



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**ANNÉE 2023**

**N° 028**

**EVALUATION DE L'INTERET DES BOLUS DE  
METHYLPREDNISOLONE SUR L'ETAT VENTILATOIRE DES  
PATIENTS PRESENTANT UNE DYSPLASIE BRONCHO-  
PULMONAIRE**

*Evaluation of the interest of IV Methylprednisolone pulses on ventilatory status in  
patients with bronchopulmonary dysplasia*

**THESE D'EXERCICE EN MEDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le 27 mars 2023  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

**REYNAUD Josseline**  
**Née le 22/02/1994 à Aix les Bains (73)**

**Sous la direction du Pr Philippe REIX et du Dr Lélia DREYFUS**

## UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

### SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques	Claude DUSSART (ISPB)
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

### SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN

Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie  
Lyon 1 (IUT)

Michel MASSENZIO

Directeur de l'Institut des Science Financière  
& Assurances (ISFA)

Nicolas LEBOISNE

Université Claude Bernard



Lyon 1

Directeur de l'Observatoire de Lyon

Bruno GUIDERDONI

Directeur de l'Institut National Supérieur du  
Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)

Pierre CHAREYRON

Directrice du Département-composante Génie Électrique  
& des Procédés (GEP)

Rosaria FERRIGNO

Directrice du Département-composante Informatique

Saida BOUAZAK BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique

Marc BUFFAT



---

**Faculté de médecine Lyon-Est**  
**Liste des enseignants 2022/2023**

---

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Classe Exceptionnelle – Echelon 2**

BLAY	JEAN-YVES	Cancérologie - Radiothérapie
BORSON-CHAZOT	FRANCOISE	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques – Gynécologie médicale.
CHASSARD	DOMINIQUE	Anesthésie-réanimation – Médecine d’urgence
CLARIS	OLIVIER	Pédiatrie
COLIN	CYRILLE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	THIERRY	Psychiatrie d’adulte – Addictologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	CHRISTIAN	Chirurgie viscérale et digestive
FINET	GERARD	Cardiologie
GAUCHERAND	PASCAL	Gynécologie-obstétrique – Gynécologie médicale
HONNORAT	JEROME	Neurologie
LACHAUX	ALAIN	Pédiatrie
LINA	BRUNO	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
MIOSSEC	PIERRE	Immunologie
MORNEX	JEAN-FRANÇOIS	Pneumologie - Addictologie
MOULIN	PHILIPPE	Nutrition
NIGHOGHOSSIAN	NORBERT	Neurologie
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
PONCHON	THIERRY	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
REVEL	DIDIER	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	MICHEL	Cancérologie - Radiothérapie
VANDENESCH	FRANCOIS	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
ZOULIM	FABIEN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie

**Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Classe Exceptionnelle – Echelon 1**

ARGAUD	LAURENT	Réanimation – Médecine intensive
--------	---------	----------------------------------

BADET	LIONEL	Urologie
BERTRAND	YVES	Pédiatrie
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
COTTIN	VINCENT	Pneumologie - Addictologie
DELAHAYE	FRANCOIS	Cardiologie
DENIS	PHILIPPE	Ophtalmologie
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie
DUMONTET	CHARLES	Hématologie - Transfusion
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérapeutique – Médecine de la douleur - Addictologie
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUEYFFIER	FRANCOIS	Pharmacologie fondamentale – Pharmacologie clinique – Addictologie.
JULLIEN	DENIS	Dermatologie - Vénérologie
KODJIKIAN	LAURENT	Ophtalmologie
MABRUT	JEAN-YVES	Chirurgie générale
MERTENS	PATRICK	Anatomie
MORELON	EMMANUEL	Néphrologie
RODE	GILLES	Médecine physique et de réadaptation
SCHAEFFER	LAURENT	Biologie cellulaire
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TRUY	ERIC	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	FRANCIS	Radiologie et imagerie médicale
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

### Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

ADER	FLORENCE	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
AUBRUN	FREDERIC	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence
BERTHEZENE	YVES	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biologie cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	GAMZE YESIM	Hématologie - Transfusion
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
CHARBOTEL COINGBOYAT	BARBARA	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	MARC	Urologie
COTTON	FRANCOIS	Radiologie et imagerie médicale

DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anatomie et cytologie pathologiques
DUBERNARD	GIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	JEROME	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
FANTON	LAURENT	Médecine légale
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d’urgence
FERRY	TRISTAN	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
GUIBAUD	LAURENT	Radiologie et imagerie médicale
HOT	ARNAUD	Médecine interne
HUISSOUD	CYRIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
JACQUIN COURTOIS	SOPHIE	Médecine physique et de réadaptation
JARRAUD	SOPHIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
KROLAK-SALMON	PIERRE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
LEJEUNE	HERVE	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MERLE	PHILIPPE	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MICHEL	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	PIERRE-YVES	Chirurgie infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PICOT	STEPHANE	Parasitologie et mycologie
PONCET	GILLES	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	EMMANUEL	Psychiatrie d’adultes - Addictologie
RAVEROT	GERALD	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques - Gynécologie médicale
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancérologie - Radiothérapie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Réanimation – Médecine d’urgence
ROBERT	MAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
ROUVIERE	OLIVIER	Radiologie et imagerie médicale
ROY	PASCAL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	MOHAMED	Psychiatrie d’adultes - Addictologie

THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
VANHEMS	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
WATTEL	ERIC	Hématologie - Transfusion

**Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers**  
**Seconde classe**

BACCHETTA	JUSTINE	Pédiatrie
BOUVET	LIONEL	Anesthésiologie-réanimation - Médecine péri opératoire
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHENE	GAUTIER	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COUR	MARTIN	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
CUCHERAT	MICHEL	Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie Clinique - Addictologie
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DURUISSEAUX	MICHAEL	Pneumologie - Addictologie
EKER	OMER	Radiologie et imagerie médicale
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
HENAINE	ROLAND	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
JANIER	MARC	Biophysique et médecine nucléaire
LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Biochimie et biologie moléculaire
LUKASZEWICZNOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MEWTON	NATHAN	Cardiologie
MEYRONET	DAVID	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	ANTOINE	Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire
MOHKAM	KAYVAN	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	OLIVIER	Chirurgie viscérale et digestive
NATAF	SERGE	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentérologie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie



RIMMELE	THOMAS	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
SAINTIGNY	PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
THIBAUT	HELENE	Cardiologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Neurochirurgie

### Professeur des universités

#### Classe exceptionnelle 1

PERRU	OLIVIER	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
-------	---------	---

### Professeur des universités – Médecine Générale

#### Classe exceptionnelle 1

LETRILLIART	LAURENT
-------------	---------

### Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE	THIERRY
LAINÉ	XAVIER
PIGACHE	CHRISTOPHE

### Professeurs associés d'autres disciplines

GAZARIAN	ARAM	Chirurgie orthopédique
CHVETZOFF	GISELE	Médecine palliative
LOMBARD-BOHAS	CATHERINE	Cancérologie

### Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers

#### Hors Classe

BENCHAIB	MEHDI	Biologie et médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
CHALABREYSSE	LARA	Anatomie et cytologie pathologiques
COZON	GREGOIRE	Immunologie
HERVIEU	VALERIE	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasitologie et mycologie
PLOTON	INGRID	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
STREICHENBERGER	NATHALIE	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Biochimie et biologie moléculaire

TRISTAN	ANNE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
---------	------	--

**Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers  
Hors Classe – Echelon Exceptionnel**

BRINGUIER	PIERRE	Cytologie et histologie
PERSAT	FLORENCE	Parasitologie et mycologie
PIATON	ERIC	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophysique et médecine nucléaire

**Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers  
Première classe**

BONTEMPS	LAURENCE	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
CURIE	AUORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
HAESEBAERT	JULIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JOSSET	LAURENCE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers  
Seconde classe**

BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BITKER (stagiaire)	LAURENT	Médecine intensive de réanimation
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
BOUTY-LECAT	AUORE	Chirurgie infantile
CORTET	MARION	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
DUPONT	DAMIEN	Parasitologie et mycologie
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
KOENIG	ALICE	Immunologie
LACON REYNAUD	QUITTERIE	Médecine interne - Gériatrie - Addictologie

LILLOT	MARC	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pédiatrie
PASQUER	ARNAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROUCHER BOULEZ	FLORENCE	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	THOMAS	Biologie cellulaire
VILLANI	AXEL	Dermatologie - Vénérologie

### Maîtres de conférences Hors classe

GOFFETTE	JEROME	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
VIGNERON	ARNAUD	Biochimie, biologie

### Maîtres de conférences Classe normale

DALIBERT	LUCIE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
LASSERRE	EVELYNE	Ethnologie, préhistoire et anthropologie biologique
LECHOPIER	NICOLAS	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
NAZARE	JULIE-ANNE	Physiologie
PANTHU	BAPTISTE	Biologie cellulaire
VINDRIEUX	DAVID	Physiologie

### Maîtres de conférences de Médecine Générale

CHANELIERE	MARC
LAMORT-BOUCHE	MARION

### Maîtres de conférences associés de Médecine Générale

BREST	ALEXANDRE
DE LA POIX DE FREMINVILLE	HUMBERT
PERROTIN	SOFIA
ZORZI	FREDERIC

### Maîtres de conférences associés Autres disciplines

TOURNEBISE	HUBERT	Médecine physique et de réadaptation
------------	--------	--------------------------------------

### Professeurs émérites

BEZIAT	JEAN-LUC	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
COCHAT	PIERRE	Pédiatrie
DALIGAND	LILIANE	Médecine légale et Droit de la santé
DROZ	JEAN-PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie

ETIENNE	JEROME	Bactériologie-Virologie - Hygiène hospitalière
FLORET	DANIEL	Pédiatrie
GHARIB	CLAUDE	Physiologie
GUERIN	CLAUDE	Médecine intensive de réanimation
GUERIN	JEAN-FRANCOIS	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction - Gynécologie médicale
LEHOT	JEAN-JACQUES	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
LERMUSIAUX	PATRICK	Chirurgie vasculaire
MAUGUIERE	FRANCOIS	Neurologie
MELLIER	GEORGES	Gynécologie - Obstétrique
MICHALLET	MAURICETTE	Hématologie - Transfusion
MOREAU	ALAIN	Médecine générale
NEGRIER	CLAUDE	Hématologie - Transfusion
NEGRIER	MARIE-SYLVIE	Cancérologie - Radiothérapie
PUGEAT	MICHEL	Endocrinologie et maladies métaboliques
RUDIGOZ	RENE-CHARLES	Gynécologie - Obstétrique
SINDOU	MARC	Neurochirurgie
TOURAINÉ	JEAN-LOUIS	Néphrologie
TREPO	CHRISTIAN	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
TROUILLAS	JACQUELINE	Cytologie et Histologie

## LE SERMENT D'HIPPOCRATE

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

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

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

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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

## REMERCIEMENTS :

### Remerciements

#### Aux membres du jury

**A Monsieur le Professeur Philippe REIX.** Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir proposé ce sujet et de votre accompagnement tout au long de la réalisation de ce travail. Merci de la confiance et du soutien que vous m'avez apporté tout au long de mon parcours, depuis les tours professoraux du jeudi lors de mon externat jusqu'à mon retour prochain dans le service en tant que docteur junior.

**A Monsieur le Professeur Jean-Charles PICAUD.** Merci d'avoir accepté de participer à mon jury et de vous être rendu disponible pour juger ma thèse. Merci pour votre expertise sur mon travail.

**A Madame le Professeur Marine BUTIN.** Merci pour les moments partagés en néonatalogie et l'attention que tu portes à tes internes au quotidien. Après mon passage en 1<sup>ère</sup> année dans ton service et les gardes au cours de mon internat, te voir dans mon jury de thèse clôture en beauté ce parcours. Merci de ton aide, de ta disponibilité et de ta bienveillance à chaque étape.

**A Monsieur le Docteur Florent BAUDIN.** Je te remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Merci d'avoir fait partie de ce projet avant-même qu'il ne commence, quand je cherchais à réunir ma cohorte. Merci de ta disponibilité au quotidien à HFME, tant dans l'enseignement que dans tes avis de réanimateur sur mes gardes d'étage.

**A Madame le Docteur Lélia DREYFUS.** Merci infiniment de toute l'attention et la rigueur que tu as engagées dans la co-direction de ma thèse. Merci d'avoir été à l'écoute, disponible et bienveillante. Ce fut un réel plaisir que tu nous rejoignes sur ce travail.

## A ma famille

**A mes parents.** Pour toutes les valeurs que vous m'avez transmises et qui m'ont permis d'arriver là où je suis aujourd'hui. Merci de n'avoir jamais douté de moi, de m'avoir poussé dans ce parcours qui me correspond tant. Merci de tout ce que vous avez sacrifié pour mon frère et moi. Merci de m'avoir transmis la valeur du travail, et un peu de votre entêtement aussi. Si je suis si fière de là d'où je viens, c'est grâce à vous.

**A Vincent,** à tous nos souvenirs d'enfance mais aussi à tout ce qui nous sépare. Ta présence auprès de moi signifie beaucoup. Il y aura toujours une occasion ou un bon repas pour nous rassembler. **A Charlotte,** merci pour le sourire et la bonne humeur que tu apportes à notre famille depuis que tu y es rentrée.

**A ma belle-famille.** Merci de m'avoir aussi bien accueillie dans votre famille. Merci de votre soutien pendant ces longues études.

## Aux amis

**Au groupe des amis de la fac.** A celles avec lesquelles les liens se sont resserrés, mais aussi parfois éloignés avec le temps. A ce groupe d'amies solide qui est toujours là. **A Anne-Marie,** depuis le premier mois de la première année, notre lien durera toujours, tu fais partie de ma famille telle une sœur. **A Elisa,** depuis les post-it en amphi en P1 et nos nombreuses pré-soirées, merci de toujours répondre présente pour râler ou partager une pizza. **A Agathe,** pour toutes les vies qu'on aurait pu avoir mais surtout pour celle que l'on a choisi de vivre. Merci de ton écoute pour les sujets les plus futiles comme les plus sérieux. **A Suzanne,** pour ton enthousiasme à toute épreuve, ta disponibilité et ta bonne humeur constante. **A Débo,** pour les repas partagés, les heures d'entraînements de bad qui se sont transformées en heures de discussion. A ton soutien particulièrement lors de notre semestre ensemble. **A Fanny C** pour toutes ces heures partagées à la BU et pour tes canettes de Coca-light. **A Alex,** ma maman-carrée au cœur grand comme ses idées, et aussi généreux que ses cookies. A vos compagnons qui sont venus agrandir le groupe : **Fred, Damien, Mehdi, Axel, Tim, Jean-Mi.** Merci à eux de nous sortir de la médecine et de nous ancrer dans la vie.

