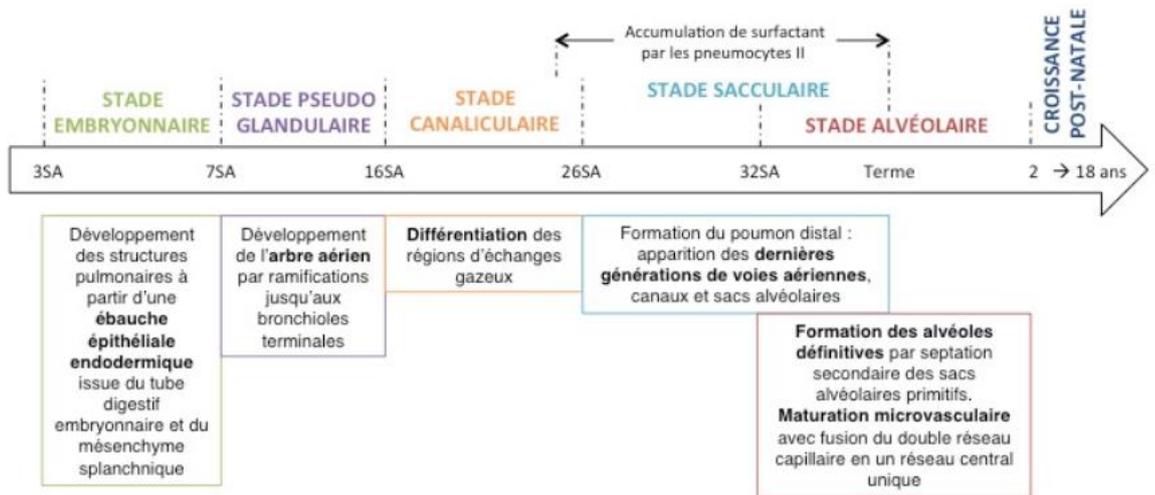
46. Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jarreau P-H, Mazela J, Milligan D, et al. Evidence-Based Neonatal Unit Practices and Determinants of Postnatal Corticosteroid-Use in Preterm Births below 30 Weeks GA in Europe. A Population-Based Cohort Study. 2017;12(1):e0170234.
47. Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration, éditeurs. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. 2008. 649 p. (Cochrane book series).
48. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses | Elsevier Enhanced Reader. *Kinesither Rev.* 2015;15(157):39-44.
49. Gedda M. Traduction française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés | Elsevier Enhanced Reader. *Kinesither Rev.* 2015;15(157):28-33.
50. Gedda M. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles | Elsevier Enhanced Reader. *Kinesither Rev.* 2015;15(157):34-8.
51. Niveau de preuve HAS.pdf.
52. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al. Prophylaxis of Early Adrenal Insufficiency to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia: A Multicenter Trial. *PEDIATRICS.* 2004;114(6):1649-57.
53. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *The Lancet.* 2016;387(10030):1827-36.
54. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *The Journal of Pediatrics.* 2005;146(5):632-7.
55. Bonsante F, Latorre G, Iacobelli S, Forziati V, Laforgia N, Esposito L, et al. Early Low-Dose Hydrocortisone in Very Preterm Infants: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Neonatology.* 2007;91(4):217-21.
56. Watterberg KL, Shaffer ML, Mishefske 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(1):40-8.
57. Peltoniemi OM, Lano A, Puosi R, Yliherva A, Bonsante F, Kari MA, et al. Trial of Early Neonatal Hydrocortisone: Two-Year Follow-Up. *Neonatology.* 2009;95(3):240-7.
58. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C, et al. Association Between Early Low-Dose Hydrocortisone Therapy in Extremely Preterm Neonates and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years of Age. *JAMA.* 2017;317(13):1329.
59. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C. Two-year neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants treated with early hydrocortisone: treatment effect according to gestational age at birth. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition.* 2019;104(1):F30-5.

