



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Corticothérapie postnatale et dysplasie bronchopulmonaire :
étude des pratiques en réanimation néonatale à Jeanne de Flandre

Présentée et soutenue publiquement le 2 Juin 2021 à 18h
au Pôle Formation

par Gaëlle Mazeau

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Patrick Truffert

Assesseurs :

Madame le Docteur Stephanie Lejeune

Madame le Docteur Sophie Gautier

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Alexandra Nuytten

AVERTISSEMENT

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

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	Anti inflammatoires non stéroïdiens
CAN	Corticothérapie anténatale
CAO	Canal artériel ouvert
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
CNIL	Commission nationale de l'informatique et des libertés
CRH	Corticotropin Releasing Hormon
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DBP	Dysplasie bronchopulmonaire
DXM	Dexamethasone
ECUN	Entérocolite ulcéro nécrosante
FI02	Fraction inspirée en oxygène
HIV	Hémorragie intra-ventriculaire
HPA	Axe hypothalamo hypophysaire
HSHC	Hémisuccinate d'hydrocortisone
INBP	Infection Néonatale Bactérienne Précoce
NICHD	National Institute of Child Health and Human Development
OR	Odds Ratio
PPAG	Petit poids pour l'âge gestationnel
PAM	Pression artérielle moyenne

ROP Rétinopathie oblitérante du prématuré

SA Semaines d'aménorrhée

SD Déviation standard

VM Ventilation Mécanique

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION

I - Dysplasie bronchopulmonaire	13
A - Définitions	13
B - Physiopathologie	15
Développement pulmonaire	15
Facteurs d'inflammation pré et postnataux	16
C - Prévention de la dysplasie bronchopulmonaire	
D - Insuffisance surrénale et dysplasie bronchopulmonaire	18
II - Corticosynthèse et corticothérapie	18
A - Synthèse et régulation des hormones stéroïdiennes	18
Physiopathologie de l'axe hypothalamo hypophysaire	19
Généralités	19
Au cours de la vie foetale	19
Effet des glucocorticoïdes anténataux	21
Homéostasie néonatale	22
Phase d'insuffisance cortisolique transitoire	22
Peut-on définir un taux "normal" de cortisol chez les nouveaux nés prématurés ?	24
B - Cortisol et hypotension	25
Hypotension et prématurité	25
Corticothérapie postnatale et hypotension	26
C - Corticothérapie post natale et dysplasie bronchopulmonaire	27
Connaissances actuelles	27
Effets génomiques et non génomiques	27
Données expérimentales	28
III - Actualités et recommandations de bonne pratique	29
A - Actualités sur la corticothérapie postnatale par hémisuccinate d'hydrocortisone	29
B - Recommandations de bonne pratique concernant la corticothérapie postnatale	30
IV - Objectifs de la recherche	31
MATERIEL ET METHODES	
I - Population d'étude	32
A - Type d'étude	32
B - Critères d'inclusion et de non inclusion	32
II - Objectifs de la recherche	33
A - Critères d'évaluation	34
B - Définition des variables utilisées	35

C - Cadre réglementaire	37
III - Analyses statistiques des données	38
RÉSULTATS	
I - Population d'étude	39
II - Caractéristiques générales de la population	41
A - Données périnatales	41
B - Dysplasie bronchopulmonaire	44
III - Corticothérapie postnatale : pratiques de prescription	45
IV - Corticothérapie postnatale : hémisuccinate d'hydrocortisone	46
A - Descriptif de l'utilisation	46
B - Facteurs associés à la prescription précoce d'hémisuccinate d'hydrocortisone	48
C - Impact d'une corticothérapie précoce par hémisuccinate d'hydrocortisone	50
Prescription de bétaméthasone	50
Cures ultérieures d'hémisuccinate d'hydrocortisone	52
Support ventilatoire à 36 SA	52
Effets indésirables	53
IV - Corticothérapie postnatale : bétaméthasone	53
A - Description de l'utilisation	53
B - Facteurs associés à la prescription	54
C - Evolution des constantes après une cure de bétaméthasone	56
Constantes respiratoires	56
Pression artérielle	57
DISCUSSION	
I - Confrontation des résultats aux données la littérature	58
A - Utilisation de la corticothérapie postnatale en réanimation néonatale	58
B - Corticothérapie précoce par HSHC	58
Impact d'une prescription précoce	58
Effets secondaires potentiels	59
C - Corticothérapie postnatale par bétaméthasone	60
Pratiques locales	60
Facteurs associés à la prescription	61
Effets à long terme	62
II - Intérêts et limites de notre étude	62
A - Intérêts	62
B - Limites	63
III - Alternatives et perspectives	64
A - Autres stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses	64

Corticothérapie inhalée	64
Vers des soins moins invasifs	66
B - Soins de développement	66

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

RÉSUMÉ

INTRODUCTION La corticothérapie postnatale est une thérapeutique fréquemment utilisée, bien que controversée, chez les prématurés, pour prévenir la dysplasie bronchopulmonaire, mais également l'insuffisance surrénale, ou l'hypotension. De récents essais randomisés ont montré qu'une faible dose d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC), administrée précocement chez un enfant prématuré, pouvait réduire le risque de dysplasie bronchopulmonaire (DBP). L'objectif était d'évaluer l'impact d'une corticothérapie précoce par HSHC sur l'utilisation ultérieure de bétaméthasone à visée respiratoire, et sur l'évolution vers la DBP. Nous avons également évalué les facteurs associés à la prescription, et l'impact respiratoire et hémodynamique à court terme d'une corticothérapie par bétaméthasone.

METHODES Étude monocentrique prospective menée chez les prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée (SA) dans le service de réanimation néonatale de Jeanne de Flandre, inclus de façon consécutive entre Mai 2019 et Août 2020. Les patients étaient suivis jusqu'au terme révolu de 36 SA. L'utilisation d'une corticothérapie postnatale (HSHC, bétaméthasone) ainsi que son indication principale étaient retenues. Les paramètres cliniques, respiratoires, hémodynamiques, étaient relevés avant et après traitement par corticothérapie.

RÉSULTATS 65 patients étaient inclus, dont 32 filles. L'âge gestationnel moyen était à 25,8 +/- 1,2 SA. 73,8 % des patients étaient intubés dès la naissance. 80 % des patients recevaient au moins une corticothérapie postnatale. 72,3 % des patients recevaient au moins une cure d'HSHC, et 46,2% au moins une cure de bétaméthasone. 51,1 % des patients traités par HSHC recevaient leur traitement de façon précoce. 69,2 % de notre population présentait une DBP modérée à sévère selon les critères NICHD. Une cure précoce d'HSHC ne diminuait pas la prescription ultérieure de bétaméthasone, et n'était pas associée à une diminution du risque de DBP dans notre étude. L'utilisation de bétaméthasone était associée à une diminution de la FiO₂ de 14 points ($p < 0.001$), et à une augmentation de la PAM de 7 mmHg ($p < 0.001$).

CONCLUSION Une corticothérapie précoce par HSHC n'était pas associée à une diminution de l'utilisation de corticoïdes ultérieurs, ou du risque de DBP dans notre étude, par rapport à un traitement par HSHC après 7 jours de vie. La bétaméthasone était associée à une diminution de la FiO₂, ainsi qu'à une augmentation de la tension artérielle. La prescription de corticoïdes systémiques postnataux, doit être, en particulier dans la population d'extrêmes prématurés, réalisée dans des indications restreintes, en prenant en compte les bénéfices et risques associés à cette utilisation.

INTRODUCTION

I - Dysplasie bronchopulmonaire

A - Définitions

La DBP est la plus fréquente des maladies respiratoires chroniques de l'enfant, et la complication respiratoire de la prématurité la plus fréquente (1).

Sa prévalence était en 2011, dans la cohorte française EPIPAGE 2, de 27% chez les 23-26 SA, et de 4% chez les 27-31 SA (2).

La définition de cette pathologie a évolué au fil du temps, selon les découvertes histologiques et les progrès thérapeutiques. Elle était découverte dans les années 1960 (3), et définie sur des critères cliniques et radiographiques. Avant la corticothérapie anténatale et le surfactant exogène, elle était l'évolution de la maladie des membranes hyalines des enfants nés prématurément, nécessitant une ventilation mécanique agressive et une oxygénation importante.

Par la suite, elle était définie par une oxygène requérante persistante à 28 jours de vie (4), mais cette définition perdait de son intérêt et de sa valeur prédictive positive chez les enfants prématurés de moins de 30 SA. Une nouvelle définition était alors proposée, et fondée sur l'oxygène requérante à 36 SA (5).

Suites aux progrès thérapeutiques dans les unités de néonatalogie, à l'utilisation de surfactant et au développement de techniques ventilatoires non invasives, la physiologie et l'histologie du poumon du prématuré ont été modifiées (6).

Alors que l'ancienne définition de la DBP regroupait des anomalies de vascularisation,

une fibrose pulmonaire alvéolaire septale, la DBP après l'ère du surfactant retrouvait moins de fibrose alvéolaire, et une fibrose plus diffuse (7). La nouvelle DBP était alors suggérée par un arrêt du développement pulmonaire, davantage que par la ventilation mécanique ou la toxicité de l'oxygène (8).

Ces enfants souffrant de "nouvelle DBP" pouvaient ainsi avoir des intervalles de temps au cours desquels ils n'étaient pas oxygénorequérants, notamment après la naissance. Ainsi, le national institute of child health and human development (NICHD) proposait dans les années 2000 une définition de la DBP selon 2 catégories (**figure 1**).

Figure 1 : Classification de la dysplasie bronchopulmonaire selon le NICHD

Âge gestationnel (AG)	< 32 SA	> 32 SA
O2 pendant 28 jours de vie ET		
Légère	Air ambiant à 36 SA	Air ambiant à J56
Modérée	FiO2 < 30% à 36 SA	FiO2 < 30% à J56
Sévère	FiO2 > 30% ou support ventilatoire (pression positive) à 36 SA	FiO2 > 30% ou support ventilatoire (pression positive) à J56

Cette nouvelle DBP était donc stratifiée en légère, modérée et sévère.

Les définitions continuent d'évoluer, des auteurs ont suggéré une nouvelle définition, s'appuyant sur le débit en oxygène requis à 36 SA, avec un premier grade (débit d'oxygène inférieur ou égal à 2L/min), un second grade (débit d'oxygène > 2L/min), et un troisième grade pour les enfants requérant une ventilation mécanique (9).

Malgré les progrès thérapeutiques, la DBP reste associée à une mortalité augmentée

ainsi qu'à un risque de perforation digestive à court terme, et de séquelles neurologiques à moyen terme (10).

B - Physiopathologie

La DBP est une pathologie plurifactorielle, associant des anomalies du développement pulmonaire, aggravées par une combinaison de facteurs d'inflammation chronique endogènes et exogènes pré et post nataux, dérégulant l'équilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires.

1) Développement pulmonaire

Durant la vie foetale, le développement pulmonaire suit plusieurs stades de maturation (embryologique, pseudoglandulaire, canaliculaire, sacculaire, alvéolaire) (**annexe 1**).

La naissance prématurée interrompt le développement pulmonaire, mais également la maturation des pneumocytes I en pneumocytes II, agents tensio actifs responsables de la formation du surfactant. Certaines études suggèrent par ailleurs chez certains enfants atteints de DBP une prédisposition génétique avec un poumon bloqué à un stade immature. Dans l'étude de Bhandari et al., analysant les taux de concordance de 252 jumeaux monozygotes et dizygotes, les facteurs génétiques contribuaient effectivement pour 53% à la variation d'incidence de la DBP (11).

Il en résulte donc un poumon moins compliant, c'est la maladie des membranes hyalines.

En conséquence, des facteurs de stress post nataux tels qu'une ventilation mécanique, l'oxygénothérapie à haut débit, vont exposer ce poumon fragilisé à des facteurs

inflammatoires, aggravant le risque de DBP.

2) Facteurs d'inflammation pré et postnataux

Une méta analyse regroupant 158 études pour un total de 244 096 enfants, retrouvait une association significative entre la présence d'une chorioamniotite et la DBP, dans son ancienne (nécessité d'un support en oxygène à 28 jours de vie) et sa nouvelle définition (support ventilatoire à 36 semaines de vie) (12).

Les facteurs postnataux sont quant à eux multiples, tels que l'hyperoxie, la ventilation mécanique, les infections post natales. L'oxygénothérapie entraîne effectivement un stress oxydatif avec augmentation de production de radicaux libres.

C - Prévention de la dysplasie bronchopulmonaire

Elle repose notamment sur la prévention de la prématurité.

La corticothérapie anténatale est un élément fondamental dans la prévention de la DBP, en accélérant la maturation pulmonaire par le biais de la maturation des pneumocytes de type II (13).

Le surfactant exogène a par ailleurs révolutionné la prise en charge chez les grands prématurés, mais a montré peu de résultats sur la DBP (14).

Les premières études suggérant l'efficacité des corticoïdes post nataux portaient sur la dexaméthasone dans les années 80, notamment pour faciliter l'extubation (15) puis dans

le traitement de la DBP (16).

Ils permettaient une extubation plus rapide, moins de pathologies pulmonaires chroniques, à des doses initialement élevées (15). Dans les méta analyses publiées (17), concernant quasi exclusivement la dexaméthasone, la molécule réduisait les besoins en ventilation mécanique à 28 jours de vie, mais aussi à 36 SA. Néanmoins, ces cures ne s'accompagnaient pas d'une réduction de la mortalité.

Puis, leur utilisation était limitée par la découverte d'effets indésirables digestifs (perforation gastro intestinale), neurologiques (hémorragies cérébrales) mais également des complications rénales (néphrocalcinose), ophtalmologiques (rétinopathie), métaboliques (hyperglycémie, hypertension artérielle)(18). Les complications neurologiques étaient d'autant plus fréquentes que les corticoïdes étaient prescrits tôt (18).

La bétaméthasone est une alternative à la dexaméthasone, utilisée aujourd'hui en France. L'efficacité de la bétaméthasone pour réduire la DBP et faciliter l'extubation n'a jamais été étudiée dans des essais contrôlés randomisés. Cette molécule est pourtant utilisée depuis de nombreuses années en obstétrique, et il a été démontré que la bétaméthasone anténatale était associée à une diminution du risque de leucomalacies périventriculaires, en comparaison à la dexaméthasone ou à l'absence de glucocorticoïdes (19).

Par ailleurs, la dexaméthasone passe plus facilement la barrière hémato encéphalique, par rapport à la bétaméthasone, car elle est plus liposoluble, et se lie moins aux

protéines sériques (19).

D - Insuffisance surrénale et dysplasie bronchopulmonaire

Il a été démontré que les enfants prématurés développant une DBP avaient des taux de cortisol plus faibles, et une moins bonne réponse à la l'ACTH (20) .

Les enfants prématurés ont les premières semaines de vie des capacités limitées à la production de cortisol, résultat d'une insuffisance surrénalienne transitoire. Cette insuffisance peut être à l'origine de la majoration de réponses inflammatoires, favorisant la DBP (21).

II - Corticosynthèse et corticothérapie

A - Synthèse et régulation des hormones stéroïdiennes

1) Physiopathologie de l'axe hypothalamo hypophysaire

a) Généralités

Les corticoïdes sont des hormones stéroïdiennes indispensables dans le maintien de l'homéostasie, et exercent plusieurs actions clés, à la fois métaboliques, endocrines et immunes. Ce sont également des médiateurs majeurs de la réponse au stress. La sécrétion de cortisol est contrôlée par l'axe hypothalamus-hypophyse-corticosurrénale.

L'axe hypothalamo hypophysaire est protégé par un rétrocontrôle négatif secondaire à la liaison du cortisol à ses récepteurs hypothalamiques et hypophysaires (22).