**A ma promo d'externes,** particulièrement à ceux avec qui j'ai partagé la D4. **A Chloé,** pour tes compétences hors normes, et pour nous avoir poussé dans nos retranchements lors des révisions. Ma vie serait différente si je ne savais pas les étiologies des sclérotiques

bleues. A **Adrien**, pour avoir été si fort dans les matières où je ne l'étais pas et avoir piqué mon ego lors de cette année difficile. Tu as été un compagnon de route idéal. A **Alexis**, pour l'ouverture d'esprit et la folie que tu as mis dans mon parcours. A tous les autres que je ne peux pas citer tant la liste est longue, ils se reconnaîtront.

A **Elsa M**, merci d'être présente depuis tout ce temps. Merci pour ton regard critique mais toujours bienveillant. Merci pour les cafés, révisions, soirées, coups de gueule. L'internat n'aurait jamais eu la même saveur si tu n'avais pas été là. Merci à **Miguel** pour la bonne humeur et le « dulce de leche » qu'il a apporté à notre quotidien.

### A la grande famille de l'HFME

Aux CCA/assistants qui m'ont encadré et à ceux qui sont devenus des amis. A vous qui avez toujours été là, pour nous montrer les petits tips de cet hôpital, pour nous partager votre passion, pour nous encourager et pour se serrer les coudes parfois. A ceux qui ont toujours laissé la porte de leur bureau ouverte lors des coups de mous ou les repos de garde et aux nombreux cafés partagés.

A **Thibault**, Merci pour ces 2 semestres et pour avoir repris 100 fois les explications de l'ETT ou le rôle des amines. Pour avoir toujours su rationaliser quelque soient les situations. A **Anas et Mathilde**, ce parfait duo pour mes débuts de pneumo-pédiatrie. Merci pour la bonne humeur que vous avez apporté pendant ce long semestre covid. Merci de m'avoir toujours reçue dans votre bureau du 3<sup>ème</sup> et d'avoir tant contribué à mon souhait qu'il devienne un jour le mien. A **Thomas**, pour avoir toujours été présent au bout du fil, pour parler de pneumo ou de tout autre chose. Merci pour ta bienveillance et ton soutien hors-normes. A **Camille B** pour ton humour singulier et ton amour de l'eczéma. A **Kevin**, pour avoir su rendre tout « très intéressant » et pour nous pousser vers le haut. A **Luc**, pour l'incroyable soutien au cours de ce semestre particulier. Merci de nous transmettre ton intérêt pour les petites bestioles. A **Lucie B**, merci notamment pour cette conversation externe où tu m'as convaincue de rester à Lyon.

A tous les autres : **Antoine, Estelle, Lucile, Claire-So, Cindy, Maÿlis ...**

Aux médecins séniors, et particulièrement à ceux du 3<sup>ème</sup> : **Sophie, Priscille, Laurianne, Anne-Karine...** pour leur accueil, leur expérience et leur soutien. A **Camille O**, qui m'a convaincue, si tant est que je devais l'être, que ma place était bien en pédiatrie. Je suis fière



d'avoir pu tenir ma promesse d'externe de te faire une tarte au citron meringuée pour mon retour dans le service en tant qu'interne. Vivement la suite !

A **Florence V.** pour ta bonne humeur, ta confiance et ton accueil au sein du cabinet. Merci de m'avoir montré ce que pouvait être la médecine en dehors des murs de l'hôpital.

### **A mes co internes au cours de ces 4 dernières années :**

A **Catherine**, la meilleure de binômes. A tous nos fou-rires, à nos conversations interminables. A ce duo de l'EPHAD que je suis si pressée de reformer. A **Cloé** et son soutien de chaque instant, pour nos sorties shopping démesurées et nos petits déj/goûter de repos de garde. A **Juliette**, pour les discussions en HDJ de gastro, pour ta présence et nos sorties. A **Corentin**, le meilleur livreur de café, depuis nos conversations en journée DES jusqu'à nos 3 semestres partagés. A **Angélique**, pour tes compétences et pour tes imitations des chefs. A **Côme**, merci infiniment pour ton aide pour ce travail. Merci pour ta bonne humeur et tes métaphores. Aux autres co-internes de la promo des ptits pédiatres : **Marie-Alix, Audrey, Elise, Hélène, Manon, Thibault, Romane.**

A **Julien**, merci de nous avoir fait tant rire et merci pour nos discussions. A **Anais**, pour avoir été une parfaite bébé pédiatre.

A **Tania**, pour l'écoute, le soutien et les nombreuses soirées à l'appart. A **Maëva** pour ta spontanéité et tes avis cardio. A **Simon, Priyanka** pour ce semestre de cardioped.

A **Lélia** depuis nos discussions en relève aux urgences à notre semestre d'endoc, pour avoir toujours été là. A **Marianne** pour ta bonne humeur constante et ton efficacité redoutable.

A **Eloise** d'avoir été ma référente organisation thèse et pour le soutien de chaque instant. A **Audeline**, ma petite filleule, d'être un si compétent petit docteur en devenir. A **Gabriella**, merci d'être le rayon de soleil de cet hôpital, les enfants ont de la chance de croiser ta route. A **Lucie et Aude**, notre trio d'HC, pour les fou-rires et l'écoute. A **Tom**, pour être si différent de moi.

A **Guilhem, Lélia, Jeanne, Claire, Caro** pour le soutien en néonate.

A **Olivia**, pour sa spontanéité et sa bonne humeur.

A **Elsa D**, pour ta folie et ton karma. A **Isaline** pour être une DJette de choix.

A **Kenza** pour les cours de DU. A **Margaux** pour sa combativité.

**Aux infirmières, auxiliaires, kiné, psy, diét** qui apportent tant tous les jours à nos petits patients et aux internes.

**Aux chefs qui ont marqué mon externat et mon internat**, que je ne peux pas citer un par un. A ceux à qui je voudrais tant ressembler, mais aussi à ceux que j'espère ne jamais recroiser. Vous avez tous faits de moi le médecin que je suis en train de devenir.

A **Mme Dyen**, qui n'a jamais douté que je réussirais.

### **Les meilleurs pour la fin**

A **Franck**. Tu sais déjà tout. Je ne pourrais pas faire la moitié de ce que je fais si tu n'étais pas là. A tout ce que l'on a déjà accompli et à tous nos magnifiques projets à venir. Merci pour les très (très très) nombreuses fois où je t'ai demandé « ça va aller ? » et où tu as répondu « ça va aller ! » sans l'ombre d'un doute. J'ai (on a ?) réussi ! Je n'aurais pas pu rêver meilleur allié dans cette bataille. Merci d'être qui tu es, de nous faire vivre ce que l'on vit, d'être le père que tu es. Tu fais de moi quelqu'un de meilleur.

A **Léon**, merci d'être ce petit garçon curieux, rieur et plein de vie. Merci d'avoir rebattu toutes les cartes et de m'avoir montré la direction que devait prendre ma vie.

Pour finir, à **Suzanne R**, sans qui rien de tout ça n'aurait jamais pu commencer. Je sais qu'il y aura toujours un peu de toi dans chacune des décisions que je prendrai. Tu serais si fière.

## TABLE DES MATIERES :

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>20</b>
<b>RESUME DE L'ARTICLE.....</b>	<b>22</b>
<b>REVUE BIBLIOGRAPHIQUE.....</b>	<b>23</b>
<b>ARTICLE.....</b>	<b>26</b>
<b>DISCUSSION.....</b>	<b>55</b>
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>60</b>
<b>REFERENCES.....</b>	<b>62</b>

## ABREVIATIONS :

### Français

DBP : dysplasie broncho-pulmonaire  
FiO<sub>2</sub> : fraction inspirée en oxygène  
IVMP : Méthylprednisolone intraveineux  
IL : interleukine  
PSS : Pulmonary Severity Score  
PCO<sub>2</sub> : Pression partielle de gaz carbonique  
RR : risque relatif  
SA : semaines d'aménorrhées  
TNF : Tumor Necrosis Factor  
VNI : ventilation non invasive

### Anglais

%95CI : confidence interval of 95 %  
BDP : bronchopulmonary dysplasia  
D0 : Day 0  
D7 : day 7  
FiO<sub>2</sub> : Fraction of Inspired Oxygen  
GA : gestational age  
HFNO : high flow nasal oxygen  
IL : interleukin  
IQR : interquartile range  
IVMP : Intravenous Methylprednisolone  
Pulses  
M1 : month 1  
NAVA : Neurally adjusted ventilatory assist  
NIV : non-invasive ventilation  
PCO<sub>2</sub> : partial pressure of carbon dioxide  
PMA : postmenstrual age  
PSS : Pulmonary Severity Score  
Q : quartile  
TNF : Tumor Necrosis Factor

## INTRODUCTION

La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) est une maladie pulmonaire chronique qui touche les enfants nés prématurés. Sa prévalence, qui est directement liée au terme de naissance, est stable. En effet, des progrès majeurs des techniques de réanimation ont eu lieu dans les dernières décennies et, par ce fait, une amélioration de la survie des enfants nés prématurés et très grands prématurés. (1–3) Parmi ces très jeunes enfants, un certain nombre présentera une DBP. Si nous nous référons aux résultats de la cohorte EPIPAGE-2, la DBP sévère représente 25% des enfants né entre 23 et 26 semaines d'aménorrhées (SA) et 4.5% des enfants nés entre 27 et 37 SA. (1)

La première description de cette pathologie date de Northway dans les années 1960. (4) La DBP était alors décrite comme la persistance de signes respiratoires, d'une oxygénodépendance et d'anomalies à la radiographie pulmonaire à 36 SA d'âge corrigé. Histologiquement, la BDP se caractérisait par une fibroprolifération du parenchyme pulmonaire avec un épaississement des septums alvéolaires et des changements dans la vascularisation. Cette première description a eu lieu durant une ère sans surfactant ni corticoïdes anténataux, qui sont deux thérapies ayant révolutionné le devenir des enfants prématurés. (5–7)

En parallèle des progrès dans les techniques de réanimation, la définition et la physiopathologie de la BDP ont évolué. Désormais, nous parlons de la « nouvelle DBP ». (8–10) Celle-ci se caractérise par un arrêt dans le développement pulmonaire, ce qui est bien décrit dans les modèles animaux (11). La naissance prématurée survient au moment du début de l'alvéolisation des saccules distaux et du développement des lits capillaires des alvéoles. (12) Finalement, les alvéoles seront moins nombreuses et plus larges, ce qui conduit à une moindre efficacité des échanges gazeux. (13)

Les conséquences à moyen et long terme de cette pathologie sont pulmonaires avec l'apparition fréquente d'une hyper-réactivité bronchique, l'apparition d'une hypertension pulmonaire ou le développement de troubles fonctionnels respiratoires chez les adolescents ou les jeunes adultes, mais aussi générales avec des troubles du neurodéveloppement et des troubles sensoriels. Ces patients sont également consommateurs de soins avec un taux de ré-hospitalisation dans les deux premières années de vie de 50%, notamment pour des épisodes respiratoires aigus. (14–16)

Plusieurs classifications ont été proposées afin d'en décrire la sévérité. La plus utilisée est celle issue du travail de la National Heart, Lung and Blood Institute en 2001. La BDP est alors décrite

chez des enfants nés avant 32 SA qui ont nécessité au moins 28 jours d'oxygénothérapie et dont nous évaluons le support ventilatoire à 36 SA ou à la sortie d'hospitalisation. La DBP est considérée comme légère si l'enfant est en air ambiant ou sorti d'hospitalisation ; modérée si les besoins en oxygène sont inférieurs à 30% de fraction inspirée en oxygène (FiO<sub>2</sub>) ; sévère si les besoins sont supérieurs à 30 % de FiO<sub>2</sub> ou si nécessité d'un support ventilatoire avec pression positive. Concernant les enfants nés après 32 SA, le temps d'évaluation sera à 56 jours de vie et non à 36 SA. (17)

Différents facteurs de risque sont maintenant bien identifiés concernant le développement de la DBP.(17,18) En anténatal, il s'agit principalement du stress prénatal (retard de croissance intra-utérin, pré-éclampsie), de la chorioamniotite et de l'exposition au tabac intra-utérin. Concernant le nouveau-né, le rôle de l'âge gestationnel, du sexe masculin et des facteurs génétiques sont bien décrits(19). Durant la période néonatale, des infections à germes atypiques intracellulaires – tel que l'*Ureaplasma urealyticum* (20)– mais aussi la durée et le type de ventilation auront un impact sur le devenir respiratoire de ces enfants. (21) Plus récemment, le rôle du microbiote intestinal a été décrit. (22)

La stratégie de prévention actuelle s'appuie sur ces différents facteurs de risque. Elle repose sur la corticothérapie anténatale, la limitation de la ventilation invasive agressive, la prise en charge précoce du canal artériel persistant, la caféine et mais aussi sur l'optimisation de la nutrition et des apports hydriques. (23–25)

De plus, parmi les nombreux facteurs impliqués dans le développement pulmonaire(26), l'inflammation semble occuper une place centrale. Celle-ci peut être pré ou post natale. Yoon et al a montré que le taux de cytokines pro-inflammatoires - tels que le TNF alpha, l'IL1-beta et l'IL8 - était plus élevé dans le liquide amniotique des enfants prématurés qui développeront une DBP. (27) De plus, ces trois mêmes cytokines pro-inflammatoires (TNF alpha, l'IL1-beta et l'IL8) sont retrouvés en plus grande concentration dans le sérum des patients qui développeront une DPB. (28)

En partant de ce postulat, les glucocorticoïdes semblent être un traitement logique pour traiter ou prévenir la DBP, grâce à leur action anti-inflammatoire. (29) La corticothérapie post-natale a montré son bénéfice sur la prévention de la DBP (30–35) mais nous manquons de données concernant l'efficacité de bolus de corticoïdes intraveineux (IV). Comme ces bolus ont potentiellement moins d'effets secondaires qu'une exposition prolongée aux corticoïdes

systemiques (34,36–38), nous nous sommes demandé s'ils pourraient faire partie de la stratégie thérapeutique pour les formes les plus sévères de DBP.

## RESUME DE L'ARTICLE

**Contexte et objectifs.** Peu de données sont disponibles sur sa prise charge de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) une fois établie. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact des bolus de Méthylprednisolone IV (IVMP) sur l'état ventilatoire des enfants prématurés atteints de DBP sévères, une fois arrivés à terme.

**Méthodes.** Cette étude rétrospective incluait des enfants nés prématurés ayant reçu des bolus IVMP entre janvier 2016 et mars 2021, dans un centre hospitalier tertiaire. Le critère de jugement principale était l'évolution du Pulmonary Severity Score (PSS).

**Résultats et discussion.** Les données de 14 enfants avec une BDP sévère ont été analysés. Leur âge médian [IQR] de naissance était 26 [26-29.5] semaines d'aménorrhées. Après l'administration des IVMP, le PSS n'a pas été statistiquement amélioré à J7 ou M1, comparé à J0. Le PSS était de 0.85[0.55-1.15] à J0, 0.74 [0.48-1.00] à J7 et 1.02 [0.57-1.48] à M1. Trois enfants (21%) ont vu une baisse de leur support ventilatoire dans le mois suivant le premier bolus. Nous n'avons pas montré d'impact sur la croissance des bolus IVMP. Parmi les 24 bolus IVMP, 5 enfants ont présenté des complications infectieuses : 5 sepsis et 4 pneumopathies.

