



**HAL**  
open science

# Effets de l'administration combinée de budésonide et surfactant sur la morbidité respiratoire à court terme du nouveau-né extrême prématuré

Élise Gras

## ► To cite this version:

Élise Gras. Effets de l'administration combinée de budésonide et surfactant sur la morbidité respiratoire à court terme du nouveau-né extrême prématuré. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03428915

**HAL Id: dumas-03428915**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03428915v1>**

Submitted on 15 Nov 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Effets de l'administration combinée de budésonide et surfactant sur la morbidité respiratoire à court terme du nouveau-né extrême prématuré**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 21 Octobre 2021**

**Par Madame Élise GRAS**

**Née le 16 juillet 1992 à Toulon (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur OVAERT Caroline**

**Président**

**Madame le Professeur COURBIERE Blandine**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) BUFFAT Christophe**

**Assesseur**

**Madame le Docteur FANCIULLINO Raphaëlle**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BOUBRED Farid**

**Assesseur**





Faculté des sciences  
médicales et paramédicales

Aix-Marseille Université

**Effets de l'administration combinée de budésonide et surfactant sur la morbidité respiratoire à court terme du nouveau-né extrême prématuré**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 21 Octobre 2021**

**Par Madame Élise GRAS**

**Née le 16 juillet 1992 à Toulon (83)**

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PÉDIATRIE

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Madame le Professeur OVAERT Caroline**

**Président**

**Madame le Professeur COURBIERE Blandine**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur (MCU-PH) BUFFAT Christophe**

**Assesseur**

**Madame le Docteur FANCIULLINO Raphaëlle**

**Assesseur**

**Monsieur le Docteur BOUBRED Farid**

**Assesseur**



## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Assesseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

**Directeur** : **Pr. Jean-Michel VITON**

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

### ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène



## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTE Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)

<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre



AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
 THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)  
FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*  
 DARIEL Anne (MCU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre  
 BRETTELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2020)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401****PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHIERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre***THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

PETIT Philippe (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)



## **REMERCIEMENTS**

**Aux membres du jury,**

A mon Président de Jury,

**Madame le Professeur Caroline OVAERT,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury, et je vous en remercie.

Merci pour votre enseignement et votre disponibilité durant mes 6 mois de stage en cardiopédiatrie.

Soyez assurée de mon respect et mon estime les plus sincères.

**Madame le Professeur Blandine COURBIERE,**

Merci de me faire l'honneur de siéger dans mon jury de thèse.

Je suis reconnaissante de bénéficier de votre regard sur ce travail et vous prie d'accepter ma sincère gratitude.

**Madame le Docteur Raphaëlle FANCIULLINO,**

Merci d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail. Veuillez recevoir mes sincères remerciements.

**Monsieur le Docteur Christophe BUFFAT,**

Merci de me faire le plaisir d'être dans ce jury de thèse.

Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance.

Sois assuré de toute ma reconnaissance.

A mon Directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur Farid BOUBRED,**

Merci pour ta patience, ta disponibilité et ta gentillesse tout au long de ce travail si cher à mes yeux. Merci pour les nombreuses corrections, le soutien et la confiance sereine.

Merci pour ton enseignement tout au long de ces dernières années.

Ce fut un plaisir de travailler avec toi... Et ce n'est que le début !

Reçois ici l'expression de mon respect et de ma reconnaissance.

**A ma famille, mon noyau dur**

Papa et Maman. Je ne serais pas là sans vous, ça ne fait aucun doute. Merci pour votre soutien sans faille durant ces 29 années, et plus particulièrement ces 11 années de médecine. Merci pour votre présence, vos mots, vos encouragements, votre amour indéniable et sans fin.

A travers ses choix de vie, on cherche toujours la fierté des siens...

Cette réussite est aussi la vôtre.

**Maman, ma Mamounette.** De la P1 à la thèse, il y en aura eu des montagnes russes émotionnelles, et tu as toujours été là à mes côtés, confiante et rassurante. Merci pour ta présence, tes appels, tes messages de réconfort, d'encouragement... Merci pour les petits plats, les Tupperwares qui ont traversé les années, les gardes, les hôpitaux et même les régions. Merci d'avoir toujours compris ce monde si étranger. Merci de ne jamais m'avoir reproché mes absences, mes oublis, mes silences. Merci d'y avoir cru, sereinement. Merci pour ton amour, sous toutes ses formes.

Tu es un roc, une mère formidable, je sais la chance que j'ai.

**Papa, mon Baba.** Ca y est tu peux enfin m'appeler Docteur Lili pour de vrai, tu te rends compte ? Merci pour les valeurs du travail que tu m'as inculquées. Merci de me faire croire, encore aujourd'hui, que si je veux la lune tu trouveras un moyen de me la décrocher. Merci d'être ce père qu'on ne veut pas décevoir et celui qui se teint les cheveux en rose pour un classement aux ECN. Merci pour les aller-retours les soirs de déprime en P1, les goûters en lendemain de garde à l'Hôpital Nord, les balades au bord de l'eau les soirs de tempête.

Tu es le meilleur Papa que l'on puisse avoir. Mon phare dans la nuit.

Je sais à quel point ça a été difficile, je suis fière de toi. Après la pluie vient le beau temps.

**Céline, ma Chouchou.** Merci pour ton amour et ton soutien. Merci pour la fierté que je lis dans tes yeux. Merci d'y avoir cru et de m'avoir soutenue. Merci de ton écoute sans jugement, de ta compréhension. Merci pour les rires, pour les discussions qui font mouiller les yeux, les karaokés en voiture, les chorégraphies endiablées et les soirées TopChef. Merci de m'avoir fait comprendre, petite, que finalement un week-end à regarder La Petite Sirène, manger McDo, et écouter l'album de FactorX en boucle, c'était ça les bonheurs simples de la vie.