Lors d'un stress aigu, la CRH hypophysaire est libérée, et active le système hypothalamo hypophysaire.

La CRH du noyau central de l'amygdale est aussi libérée ; cette activation stimule, comme la CRH hypophysaire, l'axe hypothalamo hypophysaire, mais favorise également l'activation du système nerveux sympathique, et la libération de noradrénaline.

b) Au cours de la vie foetale

Une bonne homéostasie de l'axe hypothalamo hypophysaire foetal est indispensable à la maturation pulmonaire.

L'axe hypothalamo hypophysaire et les glandes surrénales sont fonctionnelles mais immatures durant la vie foetale, et en constante interaction avec le placenta (23).

Les taux de cortisol foetal sont bas jusqu'au 3e trimestre. La synthèse du cortisol nécessite la présence d'une enzyme, la 3 Bêta hydroxystéroïde déshydrogénase (3B HSD). Celle-ci est présente en très petites quantités au début de la grossesse.

La synthèse de novo de cortisol n'est donc pas effective jusqu'à environ 30 SA (24).

De plus, le placenta contient une hormone (11 bêta HSD 2), qui métabolise le cortisol maternel en une forme inactive. Au début de la grossesse, cette hormone est peu présente, ainsi le cortisol maternel actif, en passant la barrière hémato placentaire inhibe par le biais du rétrocontrôle négatif, l'axe hypothalamo hypophysaire foetal et donc la production de cortisol. Cette inhibition de l'axe hypothalamo hypophysaire pourrait expliquer, au moins en partie, l'insuffisance cortisolique relative chez les extrêmes prématurés.

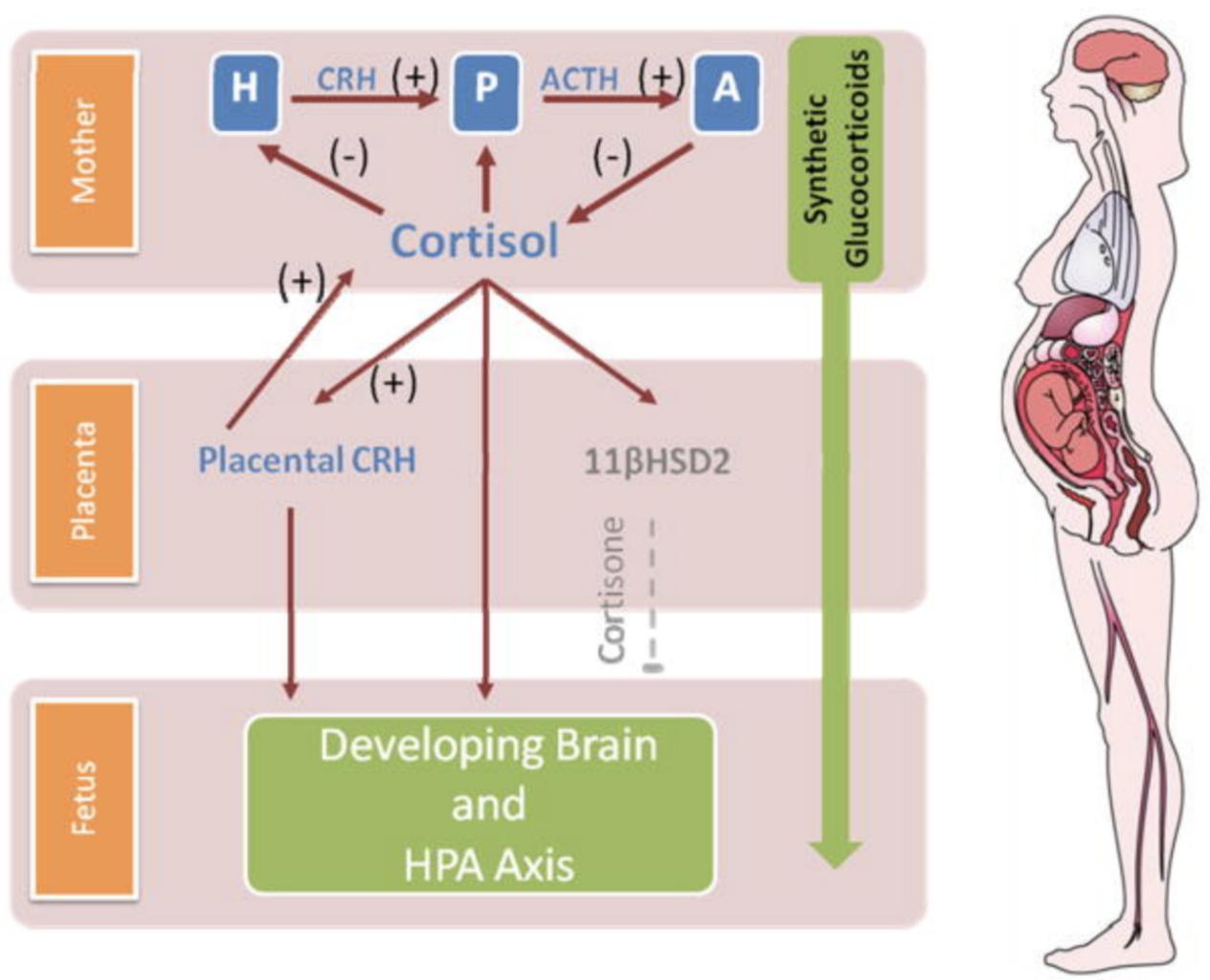
Lors du dernier trimestre, le cortisol maternel est inhibé par ces réactions enzymatiques.

L'ACTH n'étant plus inhibée, il s'ensuit alors une production de cortisol foetal (25).

En outre, la CRH placentaire est capable de stimuler l'axe hypothalamo hypophysaire foetal. Celle ci augmente en quantités dans les 6 à 8 dernières semaines de la grossesse.

Cette CRH est stimulée par le cortisol, le rétro contrôle est positif, contrairement au rétrocontrôle négatif exercé par la CRH hypophysaire (**figure 2**).

Figure 2 : Régulation de l'axe hypothalamo hypophysaire foetal (26)



c) Effet des glucocorticoïdes anténataux

Des études ont montré que l'axe hypothalamo hypophysaire foetal était très sensible à des doses excessives de glucocorticoïdes, qui pourraient altérer la régulation de cet axe (27). Les glucocorticoïdes de synthèse ne sont pas métabolisés par l'enzyme 11 bêta HSD2, ils franchissent donc la barrière placentaire plus facilement.

Chez les foetus exposés aux glucocorticoïdes anténataux, les taux basaux de cortisol

sont supprimés la première semaine de vie, puis reviennent à des taux normaux (28).

D'autres études suggèrent que ces effets sur la régulation de l'axe hypothalamo hypophysaire peuvent persister et empêcher une réponse optimale à un événement stressant pendant au moins 4 à 6 semaines (29). Néanmoins, il est difficile d'évaluer précisément l'imputabilité des glucocorticoïdes anténataux, les enfants prématurés étant soumis à de multiples facteurs de stress en période post natale outre la prématurité comme les infections, les difficultés respiratoires, la ventilation mécanique... Tous ces facteurs influent les réponses de l'axe hypothalamo hypophysaire (30).

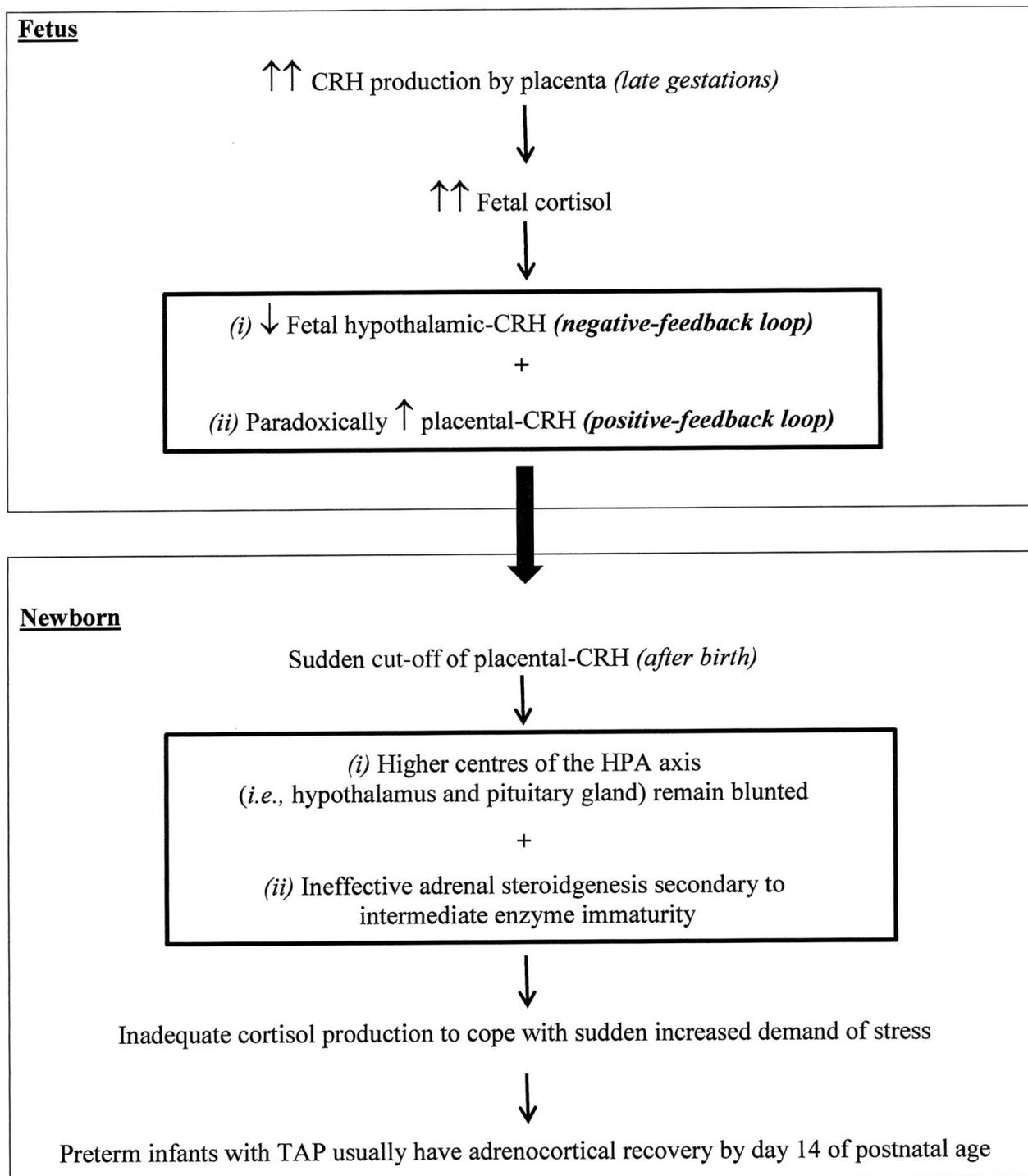
2) Homéostasie néonatale

a) Phase d'insuffisance cortisolique transitoire

L'insuffisance cortisolique des nouveaux nés est donc multifactorielle ; elle associe une immaturité du système hypothalamo hypophysaire, une réponse insuffisante à l'ACTH, voire une immaturité des glandes à produire du cortisol.

Lors de la naissance, la CRH placentaire ne peut plus exercer son action, l'axe hypothalamo hypophysaire n'est pas stimulé, il s'en suit une production insuffisante de cortisol (31). Par ailleurs, l'axe hypothalamo hypophysaire néonatal, soumis au rétrocontrôle négatif durant la vie foetale, reste encore inefficace durant cette phase de transition. Cette phase de transition dure environ 2 semaines (32). (**figure 3**)

Figure 3 : Phase d'insuffisance cortisolique transitoire chez le nouveau né (31)



De plus, des études retrouvent de faibles taux de cortisol chez les enfants prématurés stressés mais de hauts taux de précurseurs. Cette variation reflète l'immaturation des glandes et leur capacité restreinte à produire du cortisol (33).

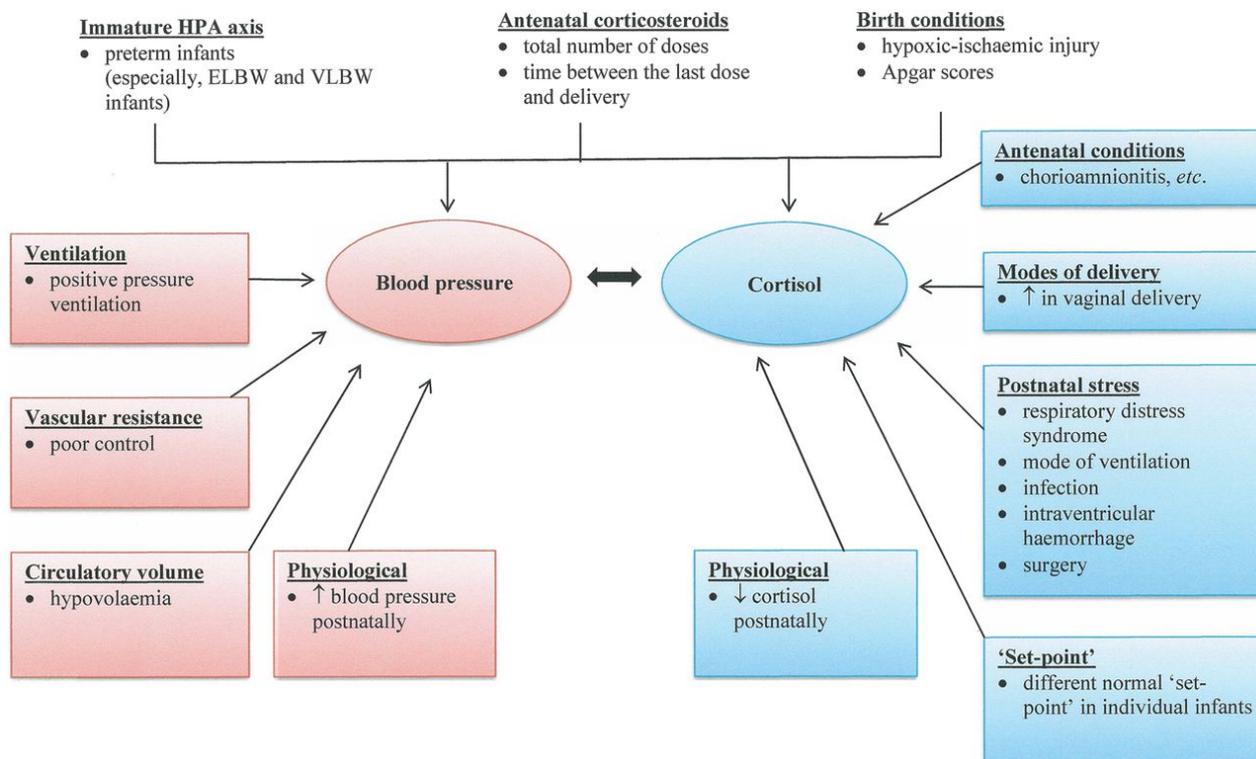
b) Peut-on définir un taux "normal" de cortisol chez les nouveaux nés prématurés ?

De nombreux facteurs expliquent que les taux normaux de cortisol sérique ne sont pas définis dans cette population (34). En effet, les variations des taux de cortisol dans la période néonatale sont fonction de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques, en lien avec des évènements anténataux (utilisation de glucocorticoïdes) ou post nataux (terme de naissance, score d'Apgar, ventilation mécanique, hypotension...) (35,36).

De nombreuses études suggèrent que les taux de cortisol sont donc très variables les deux premières semaines de vie (34).

La suspicion d'une insuffisance surrénale patente chez le nouveau né prématuré doit ainsi inclure un ensemble d'arguments clinico-biologiques (**figure 4**).