**Conclusion.** Dans notre étude rétrospective, les bolus IVMP n'ont pas amélioré le PSS. La tolérance à court-terme était bonne, sans effet négatif sur la croissance. Un suivi au long cours est nécessaire pour étudier la sécurité sur le plan neuro-développemental.

## REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

### Corticoïdes et enfants prématurés

#### Corticoïdes et prévention de la DBP

Une fois la physiopathologie de la DBP bien connue, et notamment sa composante inflammatoire (39), l'usage des corticoïdes a été démocratisé chez ces enfants. Dès les années 1970, les enfants grands prématurés ont reçu des corticoïdes systémiques, notamment pour aider à l'extubation de ceux restant dépendant d'une ventilation mécanique. Différentes molécules ont été utilisées.

La dexaméthasone a prouvé son intérêt dans de nombreuses études robustes sur la diminution de la DBP et la diminution de la mortalité. (36,40,41) Elle a aussi montré son utilité pour faciliter l'extubation des enfants restant dépendant d'une ventilation mécanique. (30) Les cures précoces ou modérément précoces n'ont pas montré une réduction de l'oxygénodépendance à terme.(31) Outre, ces effets positifs ont rapidement été contrebalancés par l'augmentation de la fréquence de paralysie cérébrale et d'anomalies neurologiques constatées lors du suivi des enfants. A court terme, on peut voir également survenir une hypertension artérielle, une hyperglycémie, des perforations digestives ou l'augmentation de la fréquence des rétinopathies de la prématurité. (32,37,41,42)

L'hydrocortisone quant à elle a été étudiée dans l'essai clinique PREMILOC (34). Le postulat initial étant que les prématurés pourraient avoir une glande surrénale immature, avec une réponse anti-inflammatoire inadaptée dans les premières semaines de vie. Baud et al ont montré une augmentation de la survie sans DBP à 36 SA dans le groupe contrôle en comparaison au placebo, RR = 0.82. Les conséquences neurologiques observées avec la Dexaméthasone n'avaient pas été retrouvées dans cette cohorte, néanmoins ils ont observé l'augmentation de fréquences des sepsis dans le groupe des extrêmes prématurés (24-25 SA). (43)

Peu d'études ont étudié l'efficacité de la Bétaméthasone. Les données disponibles suggèrent une efficacité comparable à la Dexaméthasone en cure courte (3 jours de 0.125 mg/kg/jour en une fois) pour aider au sevrage de la ventilation mécanique. (44) Concernant les effets indésirables, il a été observé une meilleure croissance pondérale et moins d'hyperglycémie dans le groupe recevant la Bétaméthasone. A propos des potentiels conséquences neurologiques de cette exposition, Cambonie et al ont étudié les effets d'injections IV de Bétaméthasone sur le débit sanguin de l'artère cérébrale antérieure et l'artère lenticulostrée chez 12 enfants



prématurés. Ils ont observé une diminution du débit sanguin cérébrale, avec un retour à la normale à l'arrêt du traitement. Ces données suggèrent également des précautions concernant l'utilisation de Bétaméthasone chez les enfants prématurés. (45)

Par ailleurs, l'impact des corticoïdes inhalés a aussi été étudié. Un essai de grande envergure a montré leur utilité chez 863 enfants prématurés sur la fréquence de BDP ou la mortalité à 36 SA. L'incidence de la DBP était de 27.8% dans le groupe corticoïdes contre 38% dans le groupe placebo. (RR 0.74). (46) Néanmoins, les corticoïdes inhalés ont prouvé leur effet délétère sur la croissance et le développement pulmonaire chez des modèles animaux, lorsqu'administrés précocement. (47)

Enfin, les pratiques européennes et françaises sont très hétéroclites concernant l'utilisation de corticoïdes afin de limiter ou prévenir la DBP. (35,48) Les sociétés américaines et canadiennes de pédiatrie se sont positionnées en défaveur leur utilisation pour le traitement de la DBP, du fait des effets indésirables évoqués précédemment.(49) Les recommandations françaises en vigueur suggèrent de limiter leur utilisation chez les très grands prématurés dépendant d'une ventilation agressive, après plusieurs tentatives d'extubation. (35)

#### Corticoïdes chez prématurés arrivés à terme

L'usage des corticoïdes et leurs limites sont bien décrits en prévention de la DBP. En revanche, peu de données existent concernant le traitement de la DBP une fois installée. Bandhari et al (50) ont étudié l'effet d'une cure courte de prednisolone sur le sevrage en oxygène de 131 enfants nés en moyenne à 27.2 SA souffrant de DBP. La prednisolone était administrée à 2 mg/kg/jour pendant 5 jours, puis 1 mg/kg/jour pendant 6 jours. Ces enfants avaient un âge moyen de 2.5 mois au début de la cure. 63% des enfants ayant bénéficié des 2 semaines de glucocorticoïdes ont pu être sevrés en oxygène de manière définitive. Il n'a pas été rapporté d'évènement indésirable.

Linafelter et al (51) ont rapporté l'utilisation de cure prolongée de prednisolone chez des enfants prématurés avec une DBP sévère. 43 patients ont été inclus, ayant une médiane d'âge de 40.9 semaines au début du traitement. Ils ont reçu des corticoïdes oraux pour une durée moyenne de 67 jours, à la dose de 0.5-2 mg/kg/jour. La moitié des enfants (51%) étaient sous ventilation mécanique en début de cure, 44% avaient une VNI. Ils ont rapporté une baisse du score de sévérité pulmonaire après une semaine de traitement, sans gain ultérieur malgré la prolongation

du traitement. De plus, les corticoïdes avaient un impact négatif sur la croissance à 4 semaines de traitement.

Liviskie et al (52) ont étudié l'impact d'une cure prolongée de prednisolone dans une population de 34 enfants prématurés restant dépendant d'un support ventilatoire en continue une fois arrivé à terme. Le traitement avait été initié à l'âge moyen de 41.7 SA d'âge corrigé. Ils ont reçu une moyenne de 1.7 mg/kg/jour pendant plus de 30 jours. Ils ont montré une diminution significative du PSS en réponse aux corticoïdes. De plus, 32% des enfants ont vu une baisse de leur support ventilatoire. Il n'a pas été rapporté de conséquence sur la croissance des enfants en Z-score.

#### Les bolus de corticoïdes IV

Finalement, à notre connaissance, une seule étude rétrospective a rapporté l'usage de bolus de Méthylprednisolone IV à fortes doses chez des enfants prématurés avec une DBP sévère. Billion et al (53) ont étudié l'usage des bolus de IVMP à 300 mg/m<sup>2</sup> pendant 3 jours chez 10 enfants prématurés restant oxygène-dépendant ou sous ventilation après 3 mois d'âge réel. La grande majorité des enfants (80%) avaient reçu des cures de corticoïdes oraux avant la réalisation des bolus IVMP. Ceux-ci étaient associés à une diminution de la médiane du PSS. Les résultats étaient plus importants dans le groupe qui bénéficiait d'une ventilation mécanique ou d'une ventilation non invasive à l'initiation des bolus, avec notamment 2 extubations dans les 15 jours suivant un bolus. Les résultats chez les patients sous oxygène haut débit ou lunettes simples étaient moins évidents. Les données de tolérance dans leur cohorte étaient satisfaisantes, avec notamment pas d'effet indésirables sur la croissance.

Au total, peu de données sont disponibles dans la littérature sur l'efficacité des bolus de Méthylprednisolone sur l'état respiratoires des enfants prématurés. La seule étude rapportant leur usage suggère une efficacité. Peu de données sont disponibles concernant leur tolérance immédiate et leur sécurité à moyen terme, notamment compte-tenu des différentes réserves concernant l'usage des corticoïdes chez les enfants prématurés.

## ARTICLE

### **Efficacy and tolerance of intravenous methylprednisolone pulses in children with severe bronchopulmonary dysplasia**

Josseline REYNAUD<sup>1,2</sup>, Lélia Dreyfus<sup>4</sup>, Lauriane Coutier<sup>1</sup>, Marine Butin<sup>4</sup>, MD PhD, Isabelle Godbert<sup>6</sup>, Florent Baudin<sup>7</sup>, Côme Horvat<sup>3</sup>, Philippe Reix<sup>1,5</sup>, MD PhD

Affiliations :

<sup>1</sup>Service de pneumologie pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon,

<sup>2</sup>Université Claude-Bernard Lyon 1, Lyon, France,

<sup>3</sup>Urgences pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon,

<sup>4</sup>Service de néonatalogie, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon

<sup>5</sup>Université de Lyon, Université Lyon 1, CNRS, Laboratoire de Biométrie et biologie Evolutive UMR 5558, F-69622 Villeurbanne, France

<sup>6</sup>Service de néonatalogie, Hôpital de la Croix Rousse, Hospices Civils de Lyon

<sup>7</sup>Réanimation pédiatrique, Hôpital Femme Mère Enfant, Hospices Civils de Lyon

Funding Source: No external funding for this manuscript Financial

Disclosure: The authors have indicated they have no financial relationships relevant to this article to disclose.

Conflict of Interest: The authors have indicated they have no potential conflicts of interest to disclose.

Clinical Trial Registration: Not applicable

Abbreviations : %95CI : confidence interval of 95 %, BDP : bronchopulmonary dysplasia, D0 : Day 0, D7 : day 7, FiO<sub>2</sub> : Fraction of Inspired Oxygen, GA : gestational age, HFNO : high flow nasal oxygen, IL : interleukin, IQR : interquartile range, IVMP : Intravenous Methylprednisolone Pulses, M1 : month 1, NAVA : Neurally adjusted ventilatory assist, NIV : non-invasive ventilation, PCO<sub>2</sub> : partial pressure of carbon dioxide, PMA : postmenstrual age , PSS : Pulmonary Severity Score, Q : quartile, TNF : Tumor Necrosis Factor

## **ABSTRACT:**

**Objectives:** Few data are available on the management of severe bronchopulmonary dysplasia (BPD). The objectives of this study were to assess efficiency and tolerability of IV Methylprednisolone (IVMP) pulses on the ventilatory status in preterm infants with severe BDP, relieved full-term.

**Study and design:** This observational retrospective study included preterm infants treated by IVMP pulses between January 2016 and March 2021, in a tertiary hospital care centre. The primary endpoint was the evolution of Pulmonary Severity Score. (PSS)

**Results:** Data from 14 children with severe DBP were reviewed. Their median [IQR] gestational age at birth was (26[26-29.5] weeks). After IVMP administration, PSS did not improve significantly between D7 or M1 and baseline. It was evaluated to 0.85[0.55-1.15] at baseline, 0.74 [0.48-1.00] at D7 and 1.02 [0.57-1.48] at M1. Three children (21%) had a decrease of ventilatory support need in the following month of IVMP. They were no short-term impact on growth. Over 24 IVMP, 5 infants presented infectious complications: 5 septicaemias and 4 pneumonias.

**Conclusion:** in our retrospective study, IVMP did not improve PSS. Short term tolerance was good, with no side effects on growth. Long-time follow up is needed to study the safety in neurodevelopmental outcomes.

**Key words:** bronchopulmonary dysplasia, child, methylprednisolone pulses, steroids, ventilatory support

## Introduction

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is the main cause of chronic lung disease and morbidity for preterm infants. Thanks to the progress of the techniques in neonatal cares in the last decade, the survival of preterm and especially very preterm infants has improved. (1–3) In contrast, BPD incidence remains stable. Indeed, severe BPD represents 25% of 23-26 weeks gestational age (GA) and 4.5% of 27-31 weeks GA, according to EPIPAGE-2 cohort. (1)

BPD first description dates from Northway et al in 1967. It was defined by the persistence of pulmonary signs, oxygen therapy and abnormalities on the pulmonary radiography at 36 week postmenstrual age (PMA).(4) This first description was achieved during a time without post-natal intratracheal surfactant and antenatal steroids. These two therapies have revolutionized preterm trajectories. (5–7)

In parallel, the BPD definition has evolved. From now, we speak about the “new BPD” (8–10). According to the National Heart, Lung and Blood Institute workshop in 2001, severe BPD was classified as the use of > 30% oxygen or positive pressure at 36 weeks PMA. (11)

More than a clinical definition, “new BPD” is also a histological point of view. Preterm birth occurs at the beginning of the alveolarization of the distal saccules and the development of the alveolar capillary bed (12). Many factors play a role in the lung development, such as: cytokine exposure, stress, glucocorticoids, ventilation, nutrition, infection, epigenetics... (13) Preterm birth leads to a stop of alveolar and vascular development, as it is described in animal models. (14) At the end, alveoli will be fewer and larger and gas exchange will be less efficient compared to full-term infants. (15)

Among those lung development factors, inflammation seems to play a key role. This inflammation could be pre- or post-natal. For example, Yoon et al showed that the level of pro inflammatory cytokines – as TNF alpha, IL-1 beta, IL6 et IL8 - was higher in the amniotic fluid

of preterm who will develop BPD. (16) In addition, this same pro-inflammatory cytokines (TNF alpha, IL 1beta, IL6) was found in greater concentration in the patients serum who will develop BPD. (17)

Based on this hypothesis, glucocorticoids seem to be a logical treatment to prevent or treat BPD, thanks to their anti-inflammatory action. (18) Antenatal administration proved its efficacy in respiratory distress syndrome but not in the prevention of chronic lung disease. (19)

Use of steroids has been shown to prevent BPD occurrence (20–27) but there is a lack of data on the efficacy of pulse steroids on BDP. We have identified only one retrospective study which showed that IV Methylprednisolone pulses (IVMP) was associated with a decrease in the median Pulmonary Severity Score in a series of ten infants with BPD requiring oxygen or ventilatory support after three months of age. (28) Because steroids pulses have the potential for less side effects as long term exposure (25,26,29,30), we questioned their place in the management of the most severe forms of BPD.

In our centre, IVMP are used in neonatal intensive care unit, paediatric intensive care unit or pulmonology department for full-term infants to enhance the weaning of ventilatory support in patients suffering from very severe BPD. The study objective was to describe this population and the evolution of ventilatory support of these infants. The main outcome was the evolution of the pulmonary severity score after the IVMP. Secondary outcomes concerned tolerance as growth data and potential side effects of this therapy.

## **Material and methods**

### Study's design and population

Our study was a monocentric retrospective study. Data were collected from medical records of two neonatal intensive care units in the university hospital Hospice Civil de Lyon (Lyon-France).

For our study, we collected data of children who were 1/ born preterm (< 32-week GA) between January 2016 and April 2021, 2/ have severe BPD defined as ventilatory support and/or oxygen dependence with  $FiO_2 > 0.30$  at 36 weeks PMA for which IV high dose IVMP were proposed before they were discharged from hospital. There were no exclusion criteria. Data from infants corresponding to these criteria were collected retrospectively between March 2020 and January 2023.