Même Docteur, je resterai ton Crapouillou. Akomo.

**Elodie, ma Lolo.** Finalement je t'aurais rejoint dans le monde fou de la néonatalogie, mais on se croise, comme souvent ça a été le cas. Il n'y a pas de mot à la hauteur, et surtout pas de mot que tu ne saches déjà. Merci d'y avoir toujours cru, toujours. Je me rappelle encore d'un certain texto avant que tu ne prennes un avion me disant que oui, c'était une évidence, j'y arriverai et je serai médecin. On y est... Merci pour la certitude que je n'avais pas mais que tu m'as donnée. Merci d'avoir compris ce que peu comprennent, d'entendre mes silences et mes non-dits. D'être là, toujours, au-dessus de mon épaule, dans la réussite et dans l'adversité. You're my person.

**Mahé, Ismaël, Téo, Indie Rose.** Mes minis. Parce que l'amour est un moteur inépuisable, vous avez été le mien. J'en ai loupé des anniversaires, des fêtes, des kermesses, et ça n'est pas toujours compréhensible quand on est haut comme trois pommes.

Mais je ne suis jamais loin, même si la mer, ou les montagnes, nous séparent, et je vous aime.

**A Papy Rodolphe, Mamie Touzard, Papy Guy, Mamie Lucette, et Mamie Jeannette** qui sont là à travers vous, Papa et Maman, et qui sont, je l'espère, fiers de ce que vous m'avez inculqué, et du chemin parcouru.

Aux amis qui font partie de la famille,

**Parrain, Marraine, les Mercurio.** Pour votre amour et votre présence. Pour les repas de famille à rallonge, les débats, les rires et la chaleur du Sud. Mention spéciale pour les orechiettes et les tiramisus inimitables de Marraine.

**A Jean-Pierre et Karine**

**A Dominique**

**A mes ami(e)s, sortez les mouchoirs,**

**Aliénor, ma Nonor,**

Merci pour ton amitié, si précieuse, si entière, sans égal.

Merci d'avoir mis du bordel, des tâches et de la vaisselle sale dans mon quotidien.

Merci de m'avoir si bien comprise, et si facilement acceptée telle que je suis, de m'avoir accordé ton amitié et ta confiance.

Merci pour ces fous rires en stage d'externat, ces innombrables heures de boulot, les sous-colles, les concours blancs, les révisions à 04h du mat, les croques-monsieur-télé-réalité, les chorégraphies sur le balcon, les fiches, les karaokés, les MacDo du samedi soir...

Mais aussi pour les débuts d'internat, les soirs où on rentre euphorique, et ceux où on rentre en pleurs. Les veilles de premières gardes, les veilles de départ en interCHU, les veilles de thèse...

Tous ces moments de stress, de doute, où tu m'as supportée et épaulée.

Sans toi à mes côtés ces dernières années, la vie aurait eu une saveur bien différente.

On a souffert pendant cet externat et cet internat, mais tu es sans aucun doute la plus belle rencontre que la médecine m'ait offerte.

Le trio. Ce n'est pas par hasard que nos chemins se sont croisés dans le hall de l'Hôpital Nord ce 2 novembre 2016.

**Camille, ma Ravelita**, je n'aurai pas cru pouvoir tant aimer une personne du grand Nord. Tu es l'incarnation de la gentillesse, et même si on se moque souvent de ta naïveté c'est pour ça qu'on t'aime. Merci pour ton amitié, ta présence dans les moments houleux, merci pour ton oreille (mais aussi ta grande bouche). Merci pour les fous rires, les siestes sur notre si beau canapé, les sessions de Peggy l'esthéticienne. Tu es mon binôme préféré de *Cauchemar en cuisine*. Tu es une amie en or.

**Marion**, notre **Nimoul** internationale. Il y a beaucoup de choses que j'aimerais écrire ici mais que la morale m'interdit. Merci pour les discussions plus ou moins philosophiques dans des petits hôtels nancéens, les fous rires, les randonnées italiennes foireuses. Merci pour ta bienveillance, ton sourire et ton amour. Merci de croquer la vie à pleines dents et de nous le faire partager. Merci d'avoir su voir au-delà de la carapace. Tu es une amie très chère. (Et bien sûr, merci pour tous les enfants que tu as vu aux urgences ped' à ma place pendant que je faisais semblant d'être occupée, tu connais).

Les cancre, merci d'avoir égayé ces 5 dernières années. L'internat c'est bien plus rigolo quand c'est ponctué d'apéros, de sorties bateaux, de restos et de virées en van entre copines. On a morflé, mais qu'est-ce qu'on a ri, c'est la seule chose que je retiens quand je pense à notre équipe !

**Johanna, Jojo l'amoroso**, mon coach administratif. Ma copine « papillons ». Ces 6 mois de cardiopédiatrie n'auraient pas été les mêmes sans toi, on a fait un beau binôme. Merci pour ton soutien durant cette période si compliquée. Merci pour tes bons petits plats, pour les karaokés sur Céline et ton amitié. Pirelli, merci pour toute l'Italie que tu ramènes dans notre sacrée bande. Tu es notre Mama à toutes. & Tu seras une super néonatalogue, on en est toutes certaines !

**Ninon, ma Ninish**, le rayon de soleil qu'il manquait à Marseille. Merci pour cette positivité, cette chaleur et cette simplicité que tu nous apportes. Merci pour les dossiers photos douche, le vernis blanc, les bracelets de cheville coquillage... La vie est belle avec une Dijonnaise dans la bande ! Merci d'avoir fait l'effort de m'appeler 2 fois en 6 mois à Lyon...

A jamais notre capitaine FreeBoobs !