Figure 4 : facteurs intrinsèques et extrinsèques expliquant la variabilité des taux de cortisol (31)



B - Cortisol et hypotension

1) Hypotension et prématurité

L'hypotension artérielle est une complication fréquente chez les enfants prématurés. Elle est associée à une hypovolémie, voire une dysfonction cardiaque. Sa prise en charge précoce est indispensable ; une hypotension persistante est associée à une augmentation du risque d'hémorragies intraventriculaires, de leucomalacies, ou de séquelles neurodéveloppementales à long terme (37).

Les traitements à visée de soutien hémodynamique sont très souvent utilisés en néonatalogie. Dans une cohorte de 1387 enfants nés avant 28 SA, plus de 80% d'entre

eux nécessitaient un soutien hémodynamique, et $\frac{1}{3}$ recevaient une hormone vasopressive (38).

Des études ont retrouvé un lien entre une cortisolémie basse, et de faibles pressions artérielles. Dans une étude regroupant 137 enfants prématurés, les taux de cortisol au 7e jour de vie étaient significativement corrélés de façon négative à des pressions artérielles moyennes basses, à des doses élevées de dopamine, dobutamine, noradrénaline, et au volume total de remplissage (36).

L'insuffisance corticotrope relative des nouveaux nés, spécialement des prématurés, empêche donc une réponse optimale lors des situations de stress.

2) Corticothérapie postnatale et hypotension

Une étude randomisée chez 41 enfants prématurés < 28 SA, n'a pas mis en évidence de différence significative entre l'hydrocortisone à 2,5 mg/kg/j et la dopamine (5 à 20 gamma/kg/min) dans le traitement de l'hypotension (39).

Des études rétrospectives ont quant à elles montré une augmentation de la pression artérielle après traitement par dexaméthasone (41).

Cet effet peut résulter d'une augmentation des résistances périphériques par modulation de la réactivité vasculaire, par l'inhibition de production d'agents vasodilatateurs, ou encore par des effets non génomiques sur les membranes.

C - Corticothérapie post natale et dysplasie bronchopulmonaire

1) Connaissances actuelles

De nombreux essais randomisés se sont intéressés à l'efficacité de la dexaméthasone.

Les principaux effets largement démontrés étaient de faciliter l'extubation chez ces enfants, et donc de diminuer la durée totale de ventilation mécanique, facteur majeur associé à la DBP (40,41). Aucun effet n'était démontré sur la réduction de la mortalité seule. Des effets indésirables étaient néanmoins rapportés à court terme (hyperglycémies, hypertension artérielle) et à plus long terme (séquelles neurodéveloppementales incluant la paralysie cérébrale).

Plusieurs modes d'actions ont été suggérés concernant l'action des corticoïdes.

La plupart des études suggèrent l'inhibition de la réaction pro inflammatoire médiée par les cytokines (42).

Ils pourraient aussi améliorer l'oedème pulmonaire, possiblement via un effet diurétique entraînant une décharge des fluides pulmonaires (43).

2) Effets génomiques et non génomiques

Les corticoïdes agissent par le biais d'un récepteur spécifique, comportant 3 domaines : domaine d'activation du gène, domaine de liaison à l'ADN, domaine de liaison au ligand (**annexe 2**). La molécule se lie avec forte affinité à son récepteur, l'ensemble ligand récepteur migre dans le noyau et inhibe l'activation ou la transcription de certains gènes ;

ce sont les effets génomiques. L'action peut également être directe par des interactions sur la surface membranaire, ce sont les effets non génomiques. Ces effets seraient responsables de la rapidité d'action des corticoïdes (24).

3) Données expérimentales

Plusieurs arguments démontrent, expérimentalement, que les corticoïdes peuvent altérer la maturation du cerveau en développement, en perturbant l'équilibre de neurotransmission vers le système GABAergique, et en précipitant l'apoptose neuronale. L'hippocampe est une région riche en récepteurs minéralocorticoïdes et glucocorticoïdes. En situation physiologique, le cortisol se lie notamment aux récepteurs minéralocorticoïdes. Lors d'une situation de stress, le cortisol se fixe également aux récepteurs glucocorticoïdes. La dexaméthasone supprime la sécrétion endogène de cortisol, en saturant les récepteurs aux glucocorticoïdes.

Les récepteurs minéralocorticoïdes, alors inoccupés, meurent en entraînant une apoptose neuronale dans l'hippocampe dans les modèles in vitro et animaux, chez les rats et les souris (9). Des études observationnelles ont retrouvé chez des prématurés traités par dexaméthasone une réduction du volume hippocampique (44).

III - Actualités et recommandations de bonne pratique

A - Actualités sur la corticothérapie postnatale par hémisuccinate d'hydrocortisone

Quatre essais randomisés multicentriques se sont récemment intéressés à l'effet d'une corticothérapie postnatale précoce dans les 15 premiers jours de vie par HSHC, sur la survie sans DBP, entre 2004 et 2016.

Cette corticothérapie était délivrée à faible dose (doses cumulées de 8,5 mg/kg à 13,5 mg/kg), chez des enfants prématurés. La stratification se faisait sur le poids de naissance, ou sur l'âge gestationnel.

L'étude de Bonsanté (45) montrait une augmentation significative de la survie sans DBP à 36 SA. Baud (46) retrouvait une amélioration de la survie de 9% à 36 SA.

L'étude de Bonsanté s'est intéressée à l'utilisation ultérieure de dexaméthasone : elle retrouvait une diminution significative de l'utilisation de dexaméthasone à la posologie de 0,5mg/kg/j au décours d'une corticothérapie précoce par HSHC.

Concernant les effets indésirables, 2 études sur les quatre retrouvaient une augmentation significative du nombre de perforations digestives, nécessitant l'interruption prématurée de l'étude (47,48).

B - Recommandations de bonne pratique concernant la corticothérapie postnatale

La présence d'effets indésirables a conduit à diminuer les doses et la durée de traitement par corticothérapie post natale. Et pourtant les pratiques restent extrêmement variées en Europe et ne font pas l'objet de consensus.

Dans l'étude de cohorte EPICE réalisée dans 12 pays Européens entre 2011 et 2012, la corticothérapie postnatale à visée respiratoire était prescrite chez 13,9% des enfants nés entre 24 et 29 SA (49).

Dans l'étude EURAIL, 67% des unités utilisaient des corticoïdes. Les corticoïdes n'étaient délivrés qu'aux enfants intubés dans 52% des cas (50).

En 2002, l'académie américaine de pédiatrie et la société canadienne de pédiatrie recommandent que l'utilisation de dexaméthasone devrait être limitée à des situations cliniques exceptionnelles, et que les parents doivent être clairement informés des effets indésirables à court et moyen terme (51).

Des recommandations européennes mises à jour en 2019 suggèrent d'utiliser la dexaméthasone à de très faibles doses pour faciliter l'extubation chez des enfants après une à deux semaines de vie (52).

Les recommandations françaises éditées en 2010 préconisent une cure courte de bétaméthasone pour faciliter l'extubation, chez des enfants dépendants de ventilation mécanique après 3 semaines de vie, à faible dose (0,125mg/kg/j pendant 3 jours) (53). Il est important de noter que la bétaméthasone n'a jamais été étudiée par des essais

cliniques randomisés pour évaluer son efficacité et ses potentiels effets indésirables.

Par ailleurs, il n'existe pas de recommandations de bonne pratique concernant l'utilisation d'HSHC à visée substitutive chez les extrêmes prématurés, son effet n'étant pas connu au long cours.

IV - Objectifs de la recherche

L'objectif principal de notre étude est dans un premier temps d'évaluer l'impact de la prescription précoce d'HSHC (< 7 jours de vie) par rapport à une prescription tardive sur le recours ultérieur à la bétaméthasone à visée respiratoire chez les prématurés de moins de 28 SA. Nous avons également étudié l'association entre utilisation précoce et tardive de l'HSHC sur la survenue de DBP. Dans un second temps, nous avons étudié les facteurs associés à la prescription de bétaméthasone, ainsi que son impact respiratoire et hémodynamique à court terme.

MATERIEL ET METHODES

I - Population d'étude

A - Type d'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique, monocentrique, prospective, menée dans la clinique de Néonatalogie de l'hôpital Jeanne de Flandre au CHRU de Lille. La cohorte incluait toutes les naissances de 23 + 5 à 28 SA, sur une période s'étendant de Mai 2019 à Août 2020. Au total, 65 enfants étaient inclus.

Les données étaient extraites de chaque unité de soins en néonatalogie à l'aide du dossier médical des patients.

Les parents de chaque patient étaient informés au préalable que les données médicales issues du soin pouvaient être utilisées dans le cadre de la recherche.

Les informations étaient collectées chez les patients pour lesquels les titulaires de l'autorité parentale n'avaient pas émis d'opposition à l'utilisation des données de leur enfant.

Le suivi des prématurés s'étendait de leur naissance jusqu'au terme révolu de 36 SA.

Pour les patients transférés dans d'autres unités avant le terme de 36 SA, les données étaient collectées sur consultation du dossier médical dans l'hôpital périphérique, après recueil du consentement parental.

B - Critères d'inclusion et de non inclusion

Les patients inclus dans notre étude étaient nés entre 23+5 et 28+0 SA, à la Maternité Jeanne de Flandre ou dans une maternité périphérique, et admis dans l'unité de réanimation néonatale à Jeanne de Flandre avant ses quinze premiers jours de vie.

Notre travail de recherche était donc restreint à un sous groupe d'extrêmes prématurés, en raison du plus faible risque de prescription de corticoïdes, et de DBP chez des nouveaux-nés plus matures.

Nous avons évalué le risque de DBP en recueillant le mode de ventilation à 36 SA, en matière de FiO₂, et de débit d'oxygène. Les patients décédés avant ce terme étaient exclus de l'étude.

L'évaluation de la prescription de corticoïdes post nataux nécessitant un suivi attentif de l'enfant, les patients admis dans l'unité de réanimation néonatale à Jeanne de Flandre uniquement pour un séjour programmé (prise en charge chirurgicale) étaient également exclus de l'étude.

II - Objectifs de la recherche

Le premier temps de la recherche consistait à recenser l'ensemble des patients prématurés nés avant 28 SA, ayant reçu une corticothérapie par HSHC postnatale précoce (< 7 jours) et/ou tardive, puis d'évaluer pour chaque groupe de patients, l'utilisation ultérieure de cures de bétaméthasone ainsi que l'évolution vers la DBP.

Le second temps consistait à évaluer les facteurs associés à la prescription de bétaméthasone, ainsi que son impact respiratoire et hémodynamique à court terme.

A - Critères d'évaluation

Nous avons séparé la prescription de corticoïdes selon le type de molécule utilisée dans le service. Deux thérapeutiques étaient utilisées dans la Clinique de Néonatalogie :

- l'hémisuccinate d'hydrocortisone
- la bétaméthasone

Pour chacune de ces molécules, nous avons retenu plusieurs indications, correspondant aux critères pour lesquels le traitement était instauré.

L'hémisuccinate d'hydrocortisone était introduite en réponse à 1 critère parmi les 3 suivants:

- à visée substitutive
- à visée hémodynamique
- à visée de prévention de la DBP

L'utilisation de l'HSHC était qualifiée de "précoce" si elle était introduite dans les sept premiers jours de vie, telle que souvent utilisée dans les essais randomisés sur la corticothérapie précoce, et "tardive" si elle était introduite ultérieurement.

La bétaméthasone était introduite en réponse à 1 critère parmi les 2 suivants :

- éviter une réintubation
- faciliter l'extubation

B - Définition des variables utilisées

Les variables étaient étudiées par le biais du dossier médical de l'enfant, et étaient sélectionnées pour leur association fréquente avec les complications respiratoires ou hémodynamiques du prématuré. Elles comprenaient :

- Des caractéristiques démographiques :

Elles comprenaient notamment la date de naissance, l'âge gestationnel, le sexe, le poids de naissance.

L'âge gestationnel était défini par la date des dernières règles, ainsi que par l'évaluation échographique.

Le percentile de naissance était évalué au moyen des courbes de référence de croissance foetale de Fenton.

- des caractéristiques obstétricales :

La corticothérapie anténatale était considérée comme complète si la maman recevait 2 injections du traitement à bonne dose. Elle était incomplète si seulement 1 dose était réalisée.

La variable pré éclampsie comprenait également l'éclampsie, ou le HELLP syndrome.

La chorioamniotite était définie par une fièvre maternelle associée à un syndrome inflammatoire biologique, avec ou sans bactériologie positive.

La rupture des membranes était considérée comme prématurée si elle survenait plus de 12 heures avant la mise en route du travail.

L'oligoamnios était retenu si la quantité de liquide amniotique recherchée à l'échographie était inférieure de 50% par rapport aux valeurs normales pour l'âge gestationnel du

foetus.

- des caractéristiques néonatales :

La présence d'un canal artériel ouvert retentissant était retenue si l'ensemble des critères échographiques étaient présents.

Le traitement du canal artériel était retenu si au moins une dose était délivrée à l'enfant.

L'infection néonatale bactérienne précoce était définie par l'association d'une CRP > 20 mg/L dans les 48 premières heures de vie, associée à une symptomatologie clinique et des facteurs de risques pré et per nataux évocateurs.

Le support ventilatoire initial correspondait à celui instauré à la sortie de la salle de naissance, lors du transfert dans l'unité de réanimation néonatale.

Il s'agissait d'une variable qualitative (air ambiant, lunettes, CPAP, ventilation mécanique).

La survenue d'un épisode digestif aigu associé à un syndrome inflammatoire biologique était retenue, et classée en ECUN ou en perforation digestive, indépendamment de la nécessité d'une prise en charge chirurgicale.

La rétinopathie du prématuré répondait à la Classification Internationale de la rétinopathie du prématuré, révisée en 2005.

La présence d'une hémorragie intra ventriculaire ou de leucomalacies était définie selon les critères échographiques de nos radiologues.

- Traitement par corticothérapie

Le traitement par corticothérapie était retenu s'il était délivré au moins une journée à l'enfant ; l'indication de traitement était retrouvée dans le dossier médical du patient.

Pour chaque instauration de traitement, il était retenu l'âge de début en jours, l'âge gestationnel à l'introduction, l'indication principale.

La natrémie et la kaliémie moyenne étaient calculées sur la base des 48 heures

précédant l'introduction du traitement.

La ventilation pré et post thérapeutique correspondait au mode de ventilation prépondérant dans les 48h entourant la prise du traitement.

La FiO2 était une variable quantitative calculée sur la moyenne des FiO2 sur 48 heures avant l'introduction du traitement, et après l'arrêt de celui-ci.

La tension artérielle post traitement était celle mesurée dans les 48h suivant la dernière dose reçue.

C - Cadre réglementaire

Cette étude a été déclarée et acceptée par la commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) sous la référence DEC19-503.

III - Analyses statistiques des données

Les variables quantitatives ont été décrites par la moyenne et la déviation standard en cas de distribution Gaussienne, ou par la médiane et l'intervalle interquartile dans le cas contraire. La normalité des distributions a été vérifiée graphiquement et à l'aide du test de Shapiro-Wilk. Les variables qualitatives ont été décrites en termes de fréquences et de pourcentages.

Les facteurs associés à la prescription de bétaméthasone et d'HSHC précoce ont été identifiés par un modèle de régression logistique univarié. Seul un modèle multivarié a pu être réalisé pour les facteurs associés à la prescription de bétaméthasone (en raison du nombre d'événements suffisants) à partir des facteurs significatifs identifiés en analyse univariée.

L'impact de la corticothérapie précoce sur la DBP et sur la prescription de bétaméthasone a été étudié par un test du Chi-2.

L'évolution des constantes respiratoires entre avant et après une corticothérapie par bétaméthasone a été analysée par un test de Student pour données appariées.