IV Methylprednisolone pulses corresponded to the administration of 300 mg/m<sup>2</sup>/day during three consecutive days. Duration of pulses was about four to six hours. This treatment was possibly repeated depending on children clinical response and IV pulses tolerance according to the physician's discretion every four weeks.

The study respected the principles of the Helsinki declaration about medical research and was recorded under the number 22-5915. According to French law, patient's parents non opposition to the study conduct was obtained.

### Study outcomes

The primary objective was to investigate IVMP effect on respiratory status. Primary endpoint was Pulmonary Severity Score (PPS). PSS was calculated according to Madan et al (31) to estimate preterm infants lung disease severity. This score includes the fraction of inspired oxygen ( $FiO_2$ ), ventilatory support and treatment for pulmonary purposes:  $(FiO_2) \times (\text{support}) + (\text{medications})$ .  $FiO_2$  corresponded to the one when patients were supported with invasive ventilation or non-invasive ventilation (NIV); it was the "estimated" one when patients were supported with high flow nasal oxygen (HFNO) calculated by the Beneron and Benitz equation

as recommended in the Madan study. Support was defined as a factor at 2.5 for ventilator or tracheostomy, 1.5 for nasal continuous positive airway pressure or 1 for HFNO, oxygen by nasal canula or no ventilatory support. Medications score was defined as a factor of 0.20 for oral systemic steroid, 0.10 each for regular diuretics or inhaled steroids and 0.05 each for methylxanthines or intermittent diuretics. PSS can range from 0.21 to 2.90, the highest being the worst.

Secondary objectives were evolution of ventilation support and tolerance data. Secondary endpoints were the evolution of ventilation markers as FiO<sub>2</sub> or blood gas (PCO<sub>2</sub>, bicarbonates), change in ventilatory level and side effects of methylprednisolone pulses. A change in ventilatory support level was defined as a switch from invasive ventilation to NIV, NIV to HFNO, HFNO to nasal canula oxygen (less than 2L/kg) or nasal canula oxygen to ventilatory support total weaning. Collected side effects were hyperglycaemia, hypertension or ionic disorder. Infections were considered if happening during the first month after IVMP. Mid-term consequences of steroids use was assessed by growth data collected during the first two years after steroids (weight, height, head circumference in z-score using Intergrowth cohort to 44 weeks PMA(32) and then INSERM cohort(33) ) were filled-out. Mid-term follow-up was also recorded: neurodevelopmental evolution (presence of cerebral palsy, hearing or visual impairment, age of walk acquisition, psychomotor developmental score at 2 years old of corrected age), pulmonary evolution and number of re-hospitalisations.

### Data collection

Data was extracted from medical charts. Data regarding the outcome of patients at two years of age corrected for prematurity were retrieved from our database. We separated antenatal data : maternal steroids administration, chorioamnionitis, tobacco exposure, intra-uterine growth retardation from neonatal data : gestational age, gender, hyalin membrane disease, birth weight, comorbidities, ventilation duration, post-natal steroids administration. Clinical data before the



first IVMP : age, growth data, steroids posology, respiratory supports; were collected as clinical data in the days following the pulses: ventilatory support, FiO<sub>2</sub>, ventilation data, blood gas results, treatment and in the following months: growth data, age at the discharge from the hospital, number of re-hospitalisation and its reason, pulmonary evolution, neurodevelopment.

### Statistical analysis:

For general characteristics, we used descriptive statistics as medians, interquartile ranges, standard deviations, and proportions. We performed repeated-measures analysis of variance to determine differences in PSS and growth parameters over time, from baseline to day 7 and to month 1. For this, we used Mann Whitney nonparametric test. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . Subgroups were set in order to identify some predictive factors to steroids response. (In-utero growth retardation, history of steroids use for BPD, tracheostomy, sepsis, pneumonia, pulmonary hypertension, NIV at the pulses start). To analyse subgroups, we used Anova. Analyses were performed using SPSS-statistics® v22.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

## **Results**

Data from fourteen infants corresponding to our inclusion criteria were analysed. Patients' characteristics are presented in Table 1. The median [IQR] gestational age at birth was 26 [26-29.5] weeks and the median [IQR] birth weight was 675 [600-920] grams. Median [IQR] invasive ventilation duration before first IVMP was 1119 [1005-1891] hours and NIV 742 [373-1126] hours. Twelve patients (86%) had presented ventilator associated pneumonia in their medical history. Most of patients (10/14, 71%) had received oral post-natal steroids (betamethasone), and one patient had received IV methylprednisolone of 0.5-2 mg/kg

for 21 days. Complementary data regarding medical history are available in appendix 1, 2 and 3.

### IVMP administration

The median age [IQR] at first administration of IVMP was 134 [121-177] days. It corresponded to a median age [IQR] of 47 [42-52] weeks postmenstrual age. Eight patients (57%) received a single pulse, four (29%) two pulses and two (14%) patients received four pulses. So, we studied a total number of 24 IVMP. The time interval between pulses was at least four weeks. Respiratory characteristics at the start of IVMP pulses are presented in Table 2.

### Primary endpoint

We evaluated the evolution of respiratory status based on the evolution of PSS score at Day 7 (D7) and Month 1 (M1), compared to day 0 (D0) (Figure 1). At D0, mean [95%CI] PSS score was 0.85 [0.55-1.15]; at D7, 0.74 [0.48-1.00] and finally at M1 1.02 [0.57-1.48]. We found no statistically significant difference of PSS score at D7 and M1 compared to D0 ( $p = 0.6$ ).

When patients received several pulses, we repeated the same analysis. They were no significant difference ( $p > 0.05$ ). Anova analysis showed no difference in the subgroups we identified (*In-utero* growth retardation, history of steroids use for BPD, tracheostomy, sepsis, pneumonia, pulmonary hypertension, NIV at the pulses start)

### Secondary endpoints

The evolution of ventilatory support need is showed in Figure 2. At M1, three patients (21%) had a decrease in their ventilatory support. One patient decreased from NIV to HFNO between D0 and D7. Two decreased between D7 and M1: one decreased from HFNO to simple nasal canula oxygen, and one decreased from Non-invasive neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) to simple nasal canula oxygen. On the contrary, at M1, five patients (36%) required

tracheostomy for ventilatory support optimization. Finally, for six patients who benefited several pulses, no change in ventilatory support during the month following the administration of pulse 2, 3 or 4 was observed.

The evolution of FiO<sub>2</sub> and blood gas results (PCO<sub>2</sub>, bicarbonates) are described in figure 3. At day 0, the mean (95%CI) FiO<sub>2</sub> was 44% (34-54); at day 7 it was 36% (29-43) and finally, at M1 47% (30-64). At day 0, the mean (95%CI) PCO<sub>2</sub> and bicarbonates was respectively 7.7 kPa (6.7-8.6) and 32 mmol/L (29-36); at day 7, it was 7.7 kPa (6.5-8.8) and 31 mmol/L (28-33); finally, at M1, 7.0 kPa (6.3-7.6) and 30 mmol/L (28-32). Statistical analysis of these three parameters at D7 and M1 showed no significant difference compared to D0 ( $p > 0.05$ ).

#### Short term IV pulses' tolerance and safety (Figure 4)

Overall, tolerance of IVMP during administration was good. Five patients (36%) developed systemic hypertension during the pulses requiring adequate treatment in three cases. No problem of kalemia nor glycosuria were reported.

Regarding growth, there were no significant differences in Z-score about length, weight, and head circumferences at D7 and M1 compared to D0 ( $p > 0.05$ ). Regarding infection, we observed infections in five (36%) children during the following days after the IVMP. Median [IQR] time between pulses and infections was 16 [14-19] days, with a minimum of 5 and a maximum of 24 days. We observed three (21%) pneumonias with positive blood-cultures, two (14%) septicaemias and one (7%) pneumonia without septicaemia. One patient had one infection after two different pulses, one pneumonia and one septicaemia. Among those infections, bacteria found was mostly *Staphylococcus aureus* (60%) and Gram-negative Bacillus (40%).

One patient (7%) presented ulceronecrotizing enterocolitis 18 days after the pulse. 2 patients (14%) presented adrenal insufficiency requiring supplementation.

Four infants (29%) died. The median [IQR] age of death was 243 [224-282] days. None of the death occur during the month following the IVMP; nor after hospital discharge (Table3) Survivors had a median [IQR] length of hospital stay of 213 days [165-239] and majority (90%) returned to home with home hospitalisation after hospital discharge. Nine patients (64%) had tracheostomy. The median age [IQR] of tracheostomy was 128 [98-180] days. The four patients who died had a tracheostomy. All patients except one with tracheostomy were wean from home ventilator after the follow-up of two years.

### Neurodevelopmental status (Table 3)

Regarding neurodevelopmental evolution, only six patients had available data. Four patients died and the four youngest patients had not two-year-old of corrected age at the end of data collection. Among those six patients, five (83%) acquired walk at the age of 2 years of corrected age, with a median [IQR] acquisition age of 20 [14-22] months. Concerning neurodevelopment score, only three was available (for two patients, data were not available due to a lack of participation and one patient did not have the test). The median [IQR] of global development age based on the revised Brunet Lezine psychometric test at 2 years of corrected age was 17 [14.5-19] months. Median [IQR] difference between global development age and corrected age was 8 [6-10] months. One patient was suspected of autism.

## **Discussion**

Systemic or inhaled glucocorticoids to prevent BPD are well studied. (20–23). Different molecules such as dexamethasone, betamethasone or hydrocortisone can be prescribed. Doyle et al showed that early administration of dexamethasone (<7 days of age) was associated with a decrease of BPD development and death at 36 weeks PMA. (24) Same results were observed with hydrocortisone. (26) However, these positive effects have to be moderated by the side

effects, notably the cerebral palsy incidence. (29,30) Neurological impairment was not found with hydrocortisone. (30,34) Because of the neurological adverse effects described with dexamethasone, French recommendation prefers betamethasone. (27) Later administration seems to limit developmental impairment. (25) But other side effects could appear like infection, hypertension, glycosuria or intestinal bleeding. (25)

If glucocorticoids used in prevention of BPD development is well studied, not much data exist about later treatment of BPD. Our study was aiming to know if steroids pulses in full-term infants may help improve respiratory status. We found that there was a downward trend of PSS, despite being not statistically significant. IVMP were globally well tolerated.

Billion et al reported in a similar study the usefulness of IVMP in 10 infants with severe BPD. (28) In their study, they observed a significant decrease of PSS during the month following the pulses. Moreover, two patients with invasive mechanical ventilation were weaned off mechanical ventilation after the pulses and two of the three patients with NIV switch to nasal canula oxygen. The benefits on patients with HFNO were less obvious. In contrast to their results, our two patients with invasive mechanical ventilation did not respond to pulses and had finally tracheostomy. Of note, these two patients were particularly severe, one with severe pulmonary hypertension and one had severe congenital cardiopathy that may explain their unresponsiveness to pulses.

Linafelter et al worked on chronic prednisolone use in preterm infants with established severe BPD; 43 patients were studied, with the median age of 40.9 weeks at the treatment initiation; they received 61 mg/kg of cumulative dose in 67 days of steroid treatment. Prednisolone was associated with an improvement of pulmonary severity score (PSS) after 1 week of treatment. Unfortunately, they also showed a negative impact on linear growth at 4 weeks. (35) Liviskie et al studied the impact of an extended prednisolone course initiated at the mean age of 41.7 weeks PMA. They showed a significant decrease of PSS without growth impairment. (36)

However, we may question the reliability of PSS to evaluate changes in the respiratory status of our patients. Linafelter et al (35) showed that the reduction of PSS was correlated to change in FiO<sub>2</sub> but not in ventilatory mode. PSS may not be the best clinically relevant outcome to monitor an improvement. Indeed, Liviskie et al. (36) also showed a significant decrease of the PSS after the administration of steroids in 34 preterm infants but only a third of them presented a significant decrease in ventilatory support.

Furthermore, Bandhari et al studied the effect of short course of prednisolone in the weaning of oxygen in 131 infants suffering from severe BPD at the mean age of 2.5 months. (37) Steroids were administered orally at the dose of 2 mg/kg/day for five days, and 1 mg/kg/day for six more days. Eighty two infants (63%) were successfully weaned off oxygen. Difference with our results is probably due to the severity of our population, as the large majority (79%) of our patients still require oxygen therapy or ventilatory support after one or several of these short courses of prednisolone. Once again, PSS results are questionable: in this study, PCO<sub>2</sub> was more predictive to steroids response than PSS status.

Our cohort was heterogenous, we failed to identify subgroups of patients that might respond better to IVMP. It could be interesting to identify clinical or biological markers predicting efficiency of the treatment.

IVMP pulse tolerance in the special preterm population are unknown. Compared to Billion et al (28), we have similar proportion of infants who developed hyperglycaemia and induced adrenal insufficiency. Percentage of hypertension was higher in our population (36% vs 10%). Concerning occurrence of infection, our results are comparable to those of Linafelter et al (35) for pneumonia but percentage of septicemia was higher. Hyperglycaemia and hypertension rates were similar to those of Linafelter et al (35).

Imbasciati et al compared in 89 patients with nephrotic syndrome the administration of methylprednisolone pulses of 20 mg/kg during three days to one month of oral high-dose steroids, both patients received after low doses of oral steroids. (38) They found less adverse effects in the group who received IV pulses; like several studies showing the short-term safety of methylprednisolone pulses in different purposes (39–41). However, fewer data report methylprednisolone pulses tolerance in neonates and young infants. Desmarquet et al described 3 patients aged of 4 to 17 month treated by methylprednisolone pulses in chronic interstitial disease (42) : only one transitory adrenal insufficiency was observed. Our higher rate of adverse events could be explained by the severity of our patients. When the pulses started, they were still critically ill for most of them.

One of the particularities of our cohort is the high proportion of tracheostomy, probably due to local practices. One patient had tracheostomy before the start of steroids pulses, due to a severe subglottic stenosis. The mortality in tracheostomy subgroup is higher than other studies. (43) On the contrary, in the tracheostomy group no death occurred after hospital discharge in contrast of literature. Causes of rehospitalisation in this subgroup and time to wean from home ventilator are similar to those describe in other cohort. (44)

Our study has several limitations. First, it has retrospective design and no control group, as methylprednisolone therapy is a rescue treatment for the most severe patients with BPD, we could not compare to another group of patients. Second, we collected a small size sample responsible of a lack of statistical power, related to the rarity of severe BPD. On the opposite, the strength of our study is to highlight this specific population, rarely described in literature, especially patients with tracheostomy. Finally, and to our knowledge, this is the first study including a 2-year follow up of infants with very severe BPD treated by IVMP. Results in cerebral palsy, hearing and vision are comparable to EPIPAGE 2 cohort at 2 years.(45) It would

be interesting to pursue the follow up of these patients, in particular until the school entrance, as patients with severe BPD are known to develop academic difficulties.(46)

**Conclusion:**

This study does not show improvement of PSS score in children with severe BPD treated by IVMP. However, results were heterogeneous and, individually, some patients had a decrease of ventilatory support need after IVMP. Tolerance was good with no negative effect on growth. This must be moderated by the occurrence of infections. Long-term follow up is needed for those infants to confirm neurological safety. Further studies including more infants, with a longitudinal follow-up of a multi-centric cohort, are needed to support the role of IVMP in severe DBP patients handling.