60. Peltoniemi OM, Lano A, Yliherva A, Kari MA, Hallman M, for The Neonatal Hydrocortisone Working Group. Randomised trial of early neonatal hydrocortisone demonstrates potential undesired effects on neurodevelopment at preschool age. *Acta Paediatrica*. 2016;105(2):159-64.
61. Cardoso FGC, Formiga CKMR, Bizinotto T, Tessler RB, Rosa F. Concurrent validity of the Brunet-Lézine scale with the Bayley scale for assessment of the development of preterm infants up to two years. *Rev Paul Pediatr*. 2017;35(2):144-50.
62. Morris IP, Goel N, Chakraborty M. Efficacy and safety of systemic hydrocortisone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2019;
63. Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, Peltoniemi OM, Bonsante F, Watterberg KL. Effect of Prophylaxis for Early Adrenal Insufficiency Using Low-Dose Hydrocortisone in Very Preterm Infants: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *The Journal of Pediatrics*. 2019;207:136-142.e5.
64. Watterberg KL. Evidence of early adrenal insufficiency in babies who develop bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics*. 1995;95(1):120-5.
65. Slotkin TA, Kreider ML, Tate CA, Seidler FJ. Critical Prenatal and Postnatal Periods for Persistent Effects of Dexamethasone on Serotonergic and Dopaminergic Systems. *Neuropsychopharmacol*. 2006;31(5):904-11.
66. Slotkin TA, Seidler FJ, Wood CR, Lau C. Development of glucocorticoid receptor regulation in the rat forebrain: Implications for adverse effects of glucocorticoids in preterm infants. *Brain Research Bulletin*. 2008;76(5):531-5.
67. Moisiadis VG, Matthews SG. Glucocorticoids and fetal programming part 2: Mechanisms. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(7):403-11.
68. Limperopoulos C. Late Gestation Cerebellar Growth Is Rapid and Impeded by Premature Birth. *PEDIATRICS*. 2005;115(3):688-95.
69. Gupta S, Prasanth K, Chen C-M, Yeh TF. Postnatal Corticosteroids for Prevention and Treatment of Chronic Lung Disease in the Preterm Newborn. *Int J Pediatr*. 2012;2012.
70. Mitha A, Foix-L'Hélias L, Arnaud C, Marret S, Vieux R, Aujard Y, et al. Neonatal Infection and 5-year Neurodevelopmental Outcome of Very Preterm Infants. *PEDIATRICS*. 2013;132(2):e372-80.
71. Adant I, Miserez M, Naulaers G, Carkeek K, Ortibus E, Aerts R, et al. Long-term outcomes of very low birth weight infants with spontaneous intestinal perforation: A retrospective case-matched cohort study. *Journal of Pediatric Surgery*. 2019;54(10):2084-91.
72. Wadhawan R, Oh W, Vohr BR, Saha S, Das A, Bell EF, et al. Spontaneous Intestinal Perforation in Extremely Low Birth Weight Infants: Association with Indometacin Therapy and Effects on Neurodevelopmental Outcomes at 18-22 months Corrected Age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F127-32.
73. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau P-H, Plavka R, Carnielli V, et al. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2018;378(2):148-57.

74. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau P-H, Carnielli V, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1497-506.
75. Onland W, Offringa M, van Kaam A. Late ( $\geq 7$  days) inhalation corticosteroids to reduce bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. Cochrane Neonatal Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;
76. Shinwell ES, Portnov I, Meerpohl JJ, Karen T, Bassler D. Inhaled Corticosteroids for Bronchopulmonary Dysplasia: A Meta-analysis. *PEDIATRICS*. 2016;138(6):e20162511-e20162511.
77. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(1):86-95.
78. Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatric Pulmonology*. 2017;52(7):968-75.
79. Chang YS, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Choi SJ, Oh WI, et al. Mesenchymal Stem Cells for Bronchopulmonary Dysplasia: Phase 1 Dose-Escalation Clinical Trial. *The Journal of Pediatrics*. 2014;164(5):966-972.e6.
80. Ahn SY, Chang YS, Kim JH, Sung SI, Park WS. Two-Year Follow-Up Outcomes of Premature Infants Enrolled in the Phase I Trial of Mesenchymal Stem Cells Transplantation for Bronchopulmonary Dysplasia. *The Journal of Pediatrics*. 2017;185:49-54.e2.
81. McEvoy CT, Jain L, Schmidt B, Abman S, Bancalari E, Aschner JL. Bronchopulmonary Dysplasia: NHLBI Workshop on the Primary Prevention of Chronic Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(Suppl 3):S146-53.