**Jeanne, ma Jeannette**. Lyon-Marseille-Lyon... Alors ça y est, on va enfin devenir co-chefs ? Ce semestre d'internat à tes côtés aura pour toujours une saveur particulière. Merci pour ces rires, ces cafés confession et les pains au chocolat en lendemain de garde. Merci d'être mon Tac. J'ai hâte de vivre cette nouvelle aventure avec toi !

Et puis, on peut se dire les choses honnêtement maintenant, je sais que c'est pour moi que tu es restée à Marseille, cesse de prétexter d'autres raisons.

**Bernadette**, notre **Bernie** nationale. De la petite maternelle à nos thèses... Le chemin a été long, mais semé de verres de rosé, de jeux de société, et de rires. Merci pour ces sous colles mythiques, et ces soirées avec notre cher Cyril Lignac.

Les cardiologues, parce qu'avant même de passer en cardiopédiatrie, j'avais l'impression de moi aussi savoir faire des petits axes et des 4 cav', à force de vous entendre parler d'ETT sur mon canapé.

**Mary**, Pr Téléphone rose. La plus brillante d'entre nous, avec ou sans escarpins à paillettes. Merci pour ton amitié (même si je ne suis que pédiatre). Merci pour ces apéros à rallonge, ces débats plus ou moins houleux et ces rires. A ta générosité, ton entièreté, et ce si grand cœur sous cette belle carapace blonde. Tu vas nous manquer quand tu partiras au pays des caribous.

**Hilla**, inimitable Pettel. A tous ces apéros et surtout, ces histoires de rétention d'eau !

**Théo**, pour ces compétitions de blind-test, c'est cool d'avoir trouvé quelqu'un qui a (presque) mon niveau !

**Colleu, Vince, Léo**. Parce que vous avez été nos premiers co-internes avec Nimoul et Raveul, et qu'en secret on se disait « Ils sont trop forts, vous croyez qu'on sera comme ça quand on finira l'internat nous aussi ? ». Merci pour ce fameux premier choix, rythmé par les rires et les bronchiolites !

**Anaïs, Ananas**. On compte plus les années... Ma plus vieille et fidèle amitié. Merci de toujours avoir été là, d'y avoir cru et de m'avoir soutenue. Je suis si fière du chemin que tu as parcouru, tu donnes une belle leçon à tellement de personnes. Merci de faire partie de ma vie. Depuis tant d'années et pour encore tant d'autres...

**Geoffrey, mon Geogeo**. Le plus vrai de mes faux cousins.

Merci pour ton amitié à travers les années et les kilomètres. A tous nos souvenirs d'enfance et d'adolescence. Tous nos fous rires, nos après-midi chicha, nos premières gueules de bois. Ces années n'auraient pas été si belles sans toi à mes côtés. Je suis fière de l'homme que tu es devenu.

**Sandra**. 29 ans que je te compte dans mes amies. On en a traversé des tumultes et des kilomètres, mais l'amitié est toujours là. A pouvoir compter l'une sur l'autre. Merci pour ton amour.

**Marie, ma petite Maï**. Mon binôme d'adolescence. Des cours de récré aux premières boîtes de nuit, on en aura créé des souvenirs. Merci pour ton amitié, à travers les années et malgré la distance. A nos soirées rosé - Kinder, nos debrief de l'Amour est dans le pré, et nos conversations téléphoniques à refaire le monde. Les années passent, mais le constat est toujours le même, rien ne change.

**Delphine D**. Pour les pauses thé à rallonge au labo, les discussions interminables entre deux PCR et les corrections de lettre de motivation. Bienvenue dans notre monde ! Hâte de t'avoir comme interne, laisse tomber la cardio !

**Anne-Isabelle.** Merci pour le soutien malgré la distance. Pour la confiance, les confidences, les rires, et, je l'espère, la fierté ! Il s'en est passé du chemin hein ?

**Anaïs Caujolle !** Tu seras toujours ma première CCA, à Nord, puis à Toulon. Finalement quelle chance tu as eu, 12 mois avec moi comme interne, la belle vie ! Merci pour ton amour de la pédiatrie, pour ton calme, ton écoute, ta sérénité et nos rires.

**Perrin, Clem Bev, Marine J, Steph C...** Pour le partage, les verres après les journées difficiles, les pauses clopes. Et tous nos rires qui rendent le quotidien à l'hôpital si précieux !

**L'équipe de la CO.** Parce que ça a été une évidence dès mes premiers pas dans votre monde, malgré les nombreux doutes qui ont accompagné ce long chemin. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, pour les rires autour des repas, mais aussi pour le bureau des pleurs parfois. Merci de m'avoir montré le chemin, de m'avoir accompagnée et poussée.  
Jeanne, Laura, Ludi... Faites-moi de la place dans ce bureau !!

**Isa L,** pour ta force tranquille de réanimateur

**Laurence,** pour tout ce que tu m'as appris en alliant le rire à la rigueur

**Camille,** pour ta douceur et ta gentillesse

**Clotilde,** pour ta vision si positive du monde qui nous entoure

**Patricia,** pour ton savoir et ta bienveillance

**Valérie,** pour ton sens clinique et ta rigueur

**Isa G.** Tout d'abord, merci pour tous ces sushis de garde (j'avais promis, en 2<sup>ème</sup> semestre d'écrire ça dans mes remerciements, je n'ai qu'une parole).

Merci pour la porte de ce bureau toujours ouverte... Merci d'avoir cru en moi dès le début. Merci pour ton écoute et tes conseils bienveillants, bien au-delà de la médecine. Merci pour ton aide, tes relectures et ton précieux soutien. Pour ton second degré, ton grand cœur et ta susceptibilité légendaire.

Merci pour le rôle de mère juive que tu as su si bien jouer parfois. Normal quoi, je sais.