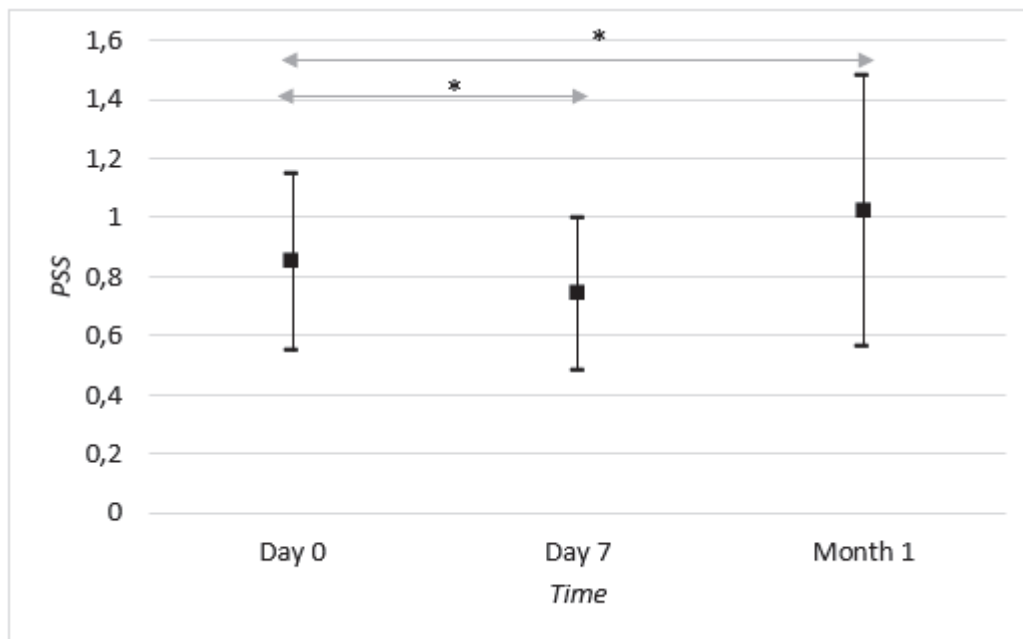
**Table 1:** General characteristics

	All (n=14)
Male, n (%)	5(36%)
Gestational age, median, weeks (Q1-Q3)	26(26-29,5)
Min-Max	23-31
Birth weight, median, g (Q1-Q3)	675(600-920)
Min-Max	470-1360
Birth length, median, cm (Q1-Q3)	31.75(30.5-34.75)
Min-Max	30-42
Head circumference, median, cm (Q1-Q3)	22.9(22.5-25.9)
Min-Max	21-28.5
Twins	4(29%)
Small for gestational age	7(50%)
Hyalin membrane disease	14(100%)
<i>Severity 3-4</i>	9(64%)
Chorioamnionitis	2(14%)
Maternal steroids	12(86%)
Post-natal steroids	11(79%)
Duration post-natal steroids, median, days (Q1-Q3)	12(9-84)
Min-max	0-189
Age at start of steroids therapy, median, days (Q1-Q3)	30(27-37)
Min-max	12-46
Drug used	
<i>Betamethasone</i>	7(50%)
<i>Dexamethasone</i>	2(14%)
<i>Methylprednisolone</i>	1(7%)
<i>Hydrocortisone</i>	1(7%)
Adrenal insufficiency requiring supplementation	3(21%)
Duration of ventilatory support (before first pulse)	
Invasive ventilation, median, hours (Q1-Q3)	1119(1005-1891)
Min-max	316-2637
Non-invasive ventilation	742(373-1126)
Min-max	3-1781
HFNO, median, hours (Q1-Q3)	1078(183-1930)
Min-max	0-2516
No ventilatory support, median, hours (Q1-Q3)	0(0-0)
Min-max	0-212

**Table 2:** Respiratory status at baseline (D0)

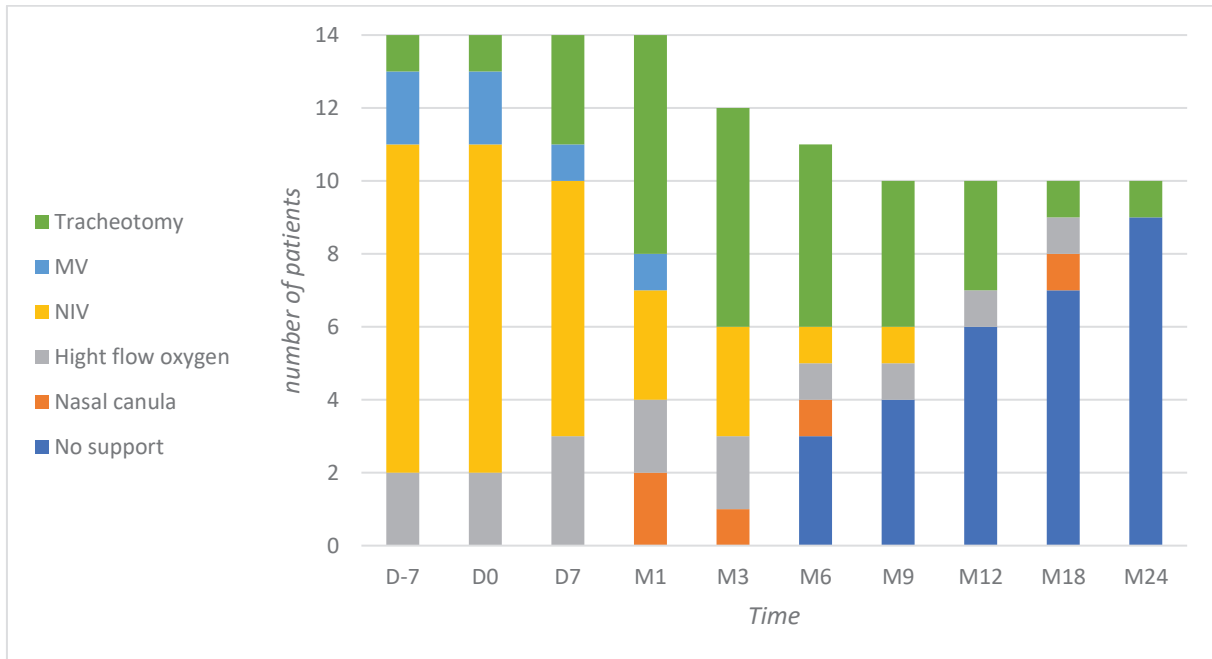
	<b>n=14</b>
<b>Ventilatory status</b>	
Tracheostomy	1(7%)
Invasive ventilation	2(14%)
NIV	9(64%)
High flow nasal oxygen	2(14%)
Nasal canula oxygen	0(0%)
No oxygen	0(0%)
FiO <sub>2</sub> , median, % (Q1-Q3)	38(34-60)
Min-Max	21-80
<b>Radiography</b>	
BPD	14(100%)
Emphysema	1(7%)
<b>Treatment for pulmonary purposes</b>	
Inhaled steroids	6(43%)
Systemic steroids	3(24%)
Diuretics	6(43%)
PSS, median, n (Q1-Q3)	0.8(0.45-1.025)
Min-Max	0.315-2.2

**Figure 1 :** Evolution of the Pulmonary Severity Score (PSS)



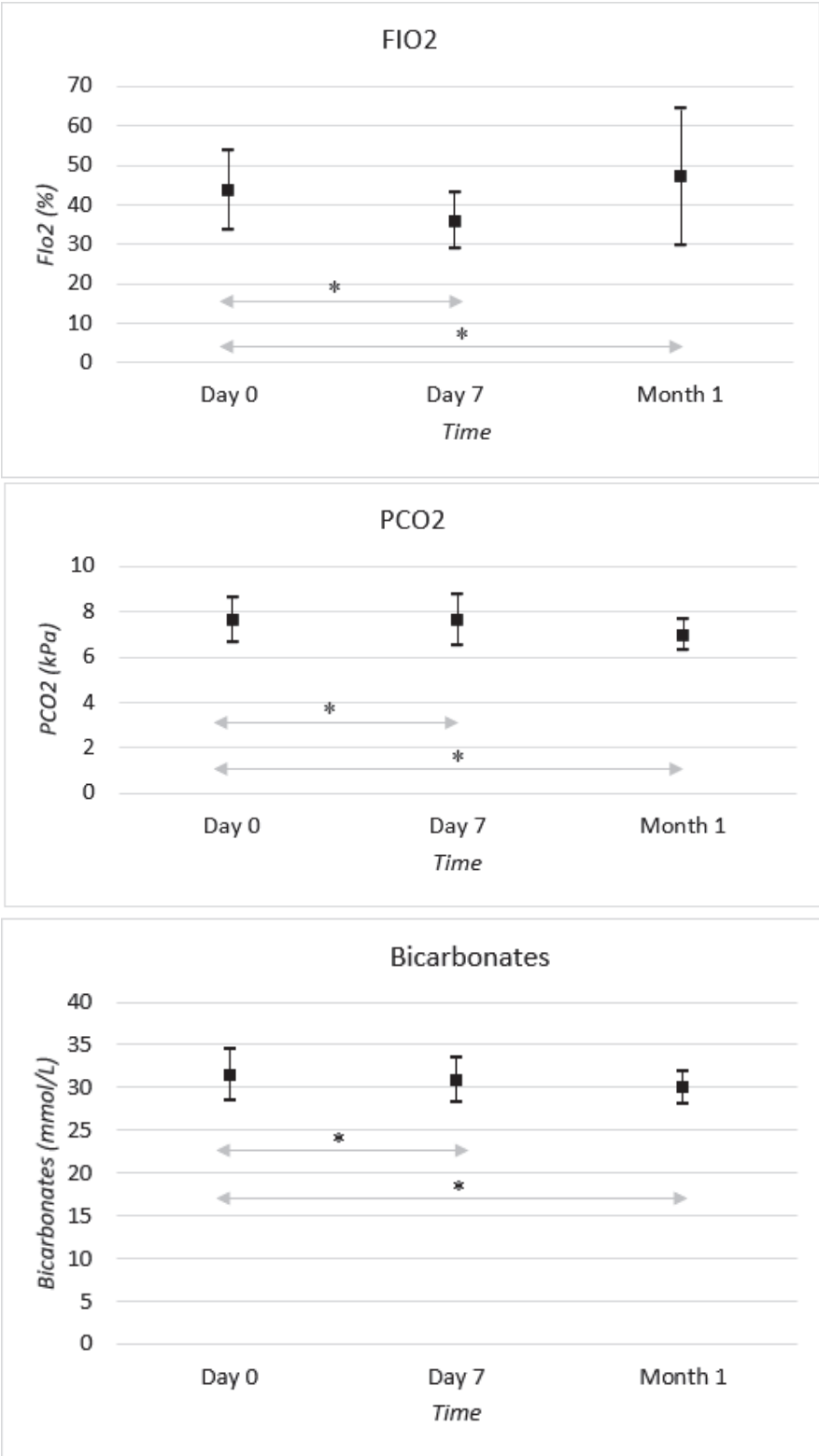
\* = not statistically different ( $p=0.6$  at D7 and  $p=0.6$  at M1, compared to D0), 95%CI.  
 We observed a downward trend in the PSS at D7, and an upward one at M1.

**Figure 2 :** Ventilatory support *D = day, M = month*



We observed that the number of NIV is decreasing during the six first month after IVMP. Tracheostomy main occurred during the month following the IVMP. Final weaning was obtained from 6 month after IVMP. More than half of patients did not require ventilatory support one year after the IVMP. One patient still required ventilation support at 2 years. Deaths occurred between month 1 and month 6 after the IVMP.

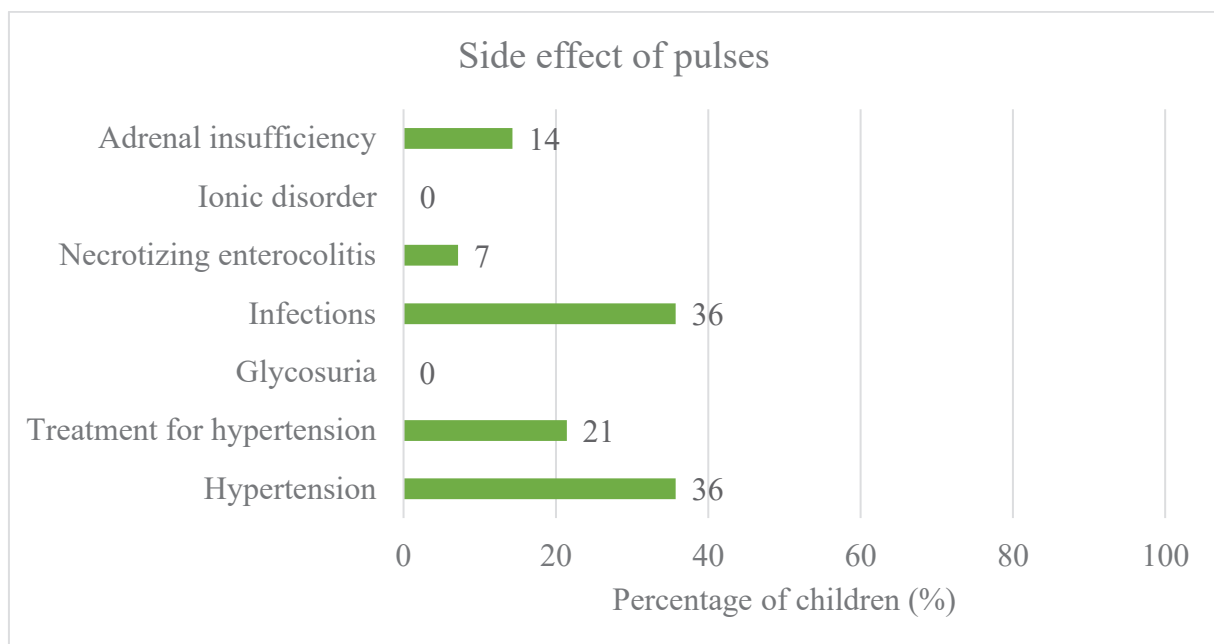
**Figure 3:** Evolution of FiO2, PCO2 and bicarbonates



\* = not statistically different ( $p > 0.05$ ), IC95%

PCO2 and bicarbonates are stable at D7 and M1 compared to baseline. FiO2 decrease at D7 and increase at M1, which can explain PSS trend.

**Figure 4:** Side effect of IVMP



Tolerance data concerning ionic disorder or glycemia were satisfying. We observed several infections occurring during the following days of IVMP, notably during the first two weeks. Hypertension was transitory.