Le niveau de significativité a été fixé à 5%.

Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS (SAS Institute version 9.4).

RÉSULTATS

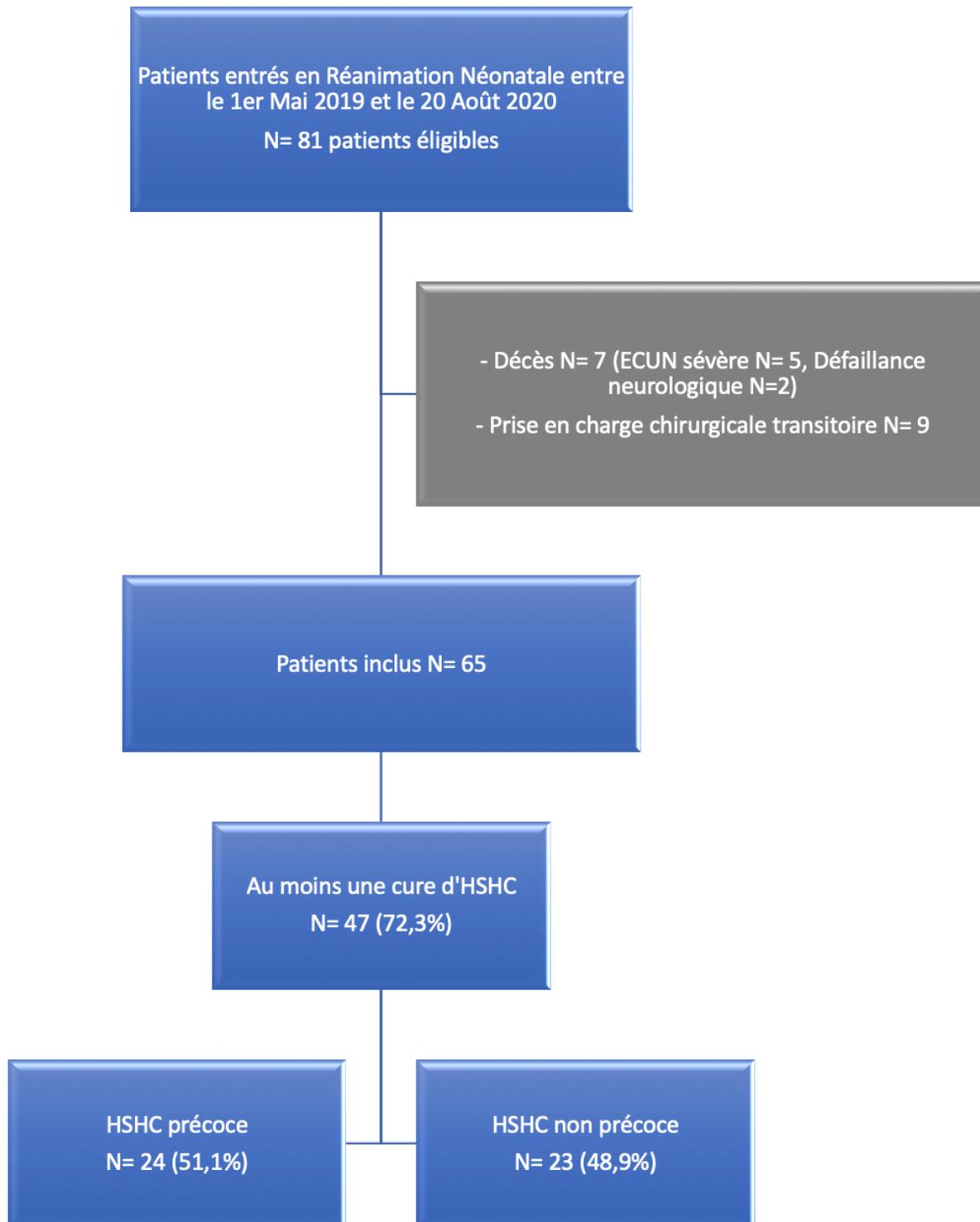
I - Population d'étude

Entre le 1er Mai 2019 et le 20 Août 2020, 81 patients nés avant 28 SA étaient admis en réanimation néonatale au CHU de Lille. Parmi ces patients, 7 sont décédés avant le terme de 36 SA.

Les causes de décès recensées étaient 5 ECUN sévères avec défaillance multiviscérale, et 2 décès dans les suites de décision de limitations des thérapeutiques actives pour extrême prématurité avec défaillance neurologique.

9 patients étaient transférés de services de périphérie pour prise en charge chirurgicale, et donc exclus de l'étude. Au total, 65 patients étaient inclus dans l'étude (**figure 5**).

Figure 5 : Flow chart



II - Caractéristiques générales de la population

A - Données périnatales

Parmi les 65 patients, on comptait 32 filles (49,2%) et 33 garçons. Il y avait 32,3% de prématurés nés à 24 ou 25 SA.

Un retard de croissance intra utérin entre le 3ème et le 10ème percentile était observé chez 10,8% d'entre eux, et 16,9% présentaient un retard inférieur au 3ème percentile.

Une corticothérapie anténatale complète était administrée chez 64,6% de la population.

L'âge gestationnel moyen à la naissance était de 25,8 +/- 1,2 SA. Le poids moyen était de 783,2 +/- 185,4g.

On recensait 73,8% d'enfants intubés dès leur naissance. La durée moyenne de ventilation était de 7,7 +/- 8,7 jours.

Le surfactant était administré chez 84,6% de la population. Parmi cette population, 85,5% recevait du surfactant après intubation, tandis que 14,5% bénéficiait de la méthode LISA (*less invasive surfactant administration*). Un traitement médical ou chirurgical à visée de fermeture du canal artériel était prescrit chez 81,5% de notre population.

L'évolution était marquée par une complication digestive (perforation ou entérocolite) chez 23,1% des nouveaux nés.

La prévalence des autres complications de la prématurité est détaillée dans le tableau 1.

La FiO2 moyenne à 36 SA était de 22,4 +/- 3,4 %.

Tableau 1 : descriptif général de la population (données qualitatives)

<u>Population</u>	<u>n (%) (N=65 si non précisé)</u>
filles	32 (49.2)
prématurés 24-25 SA	21 (32.3)
PPAG <i>Non (>10^{ème} p)</i> <i>3^{ème}- 10^{ème}</i> <i><3^{ème}</i>	47 (72.3) 7 (10.8) 11 (16.9)
Chorioamniotite	8 (12.3)
INBP	6 (9.2)
Grossesse gémellaire	14 (21.5)
CAN complète	42 (64.6)
Prééclampsie	11 (16.9)
Rupture précoce	18 (27.7)
Oligoamnios	13 (20.0)
Surfactant	55 (84.6)
Nombre de doses de surfactant <i>0</i> <i>1</i> <i>2</i> <i>3</i>	10 (15.4) 32 (49.2) 14 (21.5) 9 (13.8)
Méthode de surfactant <i>Intubation</i> <i>LISA</i>	<i>N = 55</i> 47 (85.5) 8 (14.5)
VM	54 (83.1)

Support ventilatoire à J0 <i>CPAP</i> <i>Ventilation Mécanique</i>	17 (26.2) 48 (73.8)
CAO nécessitant un traitement	53 (81.5)
Complication digestive <i>Perforation</i> <i>ECUN</i>	10 (15.4) 5 (7.7)
ROP <i>Aucune</i> <i>Stade 1</i> <i>Stade 2</i> <i>Stade 3 + avastin</i>	32 (53.3) 7 (11.7) 15 (25.0) 6 (10.0)
HIV <i>Aucune</i> <i>Grade 1</i> <i>Grade 2</i> <i>Grade 3</i> <i>Grade 4</i>	29 (44.6) 13 (20.0) 12 (18.5) 7 (10.8) 4 (6.2)
Leucomalacies	7 (10.9)
CMH	5 (7.7)
Corticothérapie	52 (80.0)

Tableau 1bis : descriptif général de la population (données quantitatives)

	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum Maximum
Age gestationnel (SA)	25.8 +/- 1.2	26.0 (25.0 ; 27.0)	24.0 28.0
Poids de naissance (g)	783.2 +/- 185.4	776.0 (650.0 ; 920.0)	420.0 1150.0
Âge de la RPM (SA)	21.6 +/- 6,0	23.5 (21.0 ; 25.0)	16.0 26.0
Durée de VM (j)	7.7 +/- 8.7	5.0 (1.0 ; 11.0)	0.0 37.0
FIO2 à 36 SA (%)	22.4 +/- 3.4	21.0 (21.0 ; 21.0)	21.0 35.0

B - Dysplasie bronchopulmonaire

A 36 SA, 30,8 % de la population était en air ambiant, 47,7% sous lunettes ou optiflow, et 21,5% sous CPAP (**figure 6**).

Selon la définition de la NICHD, 69,2% de la population présentait une DBP modérée à sévère, et 30,8% ne présentait pas de DBP, ou une DBP légère (**tableau 2**).

Selon la définition de Jensen, 61,5% des patients présentaient une DBP de grade 2 (> 2 litres d'O₂).

Figure 6 : supports ventilatoires à 36 SA

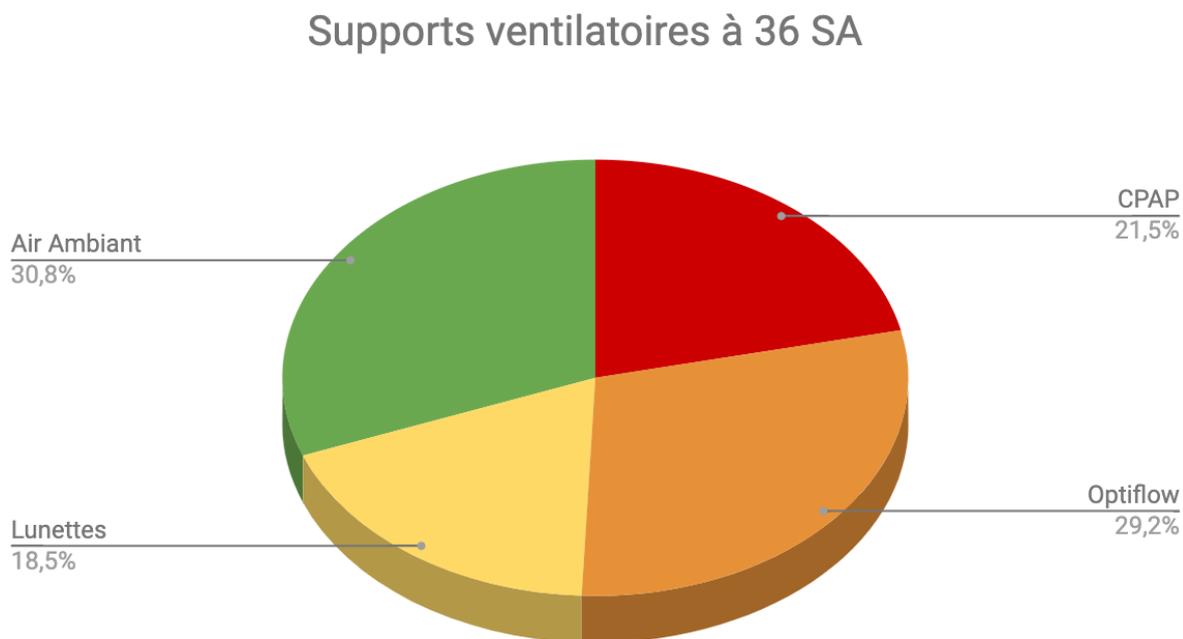


Tableau 2 : Ventilation à 36 SA

Population	N (%)
Support à 36 SA	
<i>Air ambiant</i>	20 (30.8)
<i>Lunettes</i>	12 (18.5)
<i>Optiflow</i>	19 (29.2)
<i>CPAP</i>	14 (21.5)
Nécessité d'un support ventilatoire à 36SA	45 (69.2)
Débit O2 à 36 SA	
<i>Air ambiant</i>	20 (30.8)
<i>< 2 litres</i>	5 (7.7)
<i>> 2 litres</i>	40 (61.5)

III - Corticothérapie postnatale : pratiques de prescription

Une corticothérapie postnatale était prescrite chez 80% des enfants.

Dans notre étude, 72,3% de la population recevait au moins une cure d'HSHC, 46,2% au moins une cure de bétaméthasone, et 38,5% étaient traités par HSHC et bétaméthasone (**tableau 3**).

Les cures d'HSHC étaient répétées chez 38,5% de la population totale. Le nombre maximal de cures était de 4 (2 patients).

Les cures de bétaméthasone étaient répétées chez 12,3% de la population. Le nombre maximal de cures était de 3 (1 patient).

Parmi les patients traités par HSHC (47 patients au total), 24 soit 51,1% recevaient la molécule de façon précoce, dans les 7 premiers jours de vie.

Tableau 3 : Utilisation de la corticothérapie post natale

Population	n (%)
Bétaméthasone	30 (46.2)
HSHC	47 (72.3)
Nombre de cures de bétaméthasone	
0	35 (53.8)
1	22 (33.8)
2	7 (10.8)
3	1 (1.5)
Nombre de cures d'HSHC	
0	0 (27.7)
1	22 (33.8)
2	18 (27.7)
3	5 (7.7)
4	2 (3.1)
HSHC	<i>N</i> = 47
<i>précoce</i> ≤ 7 jours	24 (51.1)
<i>non précoce</i> > 7 jours	23 (48.9)

IV - Corticothérapie postnatale : hémisuccinate d'hydrocortisone

A - Descriptif de l'utilisation

La corticothérapie par HSHC était initiée en moyenne à 3 semaines de vie (21.3 +/- 20.3 jours) soit en moyenne à 28.7 +/- 3.0 SA.

Presque la moitié des cures étaient initiées chez un patient sous CPAP (49,3%), 42,5% étaient initiées chez un enfant intubé, et 8,2% chez un enfant sous Optiflow (tableau 4).

L'indication principale était la substitution d'une insuffisance surrénale pour un peu moins de la moitié des patients (47.3%). Sur les 74 cures prescrites au total, 17 dosages de

cortisol étaient réalisés. La cortisolémie moyenne était à 4,3 +/- 2.6 µg/dL.

La deuxième indication était hémodynamique (27.0 %), suivie de l'utilisation en prévention de la DBP pour environ ¼ des cures prescrites (25,7%). Le protocole *PREMILOC* était suivi de façon stricte pour 11 cures (soit 15% de l'ensemble des cures).

La FI02 moyenne à l'introduction était de 32,2 +/- 13,1 %, et la durée moyenne de traitement était de 15,5 +/- 17,5 jours (**tableau 4 bis**).

Le support principal post cure était la CPAP (54,3%), suivi de la ventilation mécanique (20%), puis des lunettes (17,1%). La FiO2 moyenne post cure était de 28,0 +/- 8,7%.