**Laura, Dr B**, parce que t'es le 100, tu connais. Je me rappelle ce jour où t'as débarqué à la CO, je me suis dit « j'espère qu'on pourra rigoler ». Ahhh, quelqu'un m'a entendu, on a ri bien au-delà de mes espérances. Merci pour ton écoute, tes conseils, et tes (rares) avis de néonatalogue aguerri. Mais surtout, merci pour ces confidences, ces rires, ce partage de bons moments et de potins autour d'un verre, d'un café ou d'une clope, dans un resto ou au sous-sol de la CO. Ta bonne humeur est communicative, et elle fait du bien à ma vie.

Tu es ma grand-mère feuillage préférée, la vérité.

**Ludi**, pour soutien et ton franc parler. Pour ta confiance. Mais surtout, pour le montage des meubles IKEA en garde.

Anais et Lucie, parce que, pour moi, vous ferez toujours partie de cette famille et que vous resterez les « CCA de la CO ».

**Samo**, merci pour ces gardes de l'enfer, pour ce binôme en bois. On en a vraiment chié (désolée Maman y'a pas de synonyme assez puissant), on n'a pas beaucoup dormi, mais qu'est-ce qu'on a ri ! J'ai beaucoup appris à tes côtés, j'ai grandi, et je t'en remercie. (Et je ne peux m'empêcher de rire en pensant à ta tête quand je tape à la porte de la chambre de garde pour te dire qu'ils césarisent une 26SA à 04h, c'est ancré dans ma mémoire, à vie...).

Ca n'a pas toujours été facile ces nuits blanches Samo, mais je n'en retiens que nos fous rires, et tes spasmes du sanglot.

**Lucie**, mes remerciements seront moins longs, parce que finalement, aussi chat noir sois-tu, notre binôme était quand même moins infernal.

Merci pour ton calme, pour nos rires, pour les potins, les burgers et ton écoute bienveillante.

A toute l'équipe de l'**HFME**, « bicheeeeeette »,

Merci pour votre accueil et votre bienveillance. Merci de m'avoir tant appris et donné confiance en moi.

Une spéciale dédicace aux assistantes ! Merci de m'avoir accueillie dans votre bureau pour écrire ce petit chef d'œuvre, au milieu des odeurs de pieds et de tofu grillé.

Merci **Reboux** pour tes magnifiques grimaces, tes chaussettes hot-dog et ton marbré inimitable.

Merci pour ces gardes diaboliques, pour ta confiance et nos fous rires. BimBamBoum bocadillo de atun, c'est bon je l'ai !



Merci **GenereLu** pour les concours d'omelettes, les Perrier-rondelle et tes atroces imitations. Pour les écho systématiques A LA REA. Et pour ces compet' de cathlons, à jamais gravées dans mon cœur !

**Amel**, pour ta générosité et ton sale caractère.

**Coco-couleur**, pour ta gentillesse et ton franc parler.

Merci pour votre soutien, les rires et les verres sur les quais après les journées difficiles. Je vous attend à Marseille pour l'inter-CHU !

Merci aux IDE/PDE/AP pour votre gentillesse, et nos rires au milieu de ces gardes infernales, je sais que mes « peuchère » vont vous manquer !

A tous les services qui m'ont accueillie, ont guidé mes premiers pas, essuyé mes premières erreurs et entouré mes premières réussites.

A tous les seniors, tous ceux qui m'ont tant enseigné, qui ont partagé leur passion, leur savoir, leur expérience, et m'ont fait grandir.

A tous mes co-internes, mes copains de rire et de galère. Dans les bons et les moins bons moments, c'est ensemble qu'on traverse cet internat houleux.

Les infirmières, les puéricultrices...

Je ne vous citerai pas toutes, mais je suis reconnaissante d'avoir tant grandi à vos côtés...

Des urgences, à la salle de naissance, en passant par la réa. Celles qui m'ont appris à me servir d'un Néopuff, à poser une VVP ou à faire des points sans tomber dans les pommes...

A toutes celles et ceux qui m'ont appris, beaucoup appris, merci !

A tous ces petits patients et leurs familles. C'est grâce à vous qu'on apprend à être médecin. Toutes les histoires sont uniques, touchantes et souvent déstabilisantes.

Et nous ne serons toujours que des humains, avec nos forces et nos faiblesses.

J'ai toujours essayé de donner le meilleur de moi-même pour soigner, écouter, rassurer, échanger, parfois seulement tenir une main et être là. J'ai échoué, je me suis trompée, je n'ai pas eu les bons mots parfois, et cela arrivera à nouveau. Mais on fait toujours du mieux que l'on peut.

C'est le plus beau métier du monde, sans doute aucun.

**Hakuna Matata, it means no worries for the rest of your days.**

# TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS</b> .....	2
<b>RÉSUMÉ</b> .....	3
<b>ABSTRACT</b> .....	4
<b>I. INTRODUCTION</b> .....	5
I.1. Le syndrome de détresse respiratoire (SDR) .....	5
I.2. La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP) .....	6
I.3. Glucocorticoïdes et dysplasie broncho-pulmonaire.....	7
I.4. Combinaison surfactant et Budésonide.....	9
<b>II. OBJECTIF DE L'ÉTUDE</b> .....	11
<b>III. MATÉRIEL ET MÉTHODE</b> .....	11
III.1. Population étudiée .....	11
III.2. Protocole.....	11
III.3. Définition des variables.....	13
III.4. Statistiques .....	14
<b>IV. RÉSULTATS</b> .....	15
IV.1. Caractéristiques périnatales des 2 groupes d'enfants.....	17
IV.2. Budésonide combiné au surfactant : morbidité respiratoire à court et moyen terme..	18
IV.3. Budésonide combiné au surfactant : tolérance.....	22
<b>V. DISCUSSION</b> .....	26
<b>VI. CONCLUSION</b> .....	31
<b>VII. ANNEXES</b> .....	32
<b>VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	37