## VII. ANNEXES

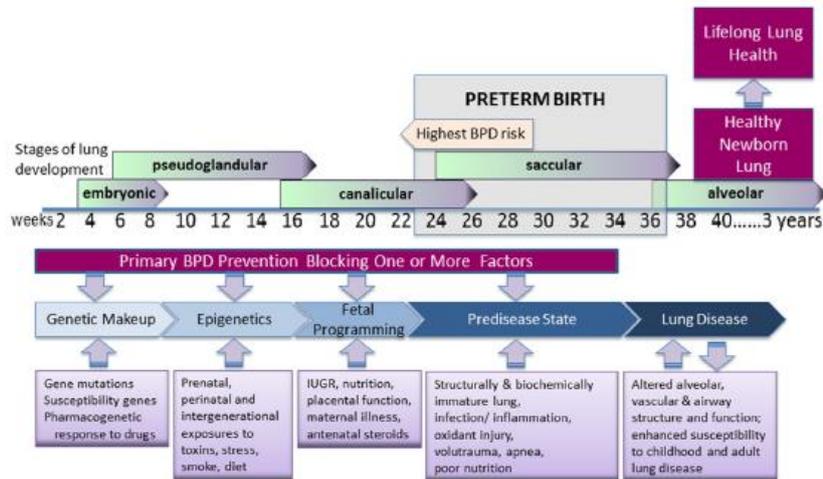
### A. ANNEXE 1. Stades de la maturation pulmonaire



**Annexe 1.** Stades de la maturation pulmonaire durant la vie fœtale.

*D'après Bourbon, Rev Fr Allergol Immunol Clin 2005*

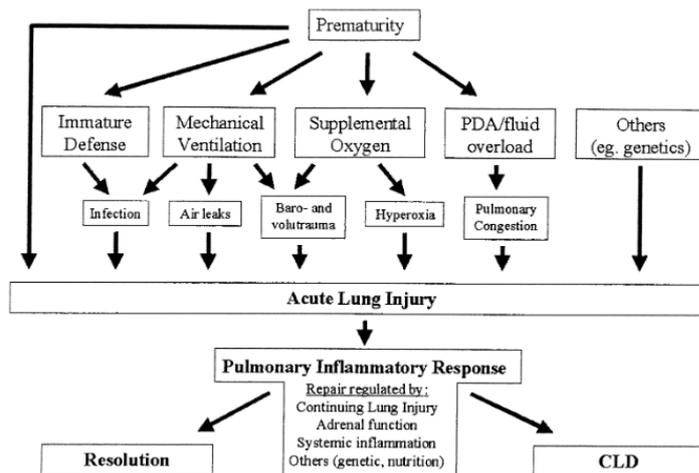
## B. ANNEXE 2. Facteurs physiopathologiques menant à une réponse inflammatoire pulmonaire



**Figure 2a.** Fenêtres de prévention de la DBP.

*IUGR : Intra uterine growth retardation*

*D'après McEvoy CT, Ann Am Thorac Soc, 2014 (81)*



**Figure 2b.** Facteurs physiopathologiques menant à une réponse inflammatoire pulmonaire (16).

*PDA : Persistent ductus arteriosus, CLD : Chronic lung disease*

### **C. ANNEXE 3. Questionnaire de sondage des pratiques concernant la CPN dans le Nord-Pas-De-Calais**

#### **L'hémisuccinate d'hydrocortisone et prévention de la dysplasie bronchopulmonaire chez les nouveaux-nés grands prématurés**

- 1) Quel est votre centre hospitalier d'exercice ? \*
- 2) Utilisez-vous l'HSHC dans la prévention de la DBP ? \*
- 3) Si non, utilisez-vous une autre molécule ? Laquelle ?
- 4) Dans quelle(s) situation(s) vous arrive-t-il de prescrire de l'HSHC à visée respiratoire ? PREMIERE SITUATION : "Administration systématique, pour une certaine population" : précisez en les caractéristiques (terme de naissance, poids de naissance, âge postnatal, type de ventilation et seuil de FiO<sub>2</sub> à l'inauguration du traitement). Si vous ne prescrivez pas l'HSHC dans cette situation, répondez "Non".
- 4 bis) Dans quelle(s) situation(s) vous arrive-t-il de prescrire de l'HSHC à visée respiratoire ? DEUXIEME SITUATION : "Administration ciblée : au cas par cas, selon l'évolution clinique chez un enfant en ventilation mécanique". Précisez les caractéristiques (à partir de quelle durée de ventilation mécanique, de quel seuil de FiO<sub>2</sub>, de combien d'échec d'extubation ?). Si vous ne prescrivez pas l'HSHC dans cette situation, répondez "Non".
- 4 ter) Dans quelle(s) situation(s) vous arrive-t-il de prescrire de l'HSHC à visée respiratoire ? TROISIEME SITUATION : "Administration ciblée : au cas par cas, selon l'évolution clinique chez un enfant en ventilation non invasive". Précisez les caractéristiques (à partir de quelle durée de ventilation non invasive, de quel seuil de FiO<sub>2</sub>, de quel seuil de capnie ?). Si vous ne prescrivez pas l'HSHC dans cette situation, répondez "Non".
- 4 quater) Dans quelle(s) situation(s) vous arrive-t-il de prescrire de l'HSHC à visée respiratoire ? QUATRIEME SITUATION : "Jamais, sauf situation exceptionnelle". Pouvez-vous décrire un exemple de situation exceptionnelle pouvant vous mener à prescrire de l'HSHC à visée respiratoire ? Si vous ne prescrivez pas l'HSHC dans cette situation, répondez "Non".
- 5) Avez-vous un protocole de prescription de l'HSHC dans la prévention précoce de la DBP mis en place dans votre service ? \*
- 6) Si oui, quel en est le schéma posologique ?