Tableau 4 : descriptif de l'utilisation d'hémisuccinate d'hydrocortisone

Paramètre	n (%) (N total de cures = 74)
Indication principale	
<i>hémodynamique</i>	20 (27.0)
<i>substitutive</i>	35 (47.3)
<i>prévention de la DBP</i>	19 (25.7)
Cure d'HSHC antérieure	32 (43.2)
Cure de bétaméthasone antérieure	18 (24.3)
Support avant cure	
<i>Optiflow</i>	6 (8.2)
<i>CPAP</i>	36 (49.3)
<i>Ventilation Mécanique</i>	31 (42.5)
Support après cure	
<i>Air Ambient</i>	6 (8.6)
<i>Lunettes</i>	12 (17.1)
<i>CPAP</i>	38 (54.3)
<i>Ventilation Mécanique</i>	14 (20.0)
Amine avant introduction de la cure	15 (20.5)
Cure type Premiloc	11 (15.1)

Tableau 4bis : descriptif de l'utilisation d'hémisuccinate d'hydrocortisone (données quantitatives)

Paramètre	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum Maximum
Age gestationnel à l'introduction (SA)	28.7 +/- 3.0	28.0 (27.0 ; 30.0)	24.0 37.0
Age à l'introduction (jours)	21.8 +/- 20.3	16,0 (6.0 ; 30.0)	0.0 82.0
Cortisolémie	4.3 +/- 2.6	4.0 (2.2 ; 6.9)	0.3 8.2
FiO2 avant cure (%)	32.2 +/- 13.1	30.0 (23.0 ; 35.0)	21.0 80.0
PAM avant cure (mmHg)	42.8 +/- 9.7	41.8 (35.0 ; 50.0)	27.0 83.0
Natrémie avant cure (mmol/L)	136.6 +/- 5.7	137.0 (135.0 ;140.0)	117.0 147.0
Kaliémie avant cure (mmol/L)	4.8 +/- 0.6	4.9 (4.4 ; 5.1)	3.2 6.2
Diurèse moyenne avant cure (mL/kg/h)	5.6 +/- 16.3	3.6 (2.6 ; 5.0)	0.0 23.6
Dose cumulée (mg/kg)	11.3 +/- 10.7	8.5 (4.8 ; 11.3)	1.5 63.5
Durée de traitement (jours)	15.5 +/- 17.5	9.5 (6.0 ; 15.0)	1.0 79.0
FiO2 après cure (%)	28.0 +/- 8.7	25.0 (21.0 ; 35.0)	21.0 50.0
PAM après cure (mmHg)	50.8 +/- 7.5	50.0 (45.0 ; 58.0)	35.0 67.0

B - Facteurs associés à la prescription précoce d'hémisuccinate d'hydrocortisone

Dans notre population, 47 patients (soit 72,3%) ont reçu au moins une cure d'HSHC, à des temps très variables.

Nous nous sommes intéressés aux facteurs associés à la prescription précoce plutôt que tardive, dans les sept premiers jours de vie, d'HSHC.

La rupture prématurée des membranes était un facteur associé à la prescription précoce d'HSHC (OR si absence de rupture 0.08, $p = 0.02$), tandis que la grossesse multiple était associée à une moindre prescription (OR 0.19, $p = 0,02$) (**tableau 5**).

Tableau 5 : Facteurs associés à la prescription d'hémisuccinate précoce versus tardive (analyse univariée)

Paramètre	n/N	%	Odds Ratio	IC 95%	p value
Sexe masculin	12/24	50.0	0.92	(0.30 ; 2.88)	0.88
Absence de rupture précoce	15/37	40.6	0.08	(0.01 ; 0.66)	0.02
Grossesse multiple	3/13	23.1	0.19	(0.04 ; 0.80)	0.02
Pré Éclampsie	7/9	77.8	4.32	(0.80 ; 23.59)	0.09
Ventilation invasive à J0	22/38	57.9	4.81	(0.88 ; 26.30)	0.07
AG > 26 SA	19/44	43.2	1.17	(0.69 ; 1.98)	0.56
Durée de ventilation mécanique	–	–	0.99	(0.93 ; 1.05)	0.72
CAN	17/32	53.1	1.30	(0.38 ; 4.43)	0.68

complète					
Absence RCIU	17/33	51.5	1.06	(0.30 ; 3.71)	0.92

C - Impact d'une corticothérapie précoce par hémisuccinate d'hydrocortisone

1) Prescription de bétaméthasone

Parmi les 47 patients traités par au moins une cure d'HSHC, 24 ont reçu au moins une cure précoce, c'est-à-dire dans les 7 premiers jours de vie.

Parmi ces 24 patients, 13 (54%) ont reçu au moins une cure de bétaméthasone ultérieure, contre 12 des 23 patients (52%) non traités de façon précoce (**figure 7**).

La prescription précoce d'HSHC n'était pas associée à une diminution de la prescription de bétaméthasone ultérieure ($p = 0.90$).

Par ailleurs, la prescription d'HSHC précoce ne semblait pas diminuer le nombre total de cures de bétaméthasone (**figure 8**). Ces résultats ne pouvaient être testés sur le plan statistique.

Figure 7 : Pourcentage de patients ayant reçu au moins une cure de bétaméthasone, selon le type de cure d'HSHC (précoce/tardive)

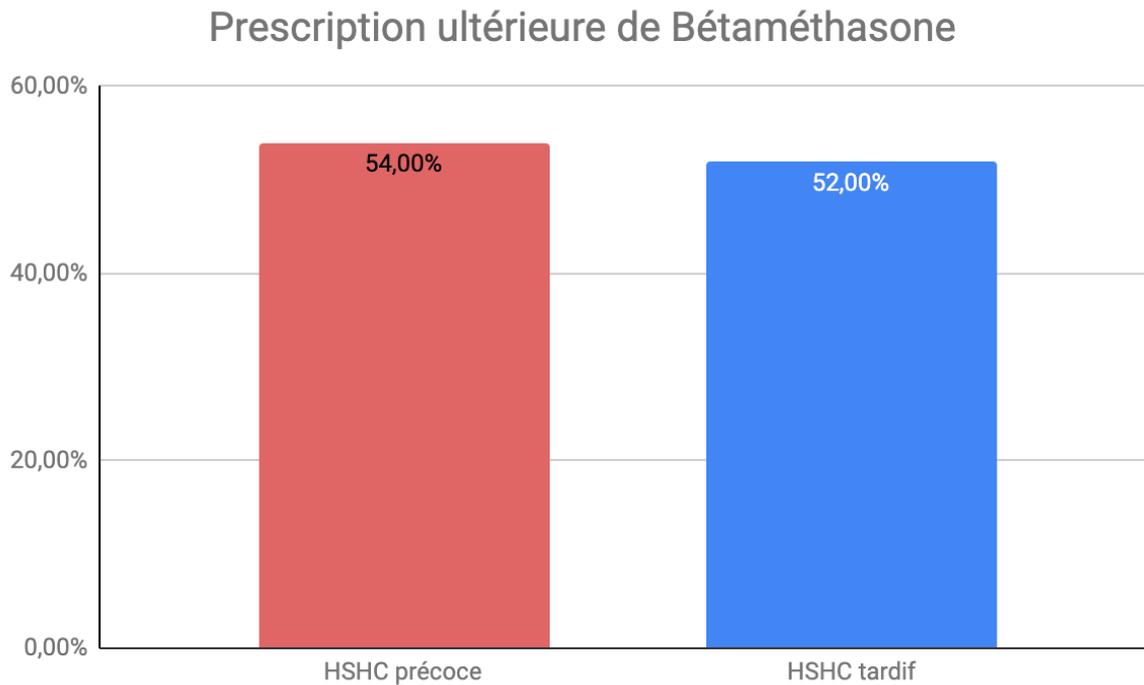
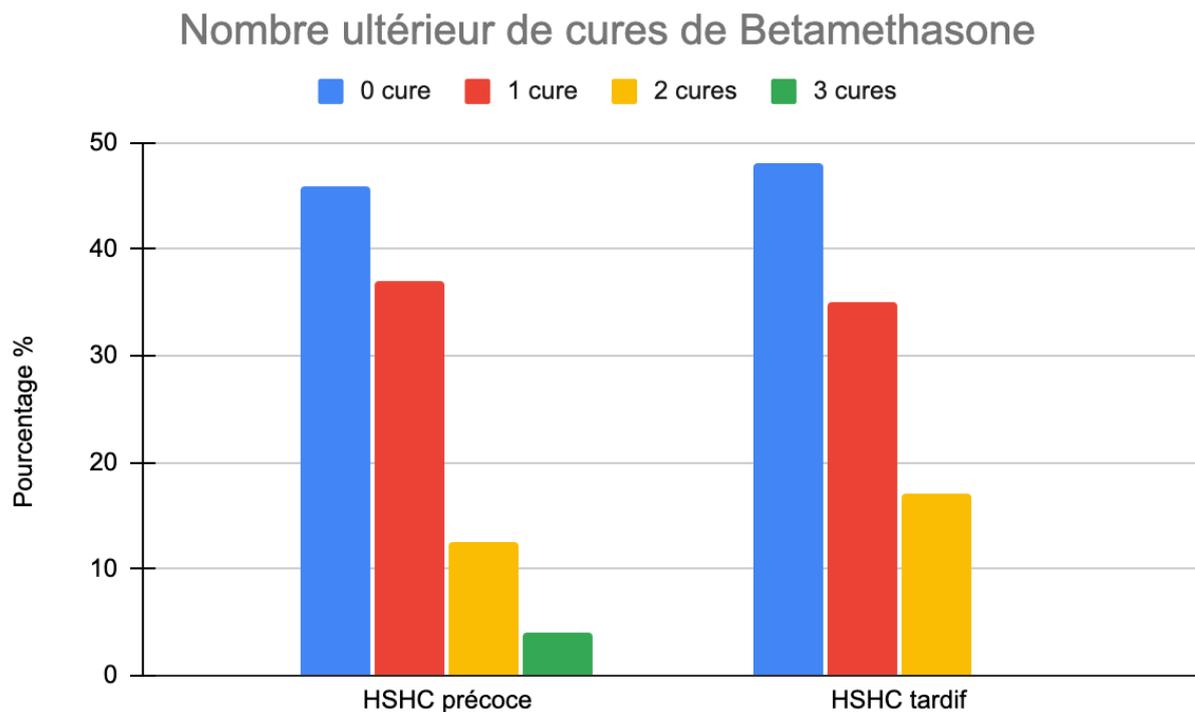


Figure 8 : Nombre ultérieur de cures de bétaméthasone selon le type de cure d'HSHC (précoce/tardif)

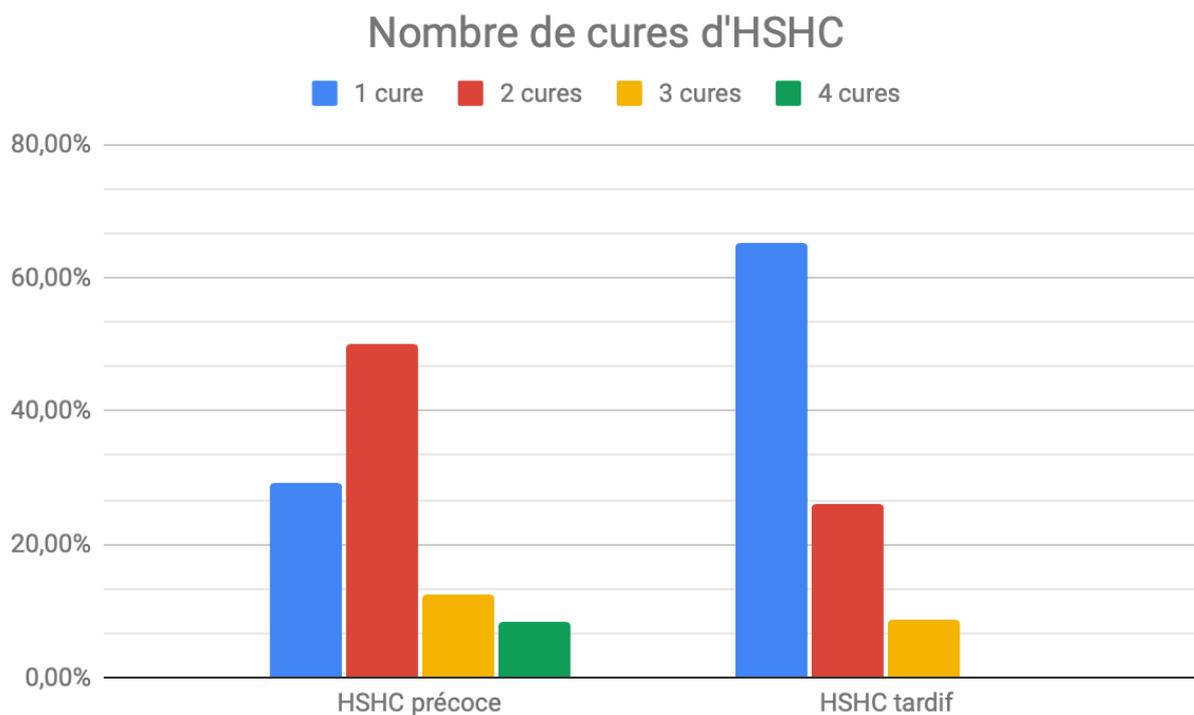


2) Cures ultérieures d'hémisuccinate d'hydrocortisone

Parmi les 24 patients traités de façon précoce par HSHC, 7 patients (29%) ne recevaient qu'une cure au total, contre 15 des 23 patients (65%) traités de façon non précoce.

Les analyses statistiques ne pouvaient être réalisées faute d'effectifs, néanmoins la prescription précoce d'HSHC ne semblait pas diminuer le nombre de cures ultérieures d'HSHC (**figure 9**). Nous retrouvons ainsi 50% des patients du groupe précoce qui avaient bénéficié de 2 cures, contre seulement 26% de la population du groupe tardif.

Figure 9 : Nombre de cures d'HSHC selon le type de cure d'HSHC (précoce/tardive)



3) Support ventilatoire à 36 SA

21 (soit 87,5%) des patients traités par HSHC précoce étaient dépendants d'un support ventilatoire à 36 SA, tandis qu'ils étaient 69,6% chez les patients non traités de

façon précoce.

Ainsi, nous ne mettons pas en évidence de diminution de survenue de DBP dans le groupe HSHC précoce par rapport au groupe HSHC tardif ($p = 0.2$).

4) Effets indésirables

Au cours de notre suivi, 10 perforations digestives (15,4%) étaient relevées, et 3 d'entre elles (30%) survenaient chez des enfants sous HSHC précoce, dont 1 sous l'association HSHC et Ibuprofène.

IV - Corticothérapie postnatale : bétaméthasone

A - Description de l'utilisation

La corticothérapie par bétaméthasone était initiée en moyenne à 1 mois de vie (30,4 +/- 15,3 jours) soit en moyenne à 29,7 +/- 2,4 SA.

La majorité des enfants recevant une cure de bétaméthasone était sous CPAP (64,9%), tandis que 32,4% étaient sous ventilation mécanique. Un enfant sous Optiflow recevait une cure.

L'indication principale était d'éviter la réintubation (70,3%), et de faciliter l'extubation pour 29,7% des enfants. La FI02 moyenne à l'introduction était de 41,6 +/- 2,6 %, et la durée moyenne de traitement était de 4,8 +/- 3,2 jours.

A la fin de la cure, 83,8% des patients étaient sous CPAP, 8,1% sous ventilation mécanique, et la FI02 moyenne était à 27,1 +/- 8,1 % (**tableau 6**).

Tableau 6 : descriptif de l'utilisation de bétaméthasone

Paramètre	N (%) Ntotal de cures=37
Indication principale <i>Faciliter l'extubation</i> <i>Éviter la réintubation</i>	11 (29.7) 26 (70.3)
Cure d'HSHC antérieure	27 (73.0)
Cure de bétaméthasone antérieure	9 (24.3)
Support avant cure <i>Optiflow</i> <i>CPAP</i> <i>Ventilation Mécanique</i>	1 (2.7) 24 (64.9) 12 (32.4)
Support après cure <i>Optiflow</i> <i>CPAP</i> <i>Ventilation Mécanique</i>	3 (8.1) 31 (83.8) 3 (8.1)

Paramètre	Moyenne +/- σ	Médiane (Q1 ; Q3)	Minimum Maximum
Age gestationnel à l'introduction (SA)	29.7 +/- 2.4	29.0 (28.0 ; 30.0)	27.0 40.0
Age à l'introduction (j)	30.4 +/- 15.3	27.0 (22.0 ; 33.0)	15.0 104.0
FI02 pré cure (%)	41.6 +/- 12.6	40.0 (35.0 ; 48.0)	25 85
FI02 post cure (%)	27.1 +/- 8.1	25.0 (21.0 ; 30.0)	21.0 60.0
PAM pré cure (mmHg)	51.9 +/- 6.9	52.0 (48.0 ; 55.0)	38.0 70.0
PAM post cure (mmHg)	59.6 +/- 8.4	56.0 (55.0 ; 65.0)	48.0 85.0
Dose cumulée (mg/kg)	0.8 +/- 0.7	0.6 (0.5 ; 0.9)	0.2 4.6
Durée moyenne cure (j)	4.8 +/- 3.2	4.0 (3.0 ; 6.0)	1.0 18.0

B - Facteurs associés à la prescription

En analyse univariée, le sexe masculin ($p = 0.02$), le traitement du canal artériel ($p = 0.04$), et la durée de ventilation mécanique ($p < 0.01$) étaient significativement associés à la prescription de bétaméthasone, tandis que l'âge gestationnel > 26 SA était associé à une moindre prescription ($p < 0.01$) (**tableau 7**).