## **LISTE DES ABRÉVIATIONS**

<b>AC :</b>	âge corrigé
<b>AG :</b>	âge gestationnel
<b>CAN :</b>	corticothérapie anténatale
<b>CAP :</b>	canal artériel persistant
<b>CPAP :</b>	continuous positive airway pressure
<b>CPN :</b>	corticothérapie post-natale
<b>DBP :</b>	dysplasie broncho-pulmonaire
<b>ECUN :</b>	entérocolite ulcéro-nécrosante
<b>FiO<sub>2</sub> :</b>	fraction inspirée en oxygène
<b>HIV :</b>	hémorragie intra-ventriculaire
<b>HTA :</b>	hypertension artérielle
<b>HTAP :</b>	hypertension artérielle pulmonaire
<b>INBP :</b>	infection néonatale bactérienne précoce
<b>LHD :</b>	lunettes à haut débit
<b>LS :</b>	lunettes simples
<b>MAP :</b>	menace d'accouchement prématuré
<b>NP :</b>	nutrition parentérale
<b>OHF :</b>	oscillation haute fréquence
<b>PC :</b>	périmètre crânien
<b>pCO<sub>2</sub> :</b>	capnie
<b>PEP :</b>	pression expiratoire positive
<b>PIP :</b>	pression inspiratoire positive
<b>PMoy :</b>	pression moyenne de ventilation
<b>PMA :</b>	procréation médicalement assistée
<b>PN :</b>	poids de naissance
<b>PPCN :</b>	pression positive continue nasale
<b>ROP :</b>	rétinopathie du prématuré
<b>RCIU :</b>	retard de croissance intra utérin
<b>RCEU :</b>	retard de croissance extra utérin
<b>RPM :</b>	rupture prématurée des membranes
<b>SA :</b>	semaine d'aménorrhée
<b>VACI :</b>	ventilation assistée contrôlée intermittente
<b>VNI :</b>	ventilation non invasive
<b>VM :</b>	ventilation mécanique

## RÉSUMÉ

**Introduction :** Le syndrome de détresse respiratoire (SDR) est une des principales complications de la prématurité, évoluant dans la majorité des cas vers la dysplasie bronchopulmonaire (DBP). La corticothérapie systémique post-natale précoce diminue la sévérité du SDR et prévient la DBP mais n'est pas recommandée au vu de ses effets généraux adverses. L'addition de budésonide (glucocorticoïde local) au surfactant dans la prise en charge du SDR est proposée pour diminuer la DBP en évitant les effets indésirables. La posologie de budésonide généralement utilisée (0,250 mg/kg/dose) pourrait entraîner des effets systémiques chez des enfants extrêmes prématurés. La posologie optimale pour un meilleur rapport tolérance/efficacité reste donc à déterminer chez ces enfants vulnérables.

**Objectif :** Évaluer la tolérance et l'impact respiratoire précoce d'une administration intratrachéale de faibles doses de budésonide (0,150 mg/kg) associées au surfactant chez les enfants nés extrêmes prématurés et présentant un SDR.

**Méthode :** Étude observationnelle, rétrospective, d'une population d'enfants d'âge gestationnel (AG) < 28 SA et recevant du surfactant pour un SDR.

Les enfants nés du 1<sup>er</sup> janvier 2019 au 31 juillet 2020 ayant reçu du budésonide associé au surfactant (« Surfactant + Bud »), ont été comparés à une cohorte historique (nés du 1<sup>er</sup> août 2017 au 31 décembre 2018) ayant reçu du surfactant seul.

**Résultats :** 102 enfants ont été inclus. L'AG et le poids de naissance (PN) moyen étaient de 25,3 ( $\pm$  1,1) SA, et 739 ( $\pm$  143) grammes. Les caractéristiques périnatales, notamment l'AG, le PN, le sexe, la corticothérapie anténatale et le mode d'administration du surfactant étaient comparables entre les deux groupes. Les taux de ventilation mécanique (VM) à J3 (35,3 % vs. 69,7 %,  $p = 0,01$ ) et J7 (26% vs. 46,9 %,  $p < 0,05$ ) et la durée de VM au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine de vie (2,4 vs. 3,8 jours,  $p = 0,02$ ) étaient significativement plus bas dans le groupe d'enfants « Surfactant + Bud ». Il n'y avait pas d'effets sur la DBP à 36SA d'AC. Les valeurs de pression artérielle, le recours à une insulinothérapie pour hyperglycémie et les complications néonatales étaient comparables entre les deux groupes d'enfants.

**Conclusion :** Dans cette étude, l'addition de faibles doses de budésonide au surfactant chez des enfants extrêmes prématurés présentant un SDR a été bien tolérée et s'est associée à une réduction de la morbidité respiratoire précoce. Afin de confirmer ces résultats préliminaires, une étude randomisée en double aveugle contre placebo est nécessaire.

**Mots-clés :** *dysplasie bronchopulmonaire, budésonide, prématuré, surfactant, détresse respiratoire, corticoïdes*

## ABSTRACT

**Background :** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is one of the main complications of prematurity, evolving in most cases of bronchopulmonary dysplasia (BPD). Early postnatal systemic corticosteroid therapy reduces the severity of RDS and prevents BPD but is not recommended because of its adverse systemic effects. The addition of budesonide (local glucocorticoid) to surfactant in the management of ARDS is offered to decrease BDP while avoiding side effects. The commonly used dosage of budesonide (0.250 mg/kg/dose) could lead to systemic effects in extreme preterm infants. The optimal dosage for a better safety/efficacy ratio remains to be determined in these vulnerable children.