**Table 3:** Patient's follow up.

	N = 14
Death	4(29%)
Age at death, median, days (Q1-Q3)	242.5(224-282)
Min-max	189-379
Tracheotomy	9(64%)
Age of tracheotomy, median, days (Q1-Q3)	128(98-180)
Min-max	85-348
Discharge from hospital n=10	
Age at discharge, median, days (Q1-Q3)	213(165-239)
Min-max	146-418
Home hospitalisation at discharge	9(64%)
Re-Hospitalisation, median, n(Q1-Q3) n=10	2.5(1-4)
Min-max	0-5
Respiratory reason, median, n (Q1-Q3)	1(0-2)
Min-max	0-4
Other reasons, median, n (Q1-Q3)	0.5(0-3)
Min-max	0-4
Respiratory symptoms n=10	
Bronchial hyper-reactivity	9(64%)
Growth	
Normal	8(57%)
Failure to thrive	2(14%)
Neurodevelopment at 2 years of corrected age n = 6	
Cerebral palsy	0(0%)
Suspicion of autism	1(7%)
Auditory disorder	0(0%)
Visual disorder	1(7%)
Amblyopia	1(7%)
Walk acquisition at 2 years	5(36%)
Age of walk acquisition, median, month (Q1-Q3)	20(14-22)
Min-max	14-24
Brunet Lézine psychometric test at 2 years of corrected age n=3	
Global development age, medians, month (Q1-Q3)	17(14.5-19)
Min-max	12-21
Difference between global development age and corrected age, median, month(Q1-Q3)	8(6-10)
Min-max	4-12

**Appendix 1: Patients characteristics** (M=male, F=female, Y = yes, N = no, D= day, M=month, SA = Staphylococcus aureus, CNS= Coagulase negative staphylococcus, Can = Candida, GNB = Gram negative Bacillus, Urea = Ureaplasma urealyticum, Oxy=oxygen therapy, Trach= Tracheotomy, CV = conventional ventilation, NIV = non-invasive ventilation, 0 = no support)

Case/sex	Age at birth (week)	Weight at birth(gramme)	In utero growth retardation (Y/N)	Invasive ventilation (hours)	Pneumonia (Y/N) <i>Bacteria</i>	Sepsis (Y/N) <i>Bacteria</i>	Pulmonary Hypertension (Y/N)	Congenital cardiopathy (Y/N)	Patent ductus arteriosus	Tracheotomy (Y/N)	Pulses (n)	Age at first pulse (weeks)	Ventilatory support <i>FiO2 (%) or flow oxygen (L/min)</i> <i>Blood gas : pH / PCO2 (kPa)</i>					Death (Y/N)		
													D0	D7	M1	M6	M12		M24	
1/F	27	630	Y	2599	Y SA - GNB	Y SA	Y	Y	Y	Y	1 54	1 54	NIV 30 7.35/8.9	NIV 30 7.42/7.8	Trach 60 7.44/6.6	-	-	-	Y	
2/F	24	710	N	1232	- GNB	Y Can	N	Y	Y	Y	1 42	1 42	NIV 60 7.31/11.4	Trach 55 7.29/12.3	Trach 40 7.38/4.4	-	-	-	Y	
3/F	26	610	Y	2637	Y SA	Y SA	N	N	Y	Y	1 44	1 44	Trach 0.1L 7.35/5.9	Trach 0.15L 7.3/6.1	Trach 0 7.34/6	0	0	0	N	
4/M	31	1345	N	2098	Y SA	Y SA	Y	N	N	Y	2 36	2 36	CV 80 7.35/8.3	CV 50 7.35/6.4	Trach IL 7.35/7.4	Trach IL 7.35/7.9	Trach IL 7.41/8.3	Trach IL 7.4/5.5	N	
5/F	30	597	Y	1084	Y SA - GNB	Y GNB	Y	Y	Y	Y	4 57	4 57	CV 25 7.41/6.4	CV 25 7.33/7.6	CV 40 7.35/8.9	CV 100 NA/NA	-	-	-	Y
6/F	26	950	N	1114	Y Urea	N -	Y	N	Y	Y	2 47	2 47	NIV 60 7.41/7.9	NIV 40 7.38/6.8	NIV 35 7.36/8	Trach IL 7.37/6.2	Trach 2L NA/NA	Trach 0 7.42/5	N	





## Appendix 2: Ventilation history before first pulse

Duration of ventilatory support	
Invasive ventilation, median, hours (Q1-Q3)	1119(1005-1891)
Min-max	316-2637
HFO, median, hours (Q1-Q3)	883(378-1057)
Min-max	17-1890
CV, median, hours (Q1-Q3)	204(106-350)
Min-max	25-2390
Invasive NAVA, median, hours (Q1-Q3)	0(0-181)
Min-max	0-370
Non-invasive ventilation	742(373-1126)
Min-max	3-1781
CPAP, median, hours (Q1-Q3)	240(24-440)
Min-max	0-1189
BIPAP, median, hours (Q1-Q3)	156(29-435)
Min-max	0-706
NI NAVA, median, hours (Q1-Q3)	0(0-590)
Min-max	0-1192
HFNO, median, hours (Q1-Q3)	1078(183-1930)
No ventilatory support, median, hours (Q1-Q3)	0(0-0)
Min-max	0-212
Duration of FiO <sub>2</sub> > 21%, median, hours (Q1-Q3)	
Min-max	1409-4081
FiO <sub>2</sub> max, median, %	100(100-100)
Min-max	70-100

## Appendix 3: Comorbidities before first pulse

Pulmonary	
Pneumonia	12(86%)
> 1 Pneumonia	4(29%)
Bacteria	
<i>Staphylococcus aureus</i>	9(64%)
<i>Coagulase negative Staphylococcus</i>	1(7%)
<i>Gram-Negative Bacillus</i>	3(21%)
<i>Enterococcus</i>	4(29%)
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	2(14%)
Surfactant administration	12(85%)
> 1 administration of surfactant	4(29%)
Caffeine therapy	14(100%)
Caffeine therapy duration, median, days (Q1-Q3)	40(29-57)
Min-max	16-94

---

## Ear, Nose, Throat (ENT)

Trachea abnormalities	1(7%)
Under-glottis stenosis	1(7%)
Pierre-Robin syndrome	1(7%)
Tracheotomy	1(7%)

## Cardiology

Patent ductus arteriosus (PDA)	12(86%)
<i>Medical treatment for PDA</i>	8(57%)
<i>Surgical treatment for PDA</i>	2(14%)
Age at PDA closure, median, days (Q1-Q3)	47(12-79)
Min-max	3-153
Interventricular septal defect	4(29%)
Treatment for hypertension	3(21%)
Other cardiac comorbidities	3(21%)
Pulmonary hypertension	11(79%)
<i>Treatment for pulmonary hypertension</i>	10(71%)
<i>3 or more than 3 treatments for pulmonary hypertension</i>	6(43%)
<i>NO therapy for pulmonary hypertension, median, hours (Q1-Q3)</i>	207(0-329)
Min-max	0-1399

## Digestive

Necrotizing enterocolitis	3(21%)
<i>Surgical treatment for necrotizing enterocolitis</i>	2(14%)
Enteral feeding by gastrostomy	6(43%)
Gastro oesophageal reflux treated by proton-pump inhibitor	2(14%)
Orality disorder	11(79%)
Age of feeding alone, median, days, (Q1-Q3)	106(90-153)
Min-max	67-270

## Neurological

Abnormalities in transfontanellar brain ultrasonography	6(43%)
<i>Interventricular haemorrhage 1</i>	3(21%)
<i>Ventricular dilatation</i>	1(7%)
EEG abnormalities	3(21%)
MRI abnormalities	7(50%)
Convulsions	4(29%)
DVP	1(7%)
Treatment antiepileptic	3(21%)

---

## Infectious

---

Culture-proven sepsis	9(64%)
>1 sepsis	2(14%)
Staphylococcus aureus	5(36%)
Coagulase negative Staphylococcus	2(14%)
Gram negative bacillus	1(7%)
Candida	1(7%)
<hr/> Adrenal insufficiency requiring supplementation	3(21%)

---

## References

1. Ancel PY, 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.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA.* 8 sept 2015;314(10):1039-51.
3. Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K, Neonatal Research Network, Japan. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. *Pediatr Res.* nov 2012;72(5):531-8.
4. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 16 févr 1967;276(7):357-68.
5. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA.* 7 déc 2011;306(21):2348-58.
6. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 juill 2006;(3):CD004454.
7. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* janv 2014;133(1):156-63.
8. Voynow JA. « New » bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatr Respir Rev.* sept 2017;24:17-8.
9. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology.* 2019;115(4):384-91.
10. Allen J, Panitch H. Bronchopulmonary dysplasia-A historical perspective. *Pediatr Pulmonol.* nov 2021;56(11):3478-89.
11. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* juin 2001;163(7):1723-9.
12. Burri PH. Fetal and postnatal development of the lung. *Annu Rev Physiol.* 1984;46:617-28.
13. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res.* déc 1999;46(6):641-3.
14. Coalson JJ, Winter V, deLemos RA. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* août 1995;152(2):640-6.

15. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 8 nov 2007;357(19):1946-55.
16. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol.* oct 1997;177(4):825-30.
17. Köksal N, Kayik B, Çetinkaya M, Özkan H, Budak F, Kiliç Ş, et al. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Eur Cytokine Netw.* juin 2012;23(2):29-35.
18. Papagianis PC, Pillow JJ, Moss TJ. Bronchopulmonary dysplasia: Pathophysiology and potential anti-inflammatory therapies. *Paediatr Respir Rev.* avr 2019;30:34-41.
19. McGoldrick E, Stewart F, Parker R, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 déc 2020;12(12):CD004454.
20. Doyle LW. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology.* 2021;118(2):244-51.
21. Halliday HL. Update on Postnatal Steroids. *Neonatology.* 2017;111(4):415-22.
22. Filippone M, Nardo D, Bonadies L, Salvadori S, Baraldi E. Update on Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* juill 2019;36(S 02):S58-62.
23. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, Bandiya P, Ahmed J, Garg A, et al. Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 juin 2021;175(6):e206826.
24. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 oct 2017;10(10):CD001146.
25. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Late ( $\geq 7$  days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 nov 2021;11:CD001145.
26. 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.* 30 avr 2016;387(10030):1827-36.
27. Jarreau PH, 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.* oct 2010;17(10):1480-7.

28. Billion E, Hadchouel A, Garcelon N, Delacourt C, Drummond D. Intravenous pulses of methylprednisolone for infants with severe bronchopulmonary dysplasia and respiratory support after 3 months of age. *Pediatr Pulmonol.* janv 2021;56(1):74-82.
29. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer S, Bader D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 2000;83(3):F177-181.
30. Zayat N, Truffert P, Drumez E, Duhamel A, Labreuche J, Zemlin M, et al. Systemic Steroids in Preventing Bronchopulmonary Dysplasia (BPD): Neurodevelopmental Outcome According to the Risk of BPD in the EPICE Cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 5 mai 2022;19(9):5600.
31. Madan A, Brozanski BS, Cole CH, Oden NL, Cohen G, Phelps DL. A pulmonary score for assessing the severity of neonatal chronic lung disease. *Pediatrics.* avr 2005;115(4):e450-457.
32. Cheikh Ismail L, Knight H, Bhutta Z, Chumlea W, for the International Fetal and Newborn Growth Consortium for the 21st Century (INTERGROWTH-21st). Anthropometric protocols for the construction of new international fetal and newborn growth standards: the INTERGROWTH-21st Project. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.* 2013;120(s2):42-7.
33. Heude B, Scherdel P, Werner A, Guern ML, Gelbert N, Walther D, et al. A big-data approach to producing descriptive anthropometric references: a feasibility and validation study of paediatric growth charts. *The Lancet Digital Health.* 1 déc 2019;1(8):e413-23.
34. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants treated with early hydrocortisone: treatment effect according to gestational age at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* janv 2019;104(1):F30-5.
35. Linafelter A, Cuna A, Liu C, Quigley A, Truog WE, Sampath V, et al. Extended course of prednisolone in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev.* sept 2019;136:1-6.
36. Liviskie C, Vesoulis Z, Zeller B, Rao R, McPherson C. Respiratory effects of prolonged prednisolone use in infants with evolving and established Bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev.* mai 2021;156:105344.
37. A B, Cm S, C K, M P, N H. Effect of a short course of prednisolone in infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* [Internet]. févr 2008 [cité 11 nov 2022];121(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18245407/>
38. Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, Zucchelli P, Pozzi C, Grassi C, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed).* 9 nov 1985;291(6505):1305-8.
39. Friedland R, Tal R, Lapidot M, Zvulunov A, Ben Amitai D. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: a retrospective study. *Dermatology.* 2013;227(1):37-44.

40. Pera MC, Randazzo G, Masnada S, Dontin SD, De Giorgis V, Balottin U, et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Funct Neurol.* 14 oct 2015;30(3):173-9.
41. Teraguchi M, Ogino H, Yoshimura K, Taniuchi S, Kino M, Okazaki H, et al. Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: a prospective study. *Pediatr Cardiol.* avr 2013;34(4):959-63.
42. Desmarquest P, Tamalet A, Fauroux B, Boule M, Boccon-Gibod L, Tournier G, et al. Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr Pulmonol.* nov 1998;26(5):332-8.
43. Akangire G, Manimtim W. Tracheostomy in infants with severe bronchopulmonary dysplasia: A review. *Front Pediatr.* 12 janv 2023;10:1066367.
44. Akangire G, Manimtim W, Nyp M, Townley N, Dai H, Norberg M, et al. Factors leading to rehospitalization for tracheostomized and ventilator-dependent infants through 2 years of age. *J Perinatol.* juill 2017;37(7):857-63.
45. 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.
46. Drummond D, Hadchouel A, Torchin H, Rozé JC, Arnaud C, Bellino A, et al. Educational and health outcomes associated with bronchopulmonary dysplasia in 15-year-olds born preterm. *PLoS One.* 2019;14(9):e0222286.

## DISCUSSION :

Les glucocorticoïdes post natals systémiques ou inhalés en prévention de la DBP sont bien étudiés. (31,32,54) Différentes molécules comme la Dexaméthasone, la Bétaméthasone ou l'Hydrocortisone peuvent être prescrites. Doyle et al ont montré que l'administration précoce de Dexaméthasone (avant 7 jours de vie) était associée avec une diminution du développement de la DBP et de la mortalité à 36 SA d'âge corrigé. (41) Des résultats similaires ont été observés avec l'Hydrocortisone. (34) Cependant, ces effets positifs doivent être modérés par l'apparition d'effets indésirables, notamment la survenue de paralysie cérébrale. (37,38,55) Ces conséquences neurologiques n'ont pas été retrouvés avec l'utilisation d'Hydrocortisone. (38,43) A cause des effets secondaires neurologiques décrits avec la Dexaméthasone, les recommandations françaises actuelles datant de 2010 préfère l'administration de Betaméthasone. (35) Une administration plus tardive – après la première semaine de vie – semble limiter les conséquences sur le développement psychomoteur. (36) Néanmoins, d'autres effets secondaires pourraient apparaître comme des infections, de l'hypertension artérielle, des troubles glycémiques ou des saignements intestinaux. (36)

Si l'utilisation des glucocorticoïdes en prévention de la DBP est bien décrite, peu de données existent à propos de sa prise en charge ultérieure. Le but de notre étude était de savoir si les bolus de corticoïdes chez les enfants prématurés une fois arrivés à terme peuvent améliorer leur statut respiratoire, en mesurant l'évolution du score PSS.