En analyse multivariée, l'âge gestationnel > 26 SA restait significativement associé à une moindre prescription ($p = 0.02$), et la durée de ventilation mécanique à la prescription de bétaméthasone ($p = 0.04$) (**tableau 8**).

Tableau 7 : Analyse univariée des facteurs associés à la prescription de bétaméthasone

Paramètre	n/N	%	Odds Ratio	Intervalle de confiance	p value
Sexe masculin	20/33	60.6	3.38	(1.22 ; 9.41)	0.02
RCIU	11/18	61.1	2.833	(0.716 ; 11.206)	0.13
Absence de chorioamnionite	27/57	47.4	1.5	(0.33 ; 6.88)	0.60
Absence de rupture précoce	19/47	40.4	0.432	(0.142 ; 1.313)	0.14
Grossesse multiple	7/14	50.0	1.22	(0.37 ; 3.98)	0.74
Pré éclampsie	7/11	63.6	2.36	(0.62 ; 9.02)	0.21
CAN complète	20/42	47.6	0.342	(0.098 ; 1.188)	0.09

Surfactant	27/55	49.1	2.25	(0.53 ; 9.61)	0.27
Ventilation Mécanique	27/54	50.0	2.67	(0.64 ; 11.14)	0.18
Ventilation invasive à J0	24/48	50.0	1.83	(0.58 ; 5.76)	0.30
Traitement CAO	28/53	52.8	5.60	(1.12 ; 28.04)	0.04
Prescription d'HSHC	25/47	53.2	2.96	(0.91 ; 9.61)	0.07
Age gestationnel > 26SA	13/21	61.9	0.463	(0.279 ; 0.768)	0.01
Durée de VM	–	–	1.121	(1.038 ; 1.211)	0.01

Tableau 8 : Analyse multivariée des facteurs associés à la prescription de bétaméthasone

Paramètre	Odds Ratio	Intervalle de confiance	p value
Sexe masculin vs féminin	2.63	(0.77 ; 9.05)	0.12
Traitement CAO	3.65	(0.54 ; 24.86)	0.19
Age gestationnel	0.49	(0.27 ; 0.88)	0.02
Durée de VM	1.09	(1.01 ; 1.17)	0.04

C - Evolution des constantes après une cure de bétaméthasone

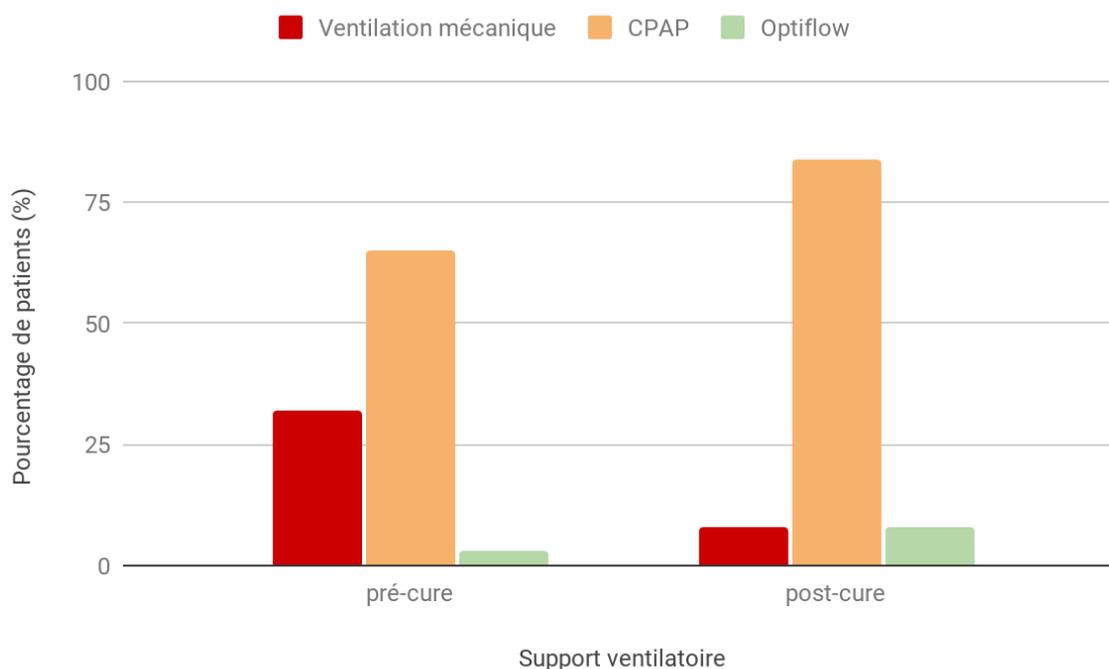
1) Constantes respiratoires

La FiO2 baissait significativement de 14 points après une cure de bétaméthasone ($p < 0.001$).

Concernant les supports ventilatoires, on recensait (**figure 10**) :

- 32,4 % de ventilation mécanique en pré cure, contre 8,1% en post cure
- 64,9 % de CPAP en pré cure, contre 83,8 % en post cure
- 2.7 % d'optiflow en pré cure, contre 8,1% en post cure

Figure 10 : Evolution des supports respiratoires avant et après une cure de bétaméthasone



2) Pression artérielle

La PAM augmentait significativement de 7 mmHg après une cure de bétaméthasone ($p < 0.001$).

Dans notre étude, 5 cures de bétaméthasone étaient d'ailleurs arrêtées précocément pour cause d'hypertension artérielle.

DISCUSSION

I - Confrontation des résultats aux données la littérature

A - Utilisation de la corticothérapie postnatale en réanimation néonatale

Dans notre étude, 80% des enfants prématurés de moins de 28 SA étaient traités au moins une fois par une corticothérapie postnatale. 72,3% recevaient au moins une cure d'HSHC, et 46,2% au moins une cure de bétaméthasone.

Ces chiffres sont en moyenne plus importants que ceux recensés en Europe ; dans la cohorte EPICE (49), le taux de prescription de corticoïdes post nataux variait de 3,1 à 49,4%. Le type de corticoïde utilisé variait également selon les pays : les pays nordiques utilisaient principalement la bétaméthasone, tandis que le Royaume Uni utilisait davantage la dexaméthasone. Dans cette même étude, 13% de la population recevait des corticoïdes avant 8 jours de vie.

B - Corticothérapie précoce par HSHC

1) Impact d'une prescription précoce

Parmi les 72,3% patients recevant au moins une cure d'HSHC dans notre étude, plus de la moitié (51,1%) bénéficiait d'une cure précoce, dans les 7 premiers jours de vie, dont l'objectif principal était la prévention de la DBP, comme suggéré dans l'étude *PREMILOC* (46).

Nous n'avons pas mis en évidence de différence de recours à la bétaméthasone, contrairement à l'étude de Bonsanté, ou sur la DBP, chez les enfants recevant de

l'HSHC précoce par rapport à ceux en recevant après 7 jours de vie.

Nous avons par ailleurs relevé 3 perforations digestives sous traitement par HSHC précoce, sur les 10 perforations digestives survenues dans notre population.

Les bénéfices attendus de l'administration précoce d'HSHC s'appuient sur la correction d'une insuffisance surrénale transitoire. Le nouveau-né prématuré doit en effet être capable, malgré un système hypothalamo hypophysaire encore immature, de produire une réponse hormonale adaptée à de nombreux facteurs de stress aigus. Quatre essais randomisés se sont intéressés à cet effet, et sont synthétisés dans une méta analyse récente (54).

Dans l'essai randomisé *PREMILOC* publié en 2016, l'administration précoce d'HSHC à faibles doses, les 10 premiers jours de vie, était associée à une diminution des taux de DBP, sans différence sur le développement neurologique à deux ans. Les enfants nés avant 25 SA avaient également moins d'anomalies neurodéveloppementales modérées à sévères que le groupe placebo.

Néanmoins, le nombre de sujets nécessaires à traiter était à 12 (intervalle de confiance à 95% [6-200]), avec encore 44% des patients intubés à J10 dans le groupe contrôle.

Aujourd'hui, les pratiques évoluent vers l'extubation la plus rapide possible, l'introduction précoce de ventilation non invasive, entraînant une prévention relative de la DBP par ce biais.

2) Effets secondaires potentiels

Traiter par excès des nouveaux nés avec des taux relativement élevés de cortisol pourrait les exposer à des effets secondaires.

Une étude s'est récemment intéressée aux variations des taux de cortisol chez les enfants prématurés traités ou non par HSHC de façon précoce, dans la population de

l'étude *PREMILOC* (55). Les valeurs de cortisol en z score ajustées au sexe, étaient significativement plus élevées en cas de grossesse multiple, de chorioamniotite ou d'infection néonatale bactérienne précoce probable ou prouvée, tandis que la corticothérapie anténatale et l'analgésie péridurale étaient associées à des taux plus bas. Or, cette étude montrait également à travers un modèle de régression logistique, que le z score du cortisol ajusté sur le sexe, était significativement associé à un risque d'hémorragie intraventriculaire de grade 3 ou 4 (OR 1.82 [1.06 - 3.15]), ainsi que de perforation digestive (OR 4.81 [1.34 ; 17.22]) dans le groupe traité par HSHC précoce. Ces résultats, associés à l'absence d'effet significatif sur la DBP dans notre étude, et à l'absence de réduction de la prescription de bétaméthasone ultérieure, nous incitent à nous interroger sur la pertinence de généraliser l'utilisation précoce d'HSHC dans nos pratiques, d'autant que les taux de cortisol varient selon de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques.

Une étude s'est intéressée aux variations de cortisol selon les facteurs de stress post nataux auxquels sont soumis les enfants prématurés en réanimation, afin de mieux identifier les taux attendus de cortisol en prenant en compte ces critères extrinsèques. A âge gestationnel et âge postnatal égal, les taux de cortisol variaient de 200 à 400 nmol/L (56).

Une maladie des membranes hyalines sévère, une hémorragie intraventriculaire de grade 3 ou plus, l'utilisation d'hormones vasopressives étaient associés à une augmentation des taux circulants de cortisol.

C - Corticothérapie postnatale par bétaméthasone

1) Pratiques locales

Presque la moitié de notre population d'étude (46,2%) était traitée au moins une fois par de la bétaméthasone. La molécule était délivrée à une majorité d'enfants en CPAP, afin d'éviter une réintubation.

Ces résultats contrastent avec les dernières recommandations européennes mises à jour en 2019, qui suggéraient l'utilisation de dexaméthasone pour des indications restreintes, chez les enfants intubés, en cure courte et à faible dose.

12,3% de la population a reçu plus d'une cure de bétaméthasone. La durée moyenne de cure était de 4 jours, avec une dose cumulée de 0,8 +/- 0,7 mg/kg.

Une cure de bétaméthasone était associée à la réduction significative de la FI02 de 14 points dans notre étude. Seuls 3 patients (8%) étaient intubés en post cure, contre 32% avant, la bétaméthasone ayant permis d'aider à l'extubation. L'efficacité de la corticothérapie postnatale par dexaméthasone à visée de faciliter l'extubation avait déjà été étudiée, et démontrée dans des études randomisées (40), contrairement à la bétaméthasone qui n'a jamais été évaluée. Outre l'amélioration de la compliance pulmonaire, et de la capacité résiduelle fonctionnelle, la corticothérapie par dexaméthasone était associée à une réduction de l'incidence de la DBP.

Néanmoins, nous avons démontré une augmentation de la tension artérielle moyenne de 7 mmHg après une cure de bétaméthasone, avec cinq arrêts prématurés des cures pour cette raison. Ce paramètre est très peu étudié dans la littérature.

2) Facteurs associés à la prescription

L'âge gestationnel et la durée de ventilation mécanique étaient, après ajustement, associés à la prescription d'une corticothérapie postnatale par bétaméthasone dans notre étude ($p < 0.05$), tandis que la rupture prématurée des membranes et la grossesse unique étaient associés à la prescription d'HSHC précoce.

La durée de ventilation mécanique était également retrouvée dans la cohorte Européenne EPICE (49), avec le petit âge gestationnel, le retard de croissance, le sexe masculin, et le traitement par AINS pour fermeture du canal artériel.

La ventilation mécanique, et notamment sa durée, sont des facteurs de risques de DBP, dont la proportion est importante dans notre étude : 73,8% de notre population était intubée dès la naissance, et 83,1% des enfants étaient intubés au moins une fois au cours de leur parcours, avec une durée moyenne de ventilation à 7,7 +/- 8,7 jours. Certains auteurs suggèrent que 10 jours supplémentaires de ventilation mécanique augmenteraient de 20% le risque de paralysie cérébrale (57).

3) Effets à long terme

Aucune étude ne s'est intéressée à l'effet d'une corticothérapie postnatale par bétaméthasone sur l'évolution pulmonaire ultérieure.

Une étude ne retrouvait pas de différence clinique, ou sur la gazométrie, à deux ans, chez les enfants traités par dexaméthasone versus non traités (58).

Les études expérimentales, quant à elles, mettent en évidence des effets négatifs de la corticothérapie postnatale sur le développement pulmonaire, notamment en réduisant l'alvéolisation, et en diminuant la superficie d'échanges pulmonaires (59).

II - Intérêts et limites de notre étude

A - Intérêts

Cette étude prospective s'étendant sur 16 mois permettait une analyse exhaustive des données pré et postnatales associées à la population de moins de 28 SA hospitalisée à Jeanne de Flandre, ainsi que des données relatives à la prescription de corticothérapie.

Le très faible nombre de données manquantes dû en grande partie au recueil des données au fil de l'eau à partir du dossier médical, permettait un recueil complet en limitant le biais de sélection et de mémorisation.

Cette étude de cohorte avec recueil sur une durée prolongée permettait une bonne représentativité de notre population, et ainsi répondre à la question pratique de généraliser les résultats de l'étude *PREMILOC* dans notre service.

L'originalité de la question résidait également dans le fait qu'à notre connaissance, une seule étude s'était intéressée, en analyse secondaire, à l'impact d'une corticothérapie précoce par HSHC sur l'utilisation ultérieure de corticoïdes, et que l'impact respiratoire et hémodynamique d'une corticothérapie par bétaméthasone n'avait pas non plus été étudié.

B - Limites

Notre faible nombre de patients, lié notamment au caractère monocentrique de notre étude, a pu impacter sur l'absence de significativité de certains résultats en raison d'un manque de puissance.

Par ailleurs, la généralisation des résultats de cette étude à d'autres centres semble

délicate, compte tenu des variations de pratique. Certains centres n'utilisent plus d'HSHC après la prévention par *PREMILOC*, et leur recours à la bétaméthasone est bien moindre voire inexistant.

Toutefois, le caractère monocentrique permettait de répondre à la question spécifique de l'étude de nos pratiques à Jeanne de Flandre.