**Objective :** To evaluate the tolerance and early respiratory impact of intra-tracheal administration of low doses of budesonide (0.150 mg/kg) combined with surfactant in children born extremely premature and with ARDS.

**Method :** Observational, retrospective study of a population of children with gestational age (GA) <28 SA receiving surfactant for ARDS. Children who were born from 1st January 2019 to 31st July 2020 who have received Budesonide associated to Surfactant (« Surfactant + Bud »), have been compared to a historical cohort (born from 1st August 2017 to 31st December 2018) who had received surfactant alone.

**Results :** 102 children have been included in the study. The gestational age and the average birth weight were 25,3 ( $\pm$  1,1) GA, and 739 ( $\pm$  143) grams. Perinatal characteristics including : gestational age, birth weight, sex ratio, antenatal corticosteroid therapy and the administration method of the surfactant, were similar for both groups. The mechanical ventilation rate at day of life 3 (DOL3) (35,3 % vs. 69,7 %,  $p = 0,01$ ) and DOL7 (26% vs. 46,9 %,  $p < 0,05$ ) and its duration during the first week of life (2,4 vs. 3,8 days,  $p = 0,02$ ) were lower in the « Surfactant + Bud » group of children. There was no effect on BDP at 36 SA of corrected gestational age. Blood pressure values, use of insulin therapy for hyperglycemia and neonatal complications were similar in both groups of children.

**Conclusion :** In this study, the addition of low dose budesonide to surfactant in extreme preterm infants with ARDS has been well tolerated and lead to a reduction of early respiratory morbidity. In order to confirm those preliminary results, a randomised double-blind study against placebo is necessary.

**Keywords:** *bronchopulmonary dysplasia, budesonide, preterm infant, surfactant, respiratory distress syndrome, corticosteroids*

## **I. INTRODUCTION**

L'extrême prématurité est définie par un âge gestationnel (AG) inférieur à 28 semaines d'aménorrhée (SA). Selon les données de l'étude EPIPAGE2, menée en 2011 dans 25 régions françaises, elle représente environ 0,5 à 0,6 % des naissances soit environ 4 000 à 5 000 naissances/an (1). Cette population d'enfants nés extrêmement prématurés concentre l'essentiel des complications liées à la prématurité. En France, selon les mêmes données de EPIPAGE2, la survie est de 31,2% au terme de 24 SA et 95 % à 27 SA. Cette survie varie en fonction des pays ; par exemple, en Suède le taux de survie est de 70 % pour les enfants avec un AG de 24 SA.

### **I.1. Le syndrome de détresse respiratoire (SDR)**

La pathologie respiratoire est la complication de la prématurité la plus fréquente. Le syndrome de détresse respiratoire (SDR) ou maladie des membranes hyalines (MMH) est dû à un déficit quantitatif et qualitatif en surfactant. Le surfactant pulmonaire est un complexe protéo-lipidique qui, par ses propriétés tensioactives, prévient le collapsus alvéolaire lors de l'expiration, induit et maintient la capacité résiduelle fonctionnelle dès la naissance, et contribue aux échanges gazeux. Sa production par les pneumocytes de type II suit le développement pulmonaire et a lieu principalement durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Le cortisol et les hormones thyroïdiennes stimulent la synthèse de surfactant alors que l'insuline l'inhibe. La corticothérapie anténatale par une administration de glucocorticoïdes de synthèse (bétaméthasone, dexaméthasone) chez la mère lors de situations à risque de naissance prématurée, accélère la maturation pulmonaire fœtale, stimule la synthèse et la libération de surfactant, et réduit ainsi l'incidence et la sévérité du SDR (2). Le traitement du SDR repose, d'une part sur la mise en place précoce dès la salle de naissance d'un support ventilatoire adapté à la sévérité des troubles respiratoires, et, d'autre part, sur l'administration de surfactant par voie endo-trachéale. Le support ventilatoire peut être, pour les formes modérées, une pression positive continue nasale (PPCN), ou une ventilation mécanique invasive (VM) dans les formes sévères. L'utilisation précoce de la PPCN, dès les premières minutes de vie en salle de naissance favorise l'installation d'une capacité résiduelle fonctionnelle suffisante, stabilise les voies aériennes et prévient le dérecrutement des petits espaces alvéolaires, limite les efforts respiratoires, favorise la résorption du liquide pulmonaire, améliore l'oxygénation et diminue

le recours à la VM (3). Ainsi, l'utilisation de PPCN prévient l'évolution du SDR vers la dysplasie bronchopulmonaire (DBP) (4). L'administration endotrachéale de surfactant est le traitement étiologique du SDR. Le recours au surfactant concerne environ 80 à 90 % des enfants nés extrême prématurés. Plusieurs techniques sont utilisées pour administrer le surfactant : la méthode classique après intubation nasotrachéale suivi d'une VM ; la méthode INSURE (*INTubation SURfactant Extubation*) consistant en l'administration de surfactant après intubation trachéale et une brève ventilation manuelle ou mécanique (< 1h) suivie d'une extubation rapide et d'une mise sous PPCN; pour la méthode LISA (*Less Invasive Surfactant Administration*) le surfactant est administré à l'aide d'un fin cathéter intra-trachéal chez un enfant en ventilation spontanée sous PPCN. Une méta-analyse récente portant sur près de 6000 nouveau-nés prématurés d'AG < 33 SA a montré que l'instillation de surfactant par méthode LISA ou INSURE diminuait le recours précoce à la VM et permettait une diminution significative du risque de DBP ou décès à 36 SA d'âge corrigé (36 SA d'AC) (OR 0,49 ; IC 95% [0,30-0,79]) (5). Les recommandations européennes les plus récentes sont donc la mise en place d'une PPCN précoce et l'instillation rapide de surfactant pour les enfants présentant un SDR en privilégiant l'administration la moins invasive possible (6).