### Réponse aux bolus de méthylprednisolone :

Nous avons retrouvé une tendance à la baisse du PSS à J7 des bolus, même si celle-ci n'était pas statistiquement significative. A l'inverse, nous avons observé une tendance à la réascension du PSS à M1. Ceci peut s'expliquer par l'influence des enfants ayant subi une trachéotomie. Une autre explication pourrait résider dans le fait d'une baisse de l'effet des corticoïdes à distance des bolus.

Billion et al ont reporté dans une étude similaire l'utilité des bolus de IVMP chez dix enfants avec une DBP sévère. (53) Dans leur étude, ils ont observé une diminution significative du PSS dans le mois suivant l'initiation des bolus de IVMP. De plus, deux patients avec une ventilation mécanique ont pu être sevré de respiratoire après les bolus et deux des trois patients avec une VNI ont pu rétrograder pour des lunettes d'oxygène. Contrairement à leurs résultats, nos deux patients avec une ventilation mécanique n'ont pas répondu aux bolus IVMP et ont finalement eu besoin d'une trachéostomie. Il faut noter que ces deux patients étaient particulièrement



sévères : l'un avait une hypertension pulmonaire sévère et l'autre avait une cardiopathie congénitale sévère ; ce qui pourrait expliquer la non-réponse aux corticoïdes.

Linafelter et al ont travaillé sur l'administration prolongée de prednisolone chez des enfants nés prématurés avec une DBP sévère. Quarante trois enfants ont été inclus, avec une médiane d'âge de 40.9 semaines à l'initiation du traitement, ils avaient reçu une dose cumulée de 61 mg/kg de corticoïdes, pendant une durée moyenne de 67 jours. La prednisolone était associée avec une amélioration du score de sévérité pulmonaire PSS après une semaine de traitement. Malheureusement, ils ont aussi montré un impact négatif des corticoïdes sur la croissance des enfants à quatre semaines. (51) Liviskie et al ont étudié l'intérêt d'un traitement prolongé par Prednisolone, initié à l'âge moyen de 41.7 SA d'âge corrigé. Ils ont montré une diminution significative du PSS sans conséquences sur la croissance. (52)

Cependant, nous pouvons nous interroger sur la fiabilité du PSS pour évaluer les changements dans le statut respiratoire de nos patients. Linafelter et al (51) ont montré que le facteur influençant le plus la réduction du score PSS dans leur cohorte était la FiO<sub>2</sub>, avant le mode ventilatoire. Le PSS ne serait peut-être pas l'indicateur le plus pertinent cliniquement pour montrer une amélioration de l'état respiratoire des enfants. De plus, Liviskie et al (52) ont aussi montré que une diminution significative du PSS après l'administration des corticostéroïdes chez trente-quatre enfants mais seulement un tiers d'entre eux ont vu une diminution de leur support ventilatoire.

Par ailleurs, Bandhari et al ont étudié l'effet d'une courte administration de prednisolone sur le sevrage en oxygène chez cent trente-un enfants souffrant de DBP sévère à l'âge moyen de 2.5 mois. (50) Les corticoïdes étaient administrés per os à la posologie de 2 mg/kg/jour pendant cinq jours, puis 1 mg/kg/jour pour six jours supplémentaires. Quatre vingt deux enfants (63%) ont pu être sevré en oxygène. La différence avec nos résultats est probablement due à la sévérité de notre population : la majeure partie (79%) de nos patients restaient dépendant d'une oxygénothérapie ou d'un support ventilatoire après une ou plusieurs cures de corticoïdes per os. Une fois encore, les performances du PSS étaient questionnables : dans cette étude, le taux de PCO<sub>2</sub> était plus prédictif de la réponse aux corticoïdes que le score PSS.

Parmi nos quatorze enfants, trois ont vu leur pression ventilatoire diminué dans le mois suivant le premier bolus. En revanche, nous n'avons pas observé de nouveau changement dans le mode de ventilation après la réalisation des bolus suivants lorsque ceux ont été répétés. Cela est cohérent avec les données observées par Linafelter sur le PSS.(51) En revanche, dans la cohorte

de Billion, certains enfants répondaient aux bolus après plusieurs tentatives.(53) Ces données contradictoires ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de répéter les bolus, que leur impact ait été positif ou non sur le statut respiratoire des enfants.

Notre cohorte était hétérogène en termes de retard de croissance intra-utérin, antécédents de cure de corticoïdes pour DBP, trachéostomie, sepsis, pneumopathies, hypertertension artérielle pulmonaire ou type de ventilation à l'initiation des bolus de IVMP. Nous avons échoué à identifier des sous-groupes dans lesquelles les patients pourraient être meilleurs répondeurs aux bolus IVMP. Cela pourrait être intéressant d'identifier des marqueurs cliniques ou biologiques prédictifs de la réponse au traitement.

### Tolérance

La tolérance des bolus de corticoïdes IV à haute dose dans cette population particulière de nouveaux nés prématurés est inconnue. En comparaison avec Billion et al (53), nous avons une proportion similaire d'enfants qui ont présenté une hyperglycémie ou une insuffisance surrénalienne induite. Le pourcentage d'hypertension artérielle était plus élevé dans notre population (36% contre 10%). Dans notre cohorte, trois des cinq infants ayant eu une hypertension dans les suites des bolus étaient déjà traités par anti-hypertenseur à l'initiation des corticoïdes IV. Concernant la fréquence des infections, nos résultats étaient comparables à ceux de Linafelter et al (51) pour les pneumopathies, mais les sepsis avec hémocultures positives étaient plus fréquents. Le taux d'hyperglycémie et d'hypertension artérielle était similaire à ceux de l'étude de Linafelter et al.

Imbasciati et al ont comparé chez quatre-vingt-neuf enfants avec une syndrome néphrotique l'administration de bolus de IVMP de 20 mg/kg pendant trois jours à une cure d'un mois de haute dose de corticoïdes per os ; les deux groupes de patients avaient reçu dans les suites des corticoïdes per os à faibles doses. (56) Ils ont trouvé moins d'effets secondaires dans le groupe qui avait reçu les bolus IVMP. Depuis, plusieurs études ont montré la sécurité à court terme des bolus de IVMP dans différentes indications. (57–59) Cependant, peu de données sont rapportés concernant la tolérance de bolus chez les enfants prématurés et les jeunes nourrissons. Desmarquet et al ont décrit trois patients âgés de quatre à dix-sept mois traités par bolus de IVMP pour une maladie pulmonaire interstitielle (60) : seulement une insuffisance surrénalienne transitoire a été rapportée. Le taux plus important d'effets indésirables pourrait être expliqué par la gravité de notre population. Quand les bolus ont commencé, la plupart des

patients étaient dans une situation clinique préoccupante et bénéficiaient d'une prise en charge dans un service de réanimation.

### Trachéotomie

L'une des particularités de notre cohorte est la grande proportion de trachéotomie. Il s'agit d'une thérapeutique proposée de manière plus fréquente dans notre centre chez les enfants prématurés avec une DPB, en comparaison à d'autres centres. Il faut noter qu'un patient avait eu une trachéotomie avant le début des bolus de corticoïdes, après plusieurs échecs d'extubation conséquence d'une sténose sous glottique sévère. La mortalité dans le sous-groupe des enfants avec une trachéotomie était plus élevée que dans d'autres études, bien que peu de données existent concernant cette population bien particulière. (61) A la lecture des dossiers, il a paru évident que les pratiques ont évolué au fil des années : les patients les plus anciens étaient plus sévères, avec des comorbidités plus lourdes. Les bolus sont proposés en traitement de secours, une fois les autres options thérapeutiques épuisées. Cela pourrait expliquer que la mortalité durant l'hospitalisation était plus importante. En revanche, aucun décès n'a eu lieu après la sortie d'hospitalisation, même chez les enfants avec une trachéotomie, contrairement aux données d'autres cohortes. A la fin des deux ans de suivi, seul un enfant était encore ventilé sur sa trachéotomie, ce qui est encourageant sur le devenir respiratoire dans cette population. Les motifs de ré-hospitalisations durant les deux premières années et la durée jusqu'au sevrage du ventilateur de domicile étaient similaires à ceux décrits dans la littérature. (62)

### Limites de l'étude

Notre étude a plusieurs limites. Premièrement, son design rétrospectif et le manque de groupe contrôle. Comme les bolus IVMP sont un traitement de dernière intention pour les patients les plus sévères avec une DPB, nous ne pouvions pas les comparer à un autre groupe de patients. Deuxièmement, nous avons collecté les données d'un petit échantillon de patients, ce qui est responsable d'un manque de puissance statistique. Cela est en lien avec la rareté de la DPB sévère. A l'inverse, la force de notre étude est de mettre en lumière cette population spécifique, peu décrite dans la littérature, et notamment pour les enfants ayant dû recourir à une trachéotomie. Finalement, et à notre connaissance, il s'agit de la première étude incluant un suivi de deux ans d'enfants avec une DPB traité par fortes doses de bolus de corticoïdes IV. Les résultats concernant la paralysie cérébrale, l'audition et la vision sont comparables à ceux de la cohorte EPIPAGE-2 à deux ans d'âge corrigé.(63) Il serait intéressant de poursuivre le

suivi de ces enfants, notamment jusqu'à l'entrée à l'école, puisque les patients avec une DBP sont plus à risque de développer des difficultés scolaires. (15)

### Perspectives

Un groupe de travail est en cours afin de rédiger un protocole national de diagnostic et de soins pour la DBP. Celui-ci définira la place des bolus IVMP dans la prise en charge des patients avec une DBP sévère. Par le fait, il serait intéressant de lancer un observatoire national afin de suivre ces enfants et leur devenir. Par ailleurs, d'autres thérapeutiques ayant fait leur preuve sur les modèles animaux de DBP sont en cours d'étude afin d'améliorer la prise en charge de la DBP, par exemple l'utilisation des cellules souches mésenchymateuses. (64)



Nom, prénom du candidat : REYNAUD, Josseline

## CONCLUSIONS

La dysplasie bronchopulmonaire est la principale cause de morbidité pulmonaire chez les enfants nés prématurés. Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant sa prise en charge de celle-ci une fois installée. Cette prise en charge n'est pas codifiée et il existe des différences de pratiques selon les centres. Dans notre centre, des bolus de Méthylprednisolone IV à fortes doses (300 mg/m<sup>2</sup> pendant trois jours) sont utilisés afin d'augmenter les chances de sevrage ventilatoire chez enfants prématurés souffrant de dysplasie bronchopulmonaire sévère et restant dépendant d'un support ventilatoire en continu une fois arrivés à terme.

Nous avons étudié de manière rétrospective l'impact des bolus de méthylprednisolone sur l'état ventilatoire des enfants atteints de dysplasie bronchopulmonaire sévère, entre janvier 2016 et mars 2021, aux Hospices Civiles de Lyon. Le critère de jugement principal était l'évolution du score Pulmonary Severity Score après ces bolus. Nos objectifs de jugement secondaires étaient un changement du mode ventilatoire, l'évolution des paramètres de ventilation ainsi que les données concernant la tolérance des bolus à court et moyen terme.



Quatorze patients correspondant à nos critères d'inclusion ont été étudiés. Nous avons recueilli diverses données cliniques, anthropométriques, respiratoires et biologiques, de manière rétrospective, à partir des dossiers médicaux. Les enfants étaient nés à un âge gestationnel médian [IQR] de 26 [26-29.5] semaines d'aménorrhées avec un poids de naissance médians [IQR] de 675 [600-920] grammes. La plupart (71%) des enfants avaient reçu des corticoïdes per os (Bétaméthasone) à visée pulmonaire avant les bolus. La médiane d'âge [IQR] à l'initiation des bolus était de 47 [42-52] semaines d'aménorrhées.

Nous n'avons pas démontré de différence statistiquement significative du score PSS à J7 et M1, en comparaison avec le score à l'initiation des bolus : le PSS [95%IC] était de 0.85[0.55-1.15], 0.74 [0.48-1.00] et 1.02 [0.57-1.48] à J0, J7 et M1 respectivement. Cependant, trois enfants (21%) enfants ont pu



bénéficier d'une baisse de la pression ventilatoire, se traduisant par un changement de mode ventilatoire, dans le mois suivant le premier bolus. Il n'a pas été observé de nouveau changement de ventilation lorsque les bolus ont été répétés.

Concernant la tolérance, nous n'avons pas rapporté d'hyperglycémie ni de trouble ionique. Les données concernant la survenue d'hypertensions artérielles ou d'insuffisances surrénaliennes sont similaires à la littérature. En revanche, le nombre d'infections étaient plus importants (quatre enfants avec une pneumopathie et quatre enfants avec un sepsis). Nous n'avons pas démontré d'impact des bolus sur la croissance des enfants en Z-score. Les données de suivi à 2 ans sont encourageantes, notamment concernant le développement psychomoteur de ces enfants, même si un suivi au long cours est nécessaire afin de confirmer cela.

Il s'agit d'un petit échantillon d'une population rarement décrite dans la littérature. De ce fait, de futures études incluant plus d'enfants, avec notamment le suivi longitudinal d'une cohorte multicentrique, sont nécessaires pour conforter ces résultats et aider les praticiens à sélectionner les patients qui pourraient le mieux profiter de cette prise en charge.