Nous avons défini le seuil de traitement précoce par HSHC à 7 jours, ce qui ne correspond pas exactement au protocole utilisé dans l'étude *PREMILOC*, mais qui a du sens quand on considère la physiologie de l'insuffisance cortisolique transitoire du nouveau-né, maximale les quinze premiers jours, également en lien avec les données de la littérature ; la plupart des essais contrôlés randomisés sur l'HSHC précoce introduisaient la thérapeutique dans les 48 premières heures. Puisque la prescription précoce d'HSHC n'était pas encore généralisée dans notre centre, nous avons préféré élargir le délai d'introduction à 7 jours, afin de prendre en compte les enfants pour lesquels la question de l'introduction de cette thérapeutique s'était discutée les premiers jours de vie.

Enfin, les enfants ont été suivis jusqu'au terme révolu de 36 SA, nous n'avons donc pas de vision sur leur devenir respiratoire, ni même hormonal à 2 ans. Ces questions ne sont pas traitées dans les quatre essais randomisés concernant l'HSHC précoce. A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée au devenir hormonal à long terme des nouveaux-nés traités par HSHC (risque d'insuffisance surrénale secondaire, nécessité de supplémentation au long cours...).

III - Alternatives et perspectives

A - Autres stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses

1) Corticothérapie inhalée

La reconnaissance d'effets secondaires à la corticothérapie systémique a conduit à rechercher des alternatives à ce traitement. Les bénéfices potentiels d'une administration directe de la corticothérapie dans les poumons, associant la recherche d'une dose plus faible, l'affranchissement d'éventuels effets systémiques, et une action potentielle plus rapide dans l'organe ciblé, ont été étudiés, notamment en nébulisation, ou en association avec le surfactant (60).

Dans un large essai randomisé (NEuroSIS), l'administration précoce de budésonide dans les 12 premières heures de vie était associée à une réduction du critère de jugement composite "décès ou DBP", ainsi que du critère "DBP". Les auteurs concluaient toutefois que la réduction du risque de DBP avait été obtenue au détriment d'une potentielle augmentation de la mortalité.

Cette supposition n'était pas confirmée par une revue Cochrane, qui démontrait une réduction significative du critère de jugement composite chez les nouveaux-nés recevant une corticothérapie inhalée, en comparaison au placebo (61). Il n'y avait pas de différence significative concernant les taux de paralysie cérébrale, ou l'index de neurodéveloppement.

Deux essais randomisés se sont intéressés à l'administration de corticoïdes en association avec le surfactant (62,63). L'utilisation de surfactant étant de pratique courante dans les services de néonatalogie, elle pourrait effectivement être un vecteur efficace à l'administration de médicaments visant spécifiquement le poumon.

Dans les deux études randomisées, l'administration précoce de budésonide associé au surfactant était associée, chez les nouveaux-nés dépendants d'une ventilation mécanique avec des besoins en oxygène importants (> 50%), à un taux plus faible du critère composite "décès ou DBP", en comparaison au groupe "surfactant seul". Aucun effet secondaire notable n'était observé. Le devenir neurologique à 2-3 ans était comparable dans les deux groupes dans l'étude de Yeh et al (62).

Dans un éditorial, Bandhari et al (64) suggéraient que l'utilisation de budésonide associé au surfactant pourrait cibler spécifiquement une action anti inflammatoire locale, tout en limitant les effets systémiques délétères. Les deux essais randomisés concernaient néanmoins des enfants avec une pathologie pulmonaire très sévère, et de petits poids (< 1000g).

D'autres études sont nécessaires afin d'étudier les effets chez les prématurés souffrant d'une pathologie pulmonaire moins sévère, ou avec un poids de naissance supérieur.

2) Vers des soins moins invasifs

Depuis quelques années se sont développées des stratégies moins invasives, comme la ventilation par CPAP, afin de limiter l'inflammation du poumon immature.

Cette ventilation, tout en préservant la respiration spontanée du nouveau-né, est associée dans les essais randomisés à une diminution du risque de DBP, du recours à la ventilation mécanique, et du critère de jugement composite mortalité/DBP (65).

Une technique moins invasive d'administration du surfactant, le LISA (*less invasive surfactant administration*) s'est développée ces dernières années, dans le but de limiter l'intubation des nouveaux-nés. Les données émergentes de la littérature valorisent cette technique, puisqu'elle est associée à une diminution du risque de DBP chez les survivants, une diminution du recours à la ventilation mécanique, et une diminution du

critère de jugement composite décès/DBP (66,67).

B - Soins de développement

La mortalité des enfants prématurés a considérablement diminué ces dernières années, sans modification notable néanmoins sur la morbidité ou les conséquences neurodéveloppementales (68). En dehors des découvertes de nouvelles thérapeutiques visant à réduire le risque de DBP telles que la corticothérapie, les récentes recherches s'appuient également sur la nécessité du respect de l'environnement de l'enfant, et l'importance de la présence parentale.

Les enfants prématurés sont effectivement très sensibles aux sollicitations extérieures telles que le bruit, le positionnement, la lumière, les manipulations. Ces paramètres peuvent influencer les besoins en oxygène, et aggraver une hypoxémie (69). Une nouvelle politique de soins de développement s'est développée ces dernières années, dont le NIDCAP (*newborn individualized developmental care and assessment program*). Cet outil consiste en des observations prolongées et répétées du nouveau-né, et porte notamment sur les comportements du bébé, tels que les signes suggérant un évitement ou une mauvaise tolérance de certains soins, ou au contraire un comportement d'autorégulation face à des stimulations sensorielles appropriées (**annexes 3 et 4**). Cet instrument est individuel, il varie selon les besoins spécifiques de chaque nouveau-né, et place les parents au centre de la prise en charge. Quelques essais contrôlés se sont intéressés à l'influence de l'instauration du NIDCAP chez les nouveaux-nés prématurés de très petits poids. Une méta analyse publiée en 2002 retrouvait, chez les nouveaux nés ayant bénéficié du NIDCAP, une réduction de la durée

de ventilation mécanique de 25 jours, et des besoins en oxygène de 40 jours en moyenne. Cette analyse retrouvait également une amélioration des performances cognitives de 16 points au QI entre 9 et 12 mois (70).

Une revue Cochrane a par ailleurs révélé une diminution de la durée d'hospitalisation chez les nouveaux nés prématurés bénéficiant de succion non nutritive, ainsi que de meilleures performances ultérieures à la prise du biberon (71).

De plus, un essai a évalué le fonctionnement du cerveau à travers des évaluations électroencéphalographiques (72). L'intervention NIDCAP entraînait des changements bénéfiques au niveau du lobe frontal les premières semaines de vie, qui pourraient impacter sur le développement ultérieur du cerveau.

CONCLUSION

Nous avons montré que notre taux d'utilisation de corticoïdes postnataux en réanimation néonatale était élevé, puisque 80% de notre population de prématurés recevait au moins une cure de corticoïdes postnataux ; 72,3% recevaient au moins une cure d'HSHC, et 46,2% au moins une cure de bétaméthasone.

Nous avons également démontré l'efficacité à court terme de la bétaméthasone pour réduire la FiO₂ et limiter le support ventilatoire, néanmoins les recommandations récentes incitent à une politique de restriction de son utilisation.

Quatre essais randomisés ont récemment mis en lumière l'utilisation précoce d'HSHC à visée préventive sur la DBP.

Nous n'avons néanmoins pas montré de bénéfice en terme de réduction du risque de DBP, ou du recours ultérieur à la bétaméthasone dans notre étude, chez les enfants recevant de l'HSHC précocement, par rapport à ceux en recevant après sept jours de vie.

Ces résultats, confrontés à la littérature récente, et aux modifications des pratiques actuelles vers des soins moins invasifs, ne nous incitent pas à généraliser l'administration précoce d'HSHC pour prévenir la DBP dans notre service, mais plutôt à en discuter les indications selon un ensemble d'arguments cliniques et biologiques pour chaque patient.

D'autres études sont nécessaires afin d'étudier l'impact respiratoire, hormonal, et neurodéveloppemental au long cours d'une corticothérapie postnatale précoce.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bhandari V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* mars 2014;100(3):189-201.
2. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, 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.* mars 2015;169(3):230-8.
3. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary Disease Following Respirator Therapy of Hyaline-Membrane Disease. *N Engl J Med.* 16 févr 1967;276(7):357-68.
4. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert TV, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr.* juin 2018;197:300-8.
5. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* oct 1988;82(4):527-32.
6. Ibrahim J, Bhandari V. The definition of bronchopulmonary dysplasia: an evolving dilemma. *Pediatr Res.* nov 2018;84(5):586-8.
7. Husain AN, Siddiqui NH, Stocker JT. Pathology of arrested acinar development in postsurfactant bronchopulmonary dysplasia. *Hum Pathol.* juill 1998;29(7):710-7.
8. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* déc 1999;46(6):641-3.
9. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 2019;200(6):751-9.
10. Doyle LW, Anderson PJ. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* déc 2009;14(6):391-5.
11. Bhandari V, Bizzarro MJ, Shetty A, Zhong X, Page GP, Zhang H, et al. Familial and genetic susceptibility to major neonatal morbidities in preterm twins. *Pediatrics.* juin 2006;117(6):1901-6.
12. Villamor-Martinez E, Álvarez-Fuente M, Ghazi AMT, Degraeuwe P, Zimmermann LJI, Kramer BW, et al. Association of Chorioamnionitis With Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants. *JAMA Netw Open [Internet].* 6 nov 2019 [cité 20 sept 2020];2(11).
13. Kotecha S. Lung growth: implications for the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* janv 2000;82(1):F69-74.
14. Barrington KJ, Finer NN. Treatment of bronchopulmonary dysplasia. A review. *Clin Perinatol.*

- mars 1998;25(1):177-202.
15. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 mai 2014;(5):CD001146.
 16. Tapia JL, Ramírez R, Cifuentes J, Fabres J, Hübner ME, Bancalari A, et al. The effect of early dexamethasone administration on bronchopulmonary dysplasia in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* janv 1998;132(1):48-52.
 17. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 13 mai 2014;(5):CD001145.
 18. Ng PC. The effectiveness and side effects of dexamethasone in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child.* mars 1993;68(3 Spec No):330-6.
 19. Trenque T, Lamiable D, Vistelle R, Millart H, Leperre A, Choisy H. Comparative pharmacokinetics of two diastereoisomers dexamethasone and betamethasone in plasma and cerebrospinal fluid in rabbits. *Fundam Clin Pharmacol.* 1994;8(5):430-6.
 20. Watterberg KL, Scott SM. Evidence of Early Adrenal Insufficiency in Babies Who Develop Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics.* 1 janv 1995;95(1):120-5.
 21. Watterberg KL, Gerdes JS, Cook KL. Impaired glucocorticoid synthesis in premature infants developing chronic lung disease. *Pediatr Res.* août 2001;50(2):190-5.
 22. Kvetnanský R, Pacák K, Fukuhara K, Viskupic E, Hiremagalur B, Nankova B, et al. Sympathoadrenal system in stress. Interaction with the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system. *Ann N Y Acad Sci.* 29 déc 1995;771:131-58.
 23. Wood CE, Walker C-D. Fetal and Neonatal HPA Axis. *Compr Physiol.* 15 déc 2015;6(1):33-62.
 24. Mesiano S, Jaffe RB. Developmental and Functional Biology of the Primate Fetal Adrenal Cortex. *Endocr Rev.* 1 juin 1997;18(3):378-403.
 25. Watterberg KL. Adrenocortical function and dysfunction in the fetus and neonate. *Semin Neonatol SN.* févr 2004;9(1):13-21.
 26. Waffarn F, Davis EP. Effects of antenatal corticosteroids on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis of the fetus and newborn: experimental findings and clinical considerations. *Am J Obstet Gynecol.* déc 2012;207(6):446-54.
 27. Kapoor A, Dunn E, Kostaki A, Andrews MH, Matthews SG. Fetal programming of hypothalamo-pituitary-adrenal function: prenatal stress and glucocorticoids. *J Physiol.* 1 avr 2006;572(Pt 1):31-44.
 28. Dörr HG, Versmold HT, Sippell WG, Bidlingmaier F, Knorr D. Antenatal betamethasone therapy: effects on maternal, fetal, and neonatal mineralocorticoids, glucocorticoids, and progestins. *J Pediatr.* juin 1986;108(6):990-3.
 29. Davis EP, Townsend EL, Gunnar MR, Guiang SF, Lussky RC, Cifuentes RF, et al. Antenatal

betamethasone treatment has a persisting influence on infant HPA axis regulation. *J Perinatol.* mars 2006;26(3):147-53.

30. Grunau RE, Holsti L, Haley DW, Oberlander T, Weinberg J, Solimano A, et al. Neonatal procedural pain exposure predicts lower cortisol and behavioral reactivity in preterm infants in the NICU. *Pain.* févr 2005;113(3):293-300.
31. Ng PC. Adrenocortical insufficiency and refractory hypotension in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 2016;101(6):F571-6.
32. Ng P, Lee C, Lam C, Ma K, Chan I, Wong E, et al. Early pituitary-adrenal response and respiratory outcomes in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mars 2004;89(2):F127-30.
33. Hingre RV, Gross SJ, Hingre KS, Mayes DM, Richman RA. Adrenal steroidogenesis in very low birth weight preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 févr 1994;78(2):266-70.
34. Ng PC. Is there a « normal » range of serum cortisol concentration for preterm infants? *Pediatrics.* oct 2008;122(4):873-5.
35. Ng PC, Lam CWK, Lee CH, Ma KC, Fok TF, Chan IHS, et al. Reference Ranges and Factors Affecting the Human Corticotropin-Releasing Hormone Test in Preterm, Very Low Birth Weight Infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 1 oct 2002;87(10):4621-8.
36. Ng P, Lee C, Lam C, Ma K, Fok T, Chan I, et al. Transient adrenocortical insufficiency of prematurity and systemic hypotension in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mars 2004;89(2):F119-26.
37. Goldstein RF, Thompson RJ, Oehler JM, Brazy JE. Influence of acidosis, hypoxemia, and hypotension on neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *Pediatrics.* févr 1995;95(2):238-43.
38. Laughon M, Bose C, Allred E, O'Shea TM, Van Marter LJ, Bednarek F, et al. Factors Associated With Treatment for Hypotension in Extremely Low Gestational Age Newborns During the First Postnatal Week. *Pediatrics.* févr 2007;119(2):273-80.
39. Bouchier D, Weston PJ. Randomised trial of dopamine compared with hydrocortisone for the treatment of hypotensive very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mai 1997;76(3):F174-178.
40. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 23 oct 2001 [cité 21 mars 2021];2001(4).
41. Doyle LW, Davis PG, Morley CJ, McPhee A, Carlin JB. Low-Dose Dexamethasone Facilitates Extubation Among Chronically Ventilator-Dependent Infants: A Multicenter, International, Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics.* 1 janv 2006;117(1):75-83.
42. Millar AB, Singer M, Meager A, Foley NM, Johnson NMci, Rook GAW. Tumour necrosis factor in bronchopulmonary secretions of patients with adult respiratory distress syndrom. *The Lancet.* 23 sept 1989;334(8665):712-4.