- 7)** Quelle voie d'administration utilisez-vous ?
- 8)** Dans quel délai le débutez-vous?
- 9)** Pour quelle durée le prescrivez-vous ?
- 9 bis)** Si vous le prescrivez pour une durée fixe, précisez laquelle.
- 10)** Effectuez-vous une décroissance progressive de la dose d'HSHC ?
- 11)** Effectuez-vous des surveillances cliniques ou paracliniques systématiques supplémentaires durant son administration ? Si oui, lesquelles ?
- 12)** Pour vous, quels sont les freins à l'utilisation de l'HSHC dans la prévention de la DBP chez l'extrême prématuré ?
- 13)** A quelle fréquence estimez-vous son utilisation sur une période d'environ 6 mois dans votre service ?
- 14)** Estimez-vous qu'une cure d'HSHC précoce diminue le recours à d'autres cures de corticothérapies post natales tardives dans votre pratique ? \*
- 15)** Commentaires libres

## D. ANNEXE 4. Synthèse des résultats du questionnaire

	<b>Arras</b>	<b>Calais</b>	<b>Lens</b>	<b>Lille</b>	<b>Valenciennes</b>
<b>HSHC et prévention précoce DBP</b>	Non utilisée	Non utilisée	Non utilisée	Utilisation variable	Non utilisé
<b>Protocole écrit de service CPN</b>	Non	Non	Non	Non	Non
<b>En pratique</b>	<i>Tardive</i> exceptionnellement à visée substitutive en relais d'une CPN	<i>Tardive</i> au cas par cas par bétaméthasone	<i>Tardive</i> au cas par cas par bétaméthasone. Relais secondaire par HSHC IV si FiO <sub>2</sub> >30% en fin de cure ou si nombreux facteurs de risque de DBP	<i>Précoce</i> HSHC IV selon étude PREMILOC  <i>Tardive</i> par bétaméthasone si VNI prolongée, FiO <sub>2</sub> > 40%, CO <sub>2</sub> >60 mmHg	<i>Tardive</i> au cas par cas. Dosage du cortisol chez les enfants proche du terme sous lunettes HD ou à 2-3 semaines de vie si FiO <sub>2</sub> > 30 %, si cortisolémie basse : supplémentation par HSHC 1 mg/kg/j per os. Durée adaptée à la clinique
<b>Surveillance CPN</b>	-	-	Cortisolémie +/- Test au Synacthène	TA, ETT (CMH), dextro	Cortisolémie à 2-3 semaines
<b>Estimation de recours à CPN</b>	-	2 enfants / 6 mois	2 enfants / 6 mois	<i>Précoce</i> par HSHC 60% des <28SA  <i>Tardive</i> par bétaméthasone 40% des <28SA	5-10 enfants / 6 mois

## E. ANNEXE 5. Stratégie de recherche documentaire

The screenshot shows a web browser window with the URL `www.ncbi.nlm.nih.gov/resources-electroniques.univ-lille.fr/pubmed/details?querykey=19`. The page is from PubMed, displaying search details for a query. At the top, the search bar contains the query: `(((hydrocortisone) OR cortisone) OR adrenal cortex hormone) OR adrenal insufficiency) AND br`. Below the search bar, there are filters activated: Clinical Trial, Humans, Infant, birth-23 months. The search details section includes a query translation box with the following text: `(((hydrocortisone) OR cortisone) OR adrenal cortex hormone) OR adrenal insufficiency) AND bronchopulmonary dysplasia) AND Clinical Trial[ptyp] AND Humans[Mesh] AND infant[MeSH]`. Below the query translation box, there are buttons for 'Search' and 'URL'. The results section shows a result count of 71, the database is PubMed, and the user query is `(((hydrocortisone) OR cortisone) OR adrenal cortex hormone) OR adrenal insufficiency) AND bronchopulmonary dysplasia)`.