**Le Président de la thèse,**  
*Nom et Prénom du Président*  
*Cachet et Signature*

*REIX Philippe*  
*[Signature]*

GROUPEMENT HOSPITALIER EST  
Hôpital Femme Mère Enfant  
Professeur REIX Philippe  
Pédiatrie-Pneumologie-Allergologie  
Centre de Ressources et de Compétence Mucoviscidose  
Centre de Compétence Maladies Pulmonaires Rares  
59 Bd Pinel - 69677 Bron Cedex  
N° FINESS 690007 539

**Vu :**  
**Pour le Président de l'Université,**  
**Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est**



**Professeur Gilles RODE**  
Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 21 FÉVRIER 2023



## REFERENCES

1. Ancel PY, 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.
2. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. *JAMA.* 8 sept 2015;314(10):1039-51.
3. Kusuda S, Fujimura M, Uchiyama A, Totsu S, Matsunami K, Neonatal Research Network, Japan. Trends in morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants from 2003 to 2008 in Japan. *Pediatr Res.* nov 2012;72(5):531-8.
4. Northway WH, Rosan RC, Porter DY. Pulmonary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 16 févr 1967;276(7):357-68.
5. Carlo WA, McDonald SA, Fanaroff AA, Vohr BR, Stoll BJ, Ehrenkranz RA, et al. Association of antenatal corticosteroids with mortality and neurodevelopmental outcomes among infants born at 22 to 25 weeks' gestation. *JAMA.* 7 déc 2011;306(21):2348-58.
6. Roberts D, Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 19 juill 2006;(3):CD004454.
7. Polin RA, Carlo WA, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Surfactant replacement therapy for preterm and term neonates with respiratory distress. *Pediatrics.* janv 2014;133(1):156-63.
8. Voynow JA. « New » bronchopulmonary dysplasia and chronic lung disease. *Paediatr Respir Rev.* sept 2017;24:17-8.
9. Bancalari E, Jain D. Bronchopulmonary Dysplasia: 50 Years after the Original Description. *Neonatology.* 2019;115(4):384-91.
10. Allen J, Panitch H. Bronchopulmonary dysplasia-A historical perspective. *Pediatr Pulmonol.* nov 2021;56(11):3478-89.
11. Coalson JJ, Winter V, deLemos RA. Decreased alveolarization in baboon survivors with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* août 1995;152(2):640-6.
12. Burri PH. Fetal and postnatal development of the lung. *Annu Rev Physiol.* 1984;46:617-28.
13. Baraldi E, Filippone M. Chronic lung disease after premature birth. *N Engl J Med.* 8 nov 2007;357(19):1946-55.
14. Hansmann G, Sallmon H, Roehr CC, Kourembanas S, Austin ED, Koestenberger M, et al. Pulmonary hypertension in bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res.* févr 2021;89(3):446-55.

15. Drummond D, Hadchouel A, Torchin H, Rozé JC, Arnaud C, Bellino A, et al. Educational and health outcomes associated with bronchopulmonary dysplasia in 15-year-olds born preterm. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222286.
16. Greenough A. Bronchopulmonary dysplasia--long term follow up. *Paediatr Respir Rev*. 2006;7 Suppl 1:S189-191.
17. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med*. juin 2001;163(7):1723-9.
18. 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.
19. Shaw GM, O'Brodivich HM. Progress in understanding the genetics of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. avr 2013;37(2):85-93.
20. Lowe J, Watkins WJ, Edwards MO, Spiller OB, Jacqz-Aigrain E, Kotecha SJ, et al. Association between pulmonary ureaplasma colonization and bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: updated systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*. juill 2014;33(7):697-702.
21. Hillman NH, Kallapur SG, Pillow JJ, Moss TJM, Polglase GR, Nitsos I, et al. Airway injury from initiating ventilation in preterm sheep. *Pediatr Res*. janv 2010;67(1):60-5.
22. Yang K, He S, Dong W. Gut microbiota and bronchopulmonary dysplasia. *Pediatric Pulmonology*. 2021;56(8):2460-70.
23. Bauer SE, Vanderpool CPB, Ren C, Cristea AI. Nutrition and growth in infants with established bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Pulmonol*. nov 2021;56(11):3557-62.
24. Berkelhamer SK, Mestan KK, Steinhorn R. An update on the diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia (BPD)-associated pulmonary hypertension. *Semin Perinatol*. nov 2018;42(7):432-43.
25. Gilfillan M, Bhandari A, Bhandari V. Diagnosis and management of bronchopulmonary dysplasia. *BMJ*. 20 oct 2021;375:n1974.
26. Jobe AJ. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res*. déc 1999;46(6):641-3.
27. Yoon BH, Romero R, Jun JK, Park KH, Park JD, Ghezzi F, et al. Amniotic fluid cytokines (interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-8) and the risk for the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol*. oct 1997;177(4):825-30.
28. Köksal N, Kayik B, Çetinkaya M, Özkan H, Budak F, Kiliç Ş, et al. Value of serum and bronchoalveolar fluid lavage pro- and anti-inflammatory cytokine levels for predicting bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Eur Cytokine Netw*. juin 2012;23(2):29-35.



29. Papagianis PC, Pillow JJ, Moss TJ. Bronchopulmonary dysplasia: Pathophysiology and potential anti-inflammatory therapies. *Paediatr Respir Rev.* avr 2019;30:34-41.
30. Doyle LW, Cheong JLY. Postnatal corticosteroids to prevent or treat bronchopulmonary dysplasia – Who might benefit? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 1 oct 2017;22(5):290-5.
31. Halliday HL. Update on Postnatal Steroids. *Neonatology.* 2017;111(4):415-22.
32. Filippone M, Nardo D, Bonadies L, Salvadori S, Baraldi E. Update on Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* juill 2019;36(S 02):S58-62.
33. Ramaswamy VV, Bandyopadhyay T, Nanda D, Bandiya P, Ahmed J, Garg A, et al. Assessment of Postnatal Corticosteroids for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Preterm Neonates: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 1 juin 2021;175(6):e206826.
34. 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.* 30 avr 2016;387(10030):1827-36.
35. Jarreau PH, 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.* oct 2010;17(10):1480-7.
36. Doyle LW, Cheong JL, Hay S, Manley BJ, Halliday HL. Late ( $\geq 7$  days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 nov 2021;11:CD001145.
37. Shinwell ES, Karplus M, Reich D, Weintraub Z, Blazer S, Bader D, et al. Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* nov 2000;83(3):F177-181.
38. Zayat N, Truffert P, Drumez E, Duhamel A, Labreuche J, Zemlin M, et al. Systemic Steroids in Preventing Bronchopulmonary Dysplasia (BPD): Neurodevelopmental Outcome According to the Risk of BPD in the EPICE Cohort. *Int J Environ Res Public Health.* 5 mai 2022;19(9):5600.
39. Bhandari V. Postnatal inflammation in the pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* mars 2014;100(3):189-201.
40. Romagnoli C, Zecca E, Vento G, De Carolis MP, Papacci P, Tortorolo G. Early postnatal dexamethasone for the prevention of chronic lung disease in high-risk preterm infants. *Intensive Care Med.* juill 1999;25(7):717-21.
41. Doyle LW, Cheong JL, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early ( $< 8$  days) systemic postnatal corticosteroids for prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 24 oct 2017;10(10):CD001146.

42. Puia-Dumitrescu M, Wood TR, Comstock BA, Law JB, German K, Perez KM, et al. Dexamethasone, Prednisolone, and Methylprednisolone Use and 2-Year Neurodevelopmental Outcomes in Extremely Preterm Infants. *JAMA Netw Open*. 1 mars 2022;5(3):e221947.
43. Baud O, Trousson C, Biran V, Leroy E, Mohamed D, Alberti C, et al. Two-year neurodevelopmental outcomes of extremely preterm infants treated with early hydrocortisone: treatment effect according to gestational age at birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. janv 2019;104(1):F30-5.
44. DeCastro M, El-Khoury N, Parton L, Ballabh P, LaGamma EF. Postnatal betamethasone vs dexamethasone in premature infants with bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *J Perinatol*. avr 2009;29(4):297-304.
45. Cambonie G, Mesnage R, Milési C, Pidoux O, Veyrac C, Picaud JC. Betamethasone impairs cerebral blood flow velocities in very premature infants with severe chronic lung disease. *J Pediatr*. févr 2008;152(2):270-5.
46. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med*. 15 oct 2015;373(16):1497-506.
47. Kovar J, Willet KE, Hislop A, Sly PD. Impact of postnatal glucocorticoids on early lung development. *J Appl Physiol* (1985). mars 2005;98(3):881-8.
48. Nuytten A, Behal H, Duhamel A, Jarreau PH, 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*. 2017;12(1):e0170234.
49. Committee on Fetus and Newborn. Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatrics*. févr 2002;109(2):330-8.
50. A B, Cm S, C K, M P, N H. Effect of a short course of prednisolone in infants with oxygen-dependent bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* [Internet]. févr 2008 [cité 11 nov 2022];121(2). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18245407/>
51. Linafelter A, Cuna A, Liu C, Quigley A, Truog WE, Sampath V, et al. Extended course of prednisolone in infants with severe bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev*. sept 2019;136:1-6.
52. Liviskie C, Vesoulis Z, Zeller B, Rao R, McPherson C. Respiratory effects of prolonged prednisolone use in infants with evolving and established Bronchopulmonary dysplasia. *Early Hum Dev*. mai 2021;156:105344.
53. Billion E, Hadchouel A, Garcelon N, Delacourt C, Drummond D. Intravenous pulses of methylprednisolone for infants with severe bronchopulmonary dysplasia and respiratory support after 3 months of age. *Pediatr Pulmonol*. janv 2021;56(1):74-82.
54. Doyle LW. Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology*. 2021;118(2):244-51.

55. Ertuğrul S, Darakci SM, Kaplan İ, Yolbaş İ, Deger İ, Tanrıverdi Yılmaz S, et al. The contribution of postnatal steroid administration to early brain damage in preterm babies with bronchopulmonary dysplasia. *Turk J Med Sci.* 30 août 2021;51(4):1917-23.
56. Imbasciati E, Gusmano R, Edefonti A, Zucchelli P, Pozzi C, Grassi C, et al. Controlled trial of methylprednisolone pulses and low dose oral prednisone for the minimal change nephrotic syndrome. *Br Med J (Clin Res Ed).* 9 nov 1985;291(6505):1305-8.
57. Friedland R, Tal R, Lapidoth M, Zvulunov A, Ben Amitai D. Pulse corticosteroid therapy for alopecia areata in children: a retrospective study. *Dermatology.* 2013;227(1):37-44.
58. Pera MC, Randazzo G, Masnada S, Dontin SD, De Giorgis V, Balottin U, et al. Intravenous methylprednisolone pulse therapy for children with epileptic encephalopathy. *Funct Neurol.* 14 oct 2015;30(3):173-9.
59. Teraguchi M, Ogino H, Yoshimura K, Taniuchi S, Kino M, Okazaki H, et al. Steroid pulse therapy for children with intravenous immunoglobulin therapy-resistant Kawasaki disease: a prospective study. *Pediatr Cardiol.* avr 2013;34(4):959-63.
60. Desmarquest P, Tamalet A, Fauroux B, Boule M, Boccon-Gibod L, Tournier G, et al. Chronic interstitial lung disease in children: response to high-dose intravenous methylprednisolone pulses. *Pediatr Pulmonol.* nov 1998;26(5):332-8.
61. Akangire G, Manimtim W. Tracheostomy in infants with severe bronchopulmonary dysplasia: A review. *Front Pediatr.* 12 janv 2023;10:1066367.
62. Akangire G, Manimtim W, Nyp M, Townley N, Dai H, Norberg M, et al. Factors leading to rehospitalization for tracheostomized and ventilator-dependent infants through 2 years of age. *J Perinatol.* juill 2017;37(7):857-63.
63. 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.
64. Augustine S, Avey MT, Harrison B, Locke T, Ghannad M, Moher D, et al. Mesenchymal Stromal Cell Therapy in Bronchopulmonary Dysplasia: Systematic Review and Meta-Analysis of Preclinical Studies. *Stem Cells Transl Med.* déc 2017;6(12):2079-93.

**Josseline REYNAUD**

## **EVALUATION DE L'INTERET DES BOLUS DE METHYLPREDNISOLONE SUR L'ETAT VENTILATOIRE DES PATIENTS PRESENTANT UNE DYSPLASIE BRONCHO-PULMONAIRE**

*Evaluation of the interest of IV Methylprednisolone pulses on ventilatory status in patients with bronchopulmonary dysplasia*

### **RESUME**

**Contexte et objectifs.** Peu de données sont disponibles sur sa prise charge de la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) une fois établie. L'objectif de l'étude était d'évaluer l'impact des bolus de Méthylprednisolone IV (IVMP) sur l'état ventilatoire des enfants prématurés atteints de DBP sévères, une fois arrivés à terme. **Méthodes.** Cette étude rétrospective incluait des enfants nés prématurés ayant reçu des bolus IVMP entre janvier 2016 et mars 2021, dans un centre hospitalier tertiaire. Le critère de jugement principale était l'évolution du Pulmonary Severity Score (PSS). **Résultats et discussion.** Les données de 14 enfants avec une BDP sévère ont été analysés. Leur âge médian [IQR] de naissance était 26 [26-29.5] semaines d'aménorrhées. Après l'administration des IVMP, le PSS n'a pas été statistiquement amélioré à J7 ou M1, comparé à J0. Le PSS était de 0.85[0.55-1.15] à J0, 0.74 [0.48-1.00] à J7 et 1.02 [0.57-1.48] à M1. Trois enfants (21%) ont vu une baisse de leur support ventilatoire dans le mois suivant le premier bolus. Nous n'avons pas montré d'impact sur la croissance des bolus IVMP. Parmi les 24 bolus de IVMP, 5 enfants ont présenté une complication infectieuse : 5 sepsis et 4 pneumopathies. **Conclusion.** Dans notre étude rétrospective, les bolus IVMP n'ont pas amélioré le PSS. La tolérance à court-terme était bonne, sans effet négatif sur la croissance. Un suivi au long cours est nécessaire pour étudier la sécurité sur le plan neurodéveloppemental..

### **ABSTRACT:**

**Objectives:** Few data are available on the management of severe bronchopulmonary dysplasia (BPD). The objectives of this study were to assess efficiency and tolerability of IV Methylprednisolone (IVMP) pulses on the ventilatory status in preterm infants with severe BPD, relieved full-term. **Study and design:** This observational retrospective study included preterm infants treated by IVMP pulses between January 2016 and March 2021, in a tertiary hospital care centre. The primary endpoint was the evolution of Pulmonary Severity Score. (PSS) **Results:** Data from 14 children with severe DBP were reviewed. Their median [IQR] gestational age at birth was (26[26-29.5] weeks). After IVMP administration, PSS did not improve significantly between D7 or M1 and baseline. It was evaluated to 0.85[0.55-1.15] at baseline, 0.74 [0.48-1.00] at D7 and 1.02 [0.57-1.48] at M1 Three children (21%) had a decrease of ventilatory support need in the following month of IVMP. They were no short-term impact on growth. Over 24 IVMP, 5 infants presented an infectious complication: 5 septicaemias and 4 pneumonias. **Conclusion:** in our retrospective study, IVMP did not improve PSS. Short term tolerance was good, with no side effects on growth. Long-time follow up is needed to study the safety in neurodevelopmental outcomes.

**MOTS CLES** dysplasie bronchopulmonaire, enfant, bolus de méthylprednisolone, corticoïdes, support ventilatoire

**KEYWORDS** bronchopulmonary dysplasia, child, methylprednisolone pulses, steroids, ventilatory support

### **JURY**

Président : Monsieur le Professeur Philippe REIX  
Membres : Monsieur le Professeur Jean-Charles PICAUD  
Madame le Professeur Marine BUTIN  
Monsieur le Docteur Florent BAUDIN  
Madame le Docteur Lélia DREYFUS

**DATE DE SOUTENANCE** 27 mars 2023

**ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR** 136 avenue général Frère 69008 LYON

**EMAIL** josseline.reynaud@gmail.com