43. Greenough A, Chan V, Emery EF, Gamsu HR. Respiratory status and diuresis following treatment with dexamethasone. *Early Hum Dev.* mars 1993;32(2-3):87-91.
44. Isaacs EB, Lucas A, Chong WK, Wood SJ, Johnson CL, Marshall C, et al. Hippocampal volume and everyday memory in children of very low birth weight. *Pediatr Res.* juin 2000;47(6):713-20.
45. 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.
46. 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. *Lancet Lond Engl.* 30 avr 2016;387(10030):1827-36.
47. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr.* mai 2005;146(5):632-7.
48. 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.* déc 2004;114(6):1649-57.
49. 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. *PLoS ONE [Internet].* 23 janv 2017 [cité 16 avr 2020];12(1).
50. Truffert P, Empana JP, Bréart G, Saugstad OD, Goelz R, Halliday HL, et al. Treatment strategies for bronchopulmonary dysplasia with postnatal corticosteroids in Europe: the EURAIL survey. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. août 2003;92(8):948-51.
51. Newborn C on F and. Postnatal Corticosteroids to Treat or Prevent Chronic Lung Disease in Preterm Infants. *Pediatrics.* 1 févr 2002;109(2):330-8.
52. 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.
53. Jarreau P-H, Fayon M, Baud O, Autret-Leca E, Danan M, de Verdelhan A, et al. [The use of postnatal corticosteroid therapy in premature infants to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia: current situation and recommendations]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr.* oct 2010;17(10):1480-7.
54. 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. *J Pediatr.* avr 2019;207:136-142.e5.
55. Renolleau C, Toumazi A, Bourmaud A, Benoist J-F, Chevenne D, Mohamed D, et al.

Association between Baseline Cortisol Serum Concentrations and the Effect of Prophylactic Hydrocortisone in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr*. 24 déc 2020;

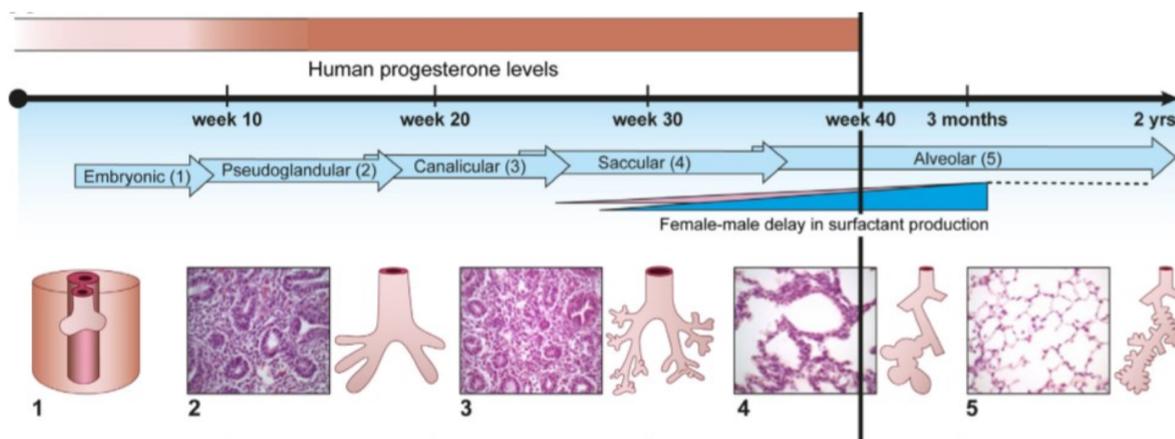
56. Ng PC, Wong SPS, Chan IHS, Lam HS, Lee CH, Lam CWK. A prospective longitudinal study to estimate the « adjusted cortisol percentile » in preterm infants. *Pediatr Res*. juin 2011;69(6):511-6.
57. Aly H. Mechanical ventilation and cerebral palsy. *Pediatrics*. juin 2005;115(6):1765-7.
58. Lin YJ, Lin CH, Wu JM, Tsai WH, Yeh TF. The effects of early postnatal dexamethasone therapy on pulmonary outcome in premature infants with respiratory distress syndrome: a two-year follow-up study. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. mars 2005;94(3):310-6.
59. Bourbon J, Boucherat O, Chailley-Heu B, Delacourt C. Control mechanisms of lung alveolar development and their disorders in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. mai 2005;57(5 Pt 2):38R-46R.
60. Cole CH. Postnatal glucocorticoid therapy for prevention of bronchopulmonary dysplasia: routes of administration compared. *Semin Neonatol SN*. août 2001;6(4):343-50.
61. Shah VS, Ohlsson A, Halliday HL, Dunn M. Early administration of inhaled corticosteroids for preventing chronic lung disease in very low birth weight preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 4 janv 2017 [cité 19 avr 2021];2017(1).
62. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu TS, Su BH, Li TC, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics*. mai 2008;121(5):e1310-1318.
63. Heo M, Jeon GW. Intratracheal administration of budesonide with surfactant in very low birth weight infants to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Turk J Pediatr*. 2020;62(4):551-9.
64. Bancalari E, Jain D, Jobe AH. Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia: Are Intratracheal Steroids with Surfactant a Magic Bullet? *Am J Respir Crit Care Med*. 1 janv 2016;193(1):12-3.
65. Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 14 juin 2016;(6):CD001243.
66. Foglia EE, Jensen EA, Kirpalani H. Delivery room interventions to prevent bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. nov 2017;37(11):1171-9.
67. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 9 août 2016;316(6):611-24.
68. Pierrat V, Marchand-Martin L, Arnaud C, Kaminski M, Resche-Rigon M, Lebeaux C, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years for preterm children born at 22 to 34 weeks' gestation in France in 2011: EPIPAGE-2 cohort study. *BMJ*. 16 août 2017;358:j3448.

69. Long JG, Philip AG, Lucey JF. Excessive handling as a cause of hypoxemia. *Pediatrics*. févr 1980;65(2):203-7.
70. Jacobs SE, Sokol J, Ohlsson A. The Newborn Individualized Developmental Care and Assessment Program is not supported by meta-analyses of the data. *J Pediatr*. juin 2002;140(6):699-706.
71. Pinelli J, Symington A. Non-nutritive sucking for promoting physiologic stability and nutrition in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 19 oct 2005;(4):CD001071.
72. Buehler DM, Als H, Duffy FH, McAnulty GB, Liederman J. Effectiveness of individualized developmental care for low-risk preterm infants: behavioral and electrophysiologic evidence. *Pediatrics*. nov 1995;96(5 Pt 1):923-32.

ANNEXES

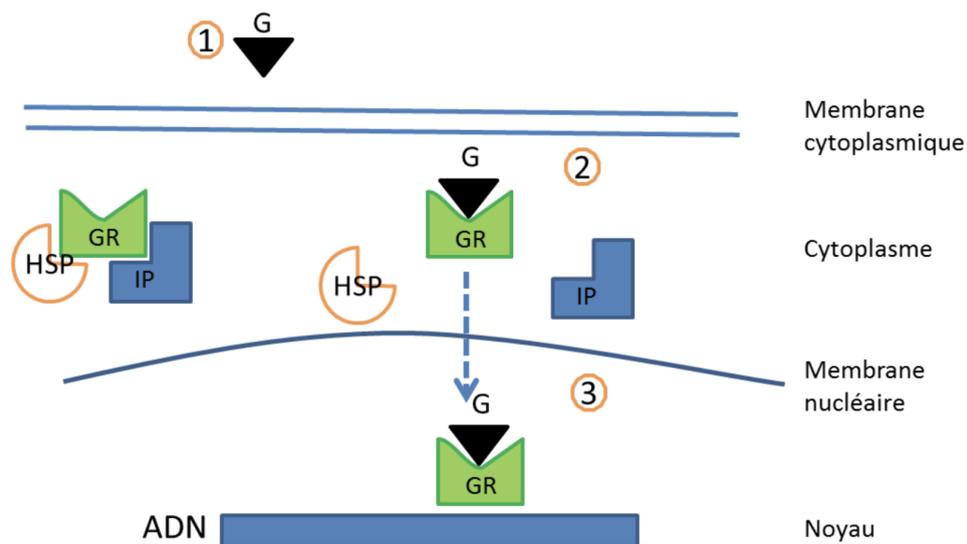
Annexe 1 : Stades du développement pulmonaire.

D'après Boucher et al., 2015



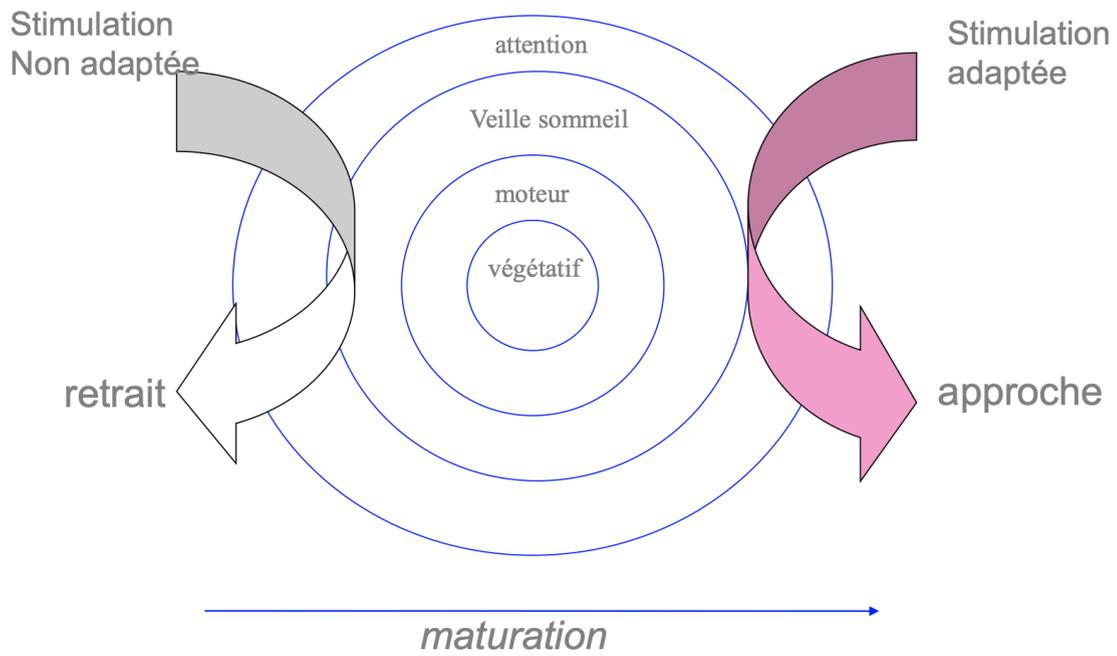
Annexe 2 : Récepteur des corticoïdes

D'après Collège National de Pharmacologie Médicale



Annexe 3 : Théorie synactive du développement selon H.Als

D'après Denizot, les soins de développement en néonatalogie, journées scientifiques réseau sécurité naissance 2012



Annexe 4 : Exemple de feuille d'observation NIDCAP
D'après Limbour, APHM 2017

		Avant	Pdt	Soins	Après					Avant	Pdt	Soins	Apr		
Système autonome	RC	Accélération				Système d'éveil et de sommeil	Etat	Dort							
		Ralentissement						Somnolent							
	RR	40 à 60''						Eveil	Eveillé						
		Lent					Bas niveau								
		Rapide					Hyper-alerte								
		Rég/ Irr					Modulé								
		Pauses					Durée		Courte						
	Soupir				Moyenne										
	Saturation				Longue										
	Coloration	Rose					Sommeil	Calme							
		Ictérique						Agité							
		Pâle					Durée	Courte							
		Marbrée						Moyenne							
		Sombre						Longue							
		Bleue					Si pas content	Pleure							
Rouge					Irritable										
Uniforme				Se calme											
Localement+où				+Comment											
Viscéral	Rejet				Transitions	Aucunes									
	Haut-le-coeur					Douces									
	Rot				Syst. attention/interaction	Fixe son interlocuteur	Suit le visage								
	Selles/Gaz						Suit la voix								
Hoquet				Cherche le regard											
Trémulations				Se détourne											
Sursaut				Autres	Sourire										
Secousse face					Râles										
Secousse corps				Bâillement											
Secousse extrémi				Eternuement											
Supp Respi	Type				Yeux flottants										
	FiO2				Sourcils froncés										
Système moteur	Tonus	Hypertonique				Environnement / Contexte	Auditif	Calme							
		Hypotonique						Voix hautes							
	Mouvements	Flexion						Voix basses							
		Extension						Voix de qui ?							
		Souples					Bruit matériel								
	Saccadés				Lumineux		Pénombre								
	Posture	Flexion					L+ directe								
		Extension					L+ indirecte								
	Stratégies	Main au visage					Yeux protégés								
		Mains à labouche					L+ Naturelle								
Serre ses mains					L+ Artificielle										
Serre ses pieds					Couchage	Nid									
Ecarte les doigts						Emmaillotement									
Cherche à agripper				Lâche											
Tête				Emmaillotement serré											
Cherche à téter				Doudou											
Protusion de la langue				Position de l'enfant											
CONTEXTE PARTICULIER A SPECIFIER ; Sevrage support respi : Mode d'alimentation et comportement: Digestion et comportement :															

AUTEUR : Nom : MAZEAU

Prénom : Gaëlle

Date de Soutenance : 02 Juin 2021

Titre de la thèse : Corticothérapie postnatale et dysplasie bronchopulmonaire : étude des pratiques en réanimation néonatale à Jeanne de Flandre

Thèse - Médecine - Lille 2021

Cadre de classement : Médecine

DES + spécialité : Pédiatrie, Néonatalogie

Mots-clés : hémisuccinate d'hydrocortisone, bétaméthasone, dysplasie bronchopulmonaire

Introduction: De récents essais randomisés ont montré qu'une faible dose d'hémisuccinate d'hydrocortisone (HSHC), administrée précocement chez un enfant prématuré, pouvait réduire le risque de dysplasie bronchopulmonaire (DBP). L'objectif était d'évaluer l'impact de l'HSHC précoce sur l'utilisation ultérieure de bétaméthasone à visée respiratoire, et sur l'évolution vers la DBP. Nous avons également évalué les facteurs associés à la prescription, et l'impact respiratoire et hémodynamique à court terme d'une corticothérapie par bétaméthasone.

Méthodes: Étude monocentrique prospective menée chez les prématurés de moins de 28 semaines d'aménorrhée (SA) dans le service de réanimation néonatale de Jeanne de Flandre, inclus de façon consécutive entre Mai 2019 et Août 2020. Les patients étaient suivis jusqu'au terme révolu de 36 SA. L'utilisation d'une corticothérapie postnatale (HSHC, bétaméthasone) ainsi que son indication principale étaient retenues. Les paramètres cliniques, respiratoires, hémodynamiques, étaient relevés avant et après traitement par corticothérapie.

Résultats: 65 patients étaient inclus, dont 32 filles. L'âge gestationnel moyen était à 25,8 +/- 1,2 SA. 73,8% des patients étaient intubés dès la naissance. 72,3% des patients recevaient au moins une cure d'HSHC, et 46,2% au moins une cure de bétaméthasone. 51,1% des patients traités par HSHC recevaient leur traitement de façon précoce. 69,2 % de notre population présentait une DBP modérée à sévère selon les critères NICHD. Une cure précoce d'HSHC ne diminuait pas la prescription ultérieure de bétaméthasone, et n'était pas associée à une diminution du risque de DBP dans notre étude. La bétaméthasone était associée à une diminution de la FiO2 de 14 points, et à une augmentation de la PAM de 7 mmHg (p<0.001).

Discussion: Une corticothérapie précoce par HSHC n'était pas associée à une diminution de l'utilisation de corticoïdes ultérieurs, ou du risque de DBP dans notre étude, par rapport à un traitement par HSHC après 7 jours de vie. La bétaméthasone était associée à une diminution de la FiO2, ainsi qu'à une augmentation de la tension artérielle. La prescription de corticoïdes systémiques postnataux, doit être, en particulier dans la population d'extrêmes prématurés, réalisée dans des indications restreintes, en prenant en compte les bénéfices et risques associés à cette utilisation.

Composition du Jury :

Président : Pr Patrick Truffert

Assesseurs : Dr Stéphanie Lejeune, Dr Sophie Gautier

Directeur de thèse : Dr Alexandra Nuytten