## **I.2. La dysplasie broncho-pulmonaire (DBP)**

Le SDR évolue souvent vers une pathologie respiratoire chronique, la dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). Cette dernière est communément définie par la persistance d'une oxygénothérapie ou d'un support ventilatoire à 36 SA d'AC. Son incidence reste élevée en dépit d'importantes avancées dans la prise en charge périnatale aux termes très précoces, notamment la corticothérapie anténatale, l'administration de surfactant exogène et l'utilisation de plus en plus large d'un support ventilatoire non invasif (PPCN). Cela s'explique en partie par une prise en charge croissante et une amélioration parallèle de la survie d'enfants très immatures. Son incidence varie selon les centres et la définition utilisée, avec des chiffres pouvant aller de 25% à plus de 75% selon les cohortes. Selon l'étude française EPIPAGE 2, à 36 SA d'AC, r (6). La physiopathologie de la BDP est complexe, résultant de l'action de plusieurs facteurs anté- et post-nataux. De nombreux facteurs de risque sont décrits, tels que le sexe masculin, l'AG de naissance < 28 SA, le petit poids pour l'AG (PAG), l'origine caucasienne, la chorioamniotite, l'absence de corticothérapie anténatale, le tabagisme maternel (7). Une VM prolongée, une exposition prolongée à l'hyperoxie, la dénutrition néonatale, la persistance d'un canal artériel

significatif, les évènements infectieux/inflammatoires (infection secondaire, entérocolite ulcéronécrosante (ECUN)) concourent également au développement de la DBP.

L'inflammation joue un rôle déterminant. Elle peut être précoce, dès la période périnatale (SDR sévère, naissance dans un contexte de chorioamnionite...) et/ou secondaire à l'hyperoxie, la VM prolongée et agressive, les épisodes infectieux. L'hyperoxie, avec notamment la production de radicaux libres, l'hypoxémie, le volotraumatisme entraînent l'apparition d'un infiltrat pulmonaire composé de neutrophiles, un œdème alvéolaire et une inflammation pulmonaire. Cette inflammation entrave l'alvéolarisation et le développement de la vascularisation pulmonaire faisant le lit de la DBP (« neonatal lung injury » hypothesis) (8).

La DBP a des conséquences à court et long terme. A court terme elle peut conduire au décès précoce de l'enfant, prolonge la durée d'hospitalisation et s'associe à une plus grande fréquence d'infections secondaires (notamment par le Virus Respiratoire Syncytial (VRS)) et de rétinopathie. A long terme, elle prédispose aux infections respiratoires durant l'enfance et altère de manière permanente les fonctions respiratoires à l'âge adulte. A long-terme, ces enfants sont plus à risque de développer des complications telles que l'hypertension artérielle, l'asthme, la Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive (BPCO), ou une dysfonction ventilatoire. Ces complications peuvent conduire vers une insuffisance respiratoire chronique (9). Elle est également associée à un retard des acquisitions psychomotrices et augmente le risque de paralysie cérébrale (10)

### **I.3. Glucocorticoïdes et dysplasie broncho-pulmonaire**

Les stratégies médicamenteuses limitant l'inflammation ont montré leur efficacité dans la prévention et le traitement des évènements aigus de la DBP. Les glucocorticoïdes de synthèse administrés par voie systémique sont les principales molécules étudiées. L'efficacité des corticoïdes par voie systémique sur l'inflammation pulmonaire, secondaire à la prématurité et la ventilation invasive, est indéniable mais son utilisation est limitée par ses effets secondaires à court et à long terme, notamment neurocognitifs et sensoriels (11). Les principaux effets secondaires décrits à court terme étant l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, le risque augmenté de perforation digestive et de sepsis secondaire, un ralentissement de la croissance staturo-pondérale, et notamment du périmètre crânien (12). A plus long terme, la corticothérapie est associée à un risque élevé de paralysie cérébrale, de cardiomyopathie hypertrophique et de retard de croissance staturo-pondérale. Les méta-analyses récentes



montrent des effets bénéfiques de l'administration précoce de glucocorticoïdes (dexaméthasone ou béthaméthasone) durant la première semaine de vie avec une diminution des échecs d'extubation, une diminution du risque de DBP à 28 jours de vie et à 36 SA d'AC, une diminution du traitement pour persistance du canal artériel et de l'incidence de la ROP (13).. Mais ce bénéfice est contrebalancé par des effets adverses à court et long terme tels qu'une augmentation des perforations intestinales, des épisodes d'hyperglycémie, de la fréquence de l'hypertension artérielle systématique, de cardiomyopathie hypertrophique et de retard de croissance staturo-pondérale. A long terme, ce traitement est associé à un risque accru de troubles neuro-cognitifs et de paralysie cérébrale (RR 1,42 ; IC 95 % [1,06 - 1,91]) (13). Ces effets sont moindres lors d'une administration tardive avec des doses limitées de glucocorticoïdes (20). En France, selon le rapport de l'AFSSAPS en 2010, la corticothérapie postnatale ne peut être envisagée qu'en traitement de secours, après les trois premières semaines de vie, chez les très grands prématurés dépendants d'une ventilation mécanique, dans le but d'aider à l'extubation ou d'éviter une réintubation secondaire liée à la sévérité de la DBP (14). D'autres glucocorticoïdes ont été étudiés, tel que l'hémisuccinate d'hydrocortisone. Ce traitement, administré à faible dose, précocement dès le premier jour de vie, et durant environ 10 jours, a été proposé pour prévenir la DBP. Les méta-analyses récentes (15,16) montrent un effet bénéfique modéré sur la survie sans BDP (RR 1,13 ; IC 95 % [1,01 - 1,26]) avec toutefois une augmentation de la prévalence de sepsis secondaires et de perforations digestives (OR 2.50; IC 95% [1.33 - 4.69]); (RR 1,69 ; IC 95% [1.07 - 2.68]). Ses effets adverses, en particulier neurologiques, semblent néanmoins moins sévères que les glucocorticoïdes de synthèse (17). Enfin, des glucocorticoïdes administrés par voie locale (aérosols) (budésonide, bécloéthasone) ont également été évalués chez l'enfant prématuré (18). L'étude de Bassler et al., la dernière en date, a comparé les effets d'une administration précoce et prolongée de budésonide inhalé dès les vingt-quatre premières heures de vie à un placebo chez 863 enfants d'AG compris entre 23 et 27<sup>+6</sup> SA (19–21). Les auteurs ont montré une diminution de l'incidence de la DBP à 36 SA d'AC (RR 0.74; IC 95% [0.60 - 0.91]) mais également une augmentation inattendue de la mortalité chez les enfants ayant reçu du budésonide inhalé. A deux ans, il n'y avait pas d'augmentation des troubles du neuro-développement (21). Une méta-analyse de la Cochrane regroupant 11 essais randomisés ne montrait pas de diminution significative de l'incidence de la DBP chez les patients recevant une corticothérapie inhalée dans les deux premières semaines de vie et son utilisation n'est pas recommandée (22–24). Dans la revue de la Cochrane publiée en 2017, les auteurs concluent qu'il n'existe aucune preuve que les corticostéroïdes inhalés confèrent des avantages nets par rapport aux