**F. ANNEXE 6. Proposition d'aide à la prescription**  
**Hémisuccinate d'hydrocortisone et**  
**dysplasie bronchopulmonaire**

**Données de la littérature :**

-  - Améliore la survie sans dysplasie bronchopulmonaire
  -  - Diminue l'incidence des canaux artériels retentissants
  -  - Augmente le risque de perforation digestive spontanée
  -  - Augmente le risque de sepsis bactérien et fongique
-   Peu de données sur le devenir neurologique au long cours

**Indication :**

- Prescription laissée à l'appréciation de l'équipe médicale en charge de l'enfant
- Prévention précoce de la DBP
- Prématurité entre 24+0 et 27+6 SA

**Critères d'exclusion :**

- Rupture des membranes avant 22 SA
- Retard de croissance intra-utérin  $\leq 3^{\text{ème}}$  percentile
- Asphyxie périnatale sévère (pH < 7,0 ou Apgar < 3 à 5 minutes)
- Malformation congénitale ou anomalie chromosomique

**Modalités de prescription :**

- Débuter avant H24 : Hémisuccinate d'hydrocortisone IV
  - o J0-J7 : 0,5 mg/kg/12 heures
  - o J8-J10 : 0,5 mg/kg/24 heures

Pas de surveillance clinique ou biologique particulière pendant ou après traitement

**Contre-indication :**

- Ibuprofène avant 24h de vie
- Glucocorticoïdes durant le traitement par HSHC

**Intérêt du suivi neurologique au très long cours**

**AUTEUR : Nom : ETIENNE**

**Prénom : Clémence**

**Date de soutenance : Jeudi 19 Mars à 16h**

**Titre de la thèse : L'hémisuccinate d'hydrocortisone pour la prévention précoce de la dysplasie bronchopulmonaire : une revue systématique de littérature.**

**Thèse - Médecine - Lille 2020**

**Cadre de classement : Pédiatrie**

**DES + spécialité : Pédiatrie**

**Mots-clés : Prématurité, corticothérapie post natale, prévention précoce, dysplasie bronchopulmonaire, développement neurologique.**

**Contexte :** La dysplasie bronchopulmonaire (DBP) est une des complications fréquentes de la prématurité. Ce travail vise à faire une revue systématique et critique de la littérature concernant la prévention précoce de la DBP par hydrocortisone, afin de juger de son efficacité et de sa sécurité et d'en déduire la pertinence clinique de son utilisation.

**Méthode :** Les bases de données électroniques PubMed, ScienceDirect et LISSA ont été interrogées pour rechercher les essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité de l'hydrocortisone précoce sur la DBP à 36 SA et les études de suivi évaluant son retentissement sur le neurodéveloppement à long terme. Une analyse qualitative basée sur les recommandations de la Cochrane déterminait le risque de biais et le niveau de preuve de chaque étude incluse.

**Résultats :** Huit études étaient incluses, quatre essais cliniques et quatre études de suivi. Les quatre essais cliniques étaient bien menés et à faible risque de biais. Ils étaient stoppés précocement en raison du sur-risque de perforation digestive, et étaient donc de faible puissance. L'amélioration de la survie sans DBP était inconstante, sans modification de la durée de ventilation mécanique ou de l'oxygénodépendance au retour à domicile. Les canaux artériels retentissants étaient moins fréquents.

Quatre études analytiques suivaient ces cohortes, pour trois d'entre-elles à deux ans d'âge corrigé et une à 5-7 ans. Elles étaient de faible puissance et présentaient des risques de biais de sélection, de confusion et d'attrition en raison de leur méthodologie statistique et des perdus de vue. Il n'y avait pas de différence quant à la survie sans déficience neurodéveloppementale ou au devenir respiratoire à deux ans. A l'âge préscolaire, les résultats étaient en défaveur de l'hydrocortisone avec une diminution du quotient de performance et une augmentation des besoins en rééducation et orthophonie chez les enfants traités, sans atteindre la significativité. Ces résultats restent à confirmer en raison de la faible validité interne de l'étude.

**Conclusion :** En l'état actuel des données de la littérature, il ne semble pas pertinent de recommander la prescription systématique de l'hydrocortisone pour la prévention précoce de la DBP chez le grand prématuré. Ce choix est laissé à l'appréciation du clinicien devant chaque situation selon la balance bénéfices/risques présentée dans ce travail.

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Patrick TRUFFERT

**Assesseurs :** Madame le Docteur Sophie GAUTIER, Monsieur le Professeur Laurent STORME

**Directeur de thèse :** Madame le Docteur Alexandra NUYTTEN