corticostéroïdes systémiques. Les glucocorticoïdes inhalés n'ont donc pas leur place dans la prévention ni dans le traitement de la DBP en pratique courante. Parallèlement, les auteurs concluaient qu'il serait intéressant de trouver un meilleur système d'administration garantissant l'acheminement sélectif des corticoïdes inhalés vers les alvéoles distales. Et c'est en cela que l'association surfactant – budésonide est novatrice.

#### **I.4. Combinaison surfactant et Budésonide**

L'association de glucocorticoïdes à action locale au surfactant utilisé dans la prise en charge du SDR de l'enfant prématuré a été proposée pour prévenir la survenue d'une DBP (25,26). Ainsi, l'instillation endotrachéale combinée de budésonide et de surfactant, pourrait, par son action locale, inhiber l'inflammation pulmonaire et ainsi prévenir la DBP, en évitant les effets adverses de la corticothérapie systémique. Deux études randomisées réalisées chez des enfants prématurés avec un poids de naissance  $\leq 1500$  g présentant un SDR sévère ont montré une réduction significative de la DBP et/ou décès de 36 % (25,27) (RR 0,6 ; IC 95% [0,49 – 0,74]). Les données expérimentales chez l'animal immature montrent également une diminution de l'inflammation pulmonaire et une amélioration des fonctions respiratoires à court terme. (Tableau 5).

Dans cette configuration, le surfactant joue le rôle de « vecteur » et accroît la diffusion du budésonide dans les voies respiratoires (28). Le mélange surfactant/budésonide est stable pendant plus de 24 heures à température ambiante et le mélange est facile à préparer au lit du patient. Le budésonide n'altère pas les fonctions tensio-actives et l'efficacité du surfactant aux doses actuellement étudiées ( $< 1$  mg/kg/dose) (28,29). (Tableau 7). Le budésonide a une affinité 200 fois supérieure à celle du cortisol pour le récepteur aux glucocorticoïdes (30). Du fait de ces caractéristiques biochimiques et de sa liposolubilité, une grande partie du budésonide est retenue localement dans le tissu pulmonaire par la constitution d'esters de budésonide suite à une interaction avec les acides oléiques et palmitiques cellulaires (31,32). La dé-estérification du poumon augmente d'ailleurs les concentrations de budésonide pulmonaire de près 40 % (33,34). La demi-vie dans le poumon de fœtus d'agneau est estimée à environ 4 heures ; 3 % du budésonide est retrouvé dans le poumon 6 heures après administration de budésonide et 0,4 % 24 heures après (34). Une très faible quantité de budésonide franchit la barrière alvéolo-capillaire. Administré en combinaison au surfactant, moins de 5% du budésonide se retrouve dans la circulation systémique ; il est alors rapidement métabolisé au premier passage hépatique

par les enzymes CYP3A, et éliminé ensuite par voie urinaire. La  $\frac{1}{2}$  vie plasmatique est d'environ 4 heures et les concentrations sanguines sont quasi nulles 24 heures après administration trachéale. Concernant la distribution du budésonide, les données issues de l'expérimentation animale montrent une faible distribution dans les tissus périphériques en particulier le cerveau (35). Les facteurs influençant la pharmacocinétique sont peu connus et peuvent inclure : la posologie utilisée, le métabolisme, probablement le degré d'immatunité, la sévérité de la pathologie pulmonaire. Les études expérimentales et cliniques en cours ou déjà publiées, ont utilisé des doses de 0,250 mg/kg/dose de budésonide. Or, une étude récente menée chez des enfants extrêmes prématurés suggère néanmoins qu'une faible dose de budésonide (de 0,025 à 0,100 mg/kg/dose) combinée au surfactant peut avoir des effets systémiques métaboliques minimales (36). Ainsi, les doses de budésonide actuellement étudiées (0,250 mg/kg) pourraient également entraîner ces effets secondaires chez un enfant extrême prématuré au métabolisme limité.

La posologie optimale de budésonide, en terme de tolérance et d'efficacité, reste donc à déterminer chez ces enfants vulnérables, d'autant plus que l'amélioration de l'organisation des soins périnataux et des traitements mis en place ces dernières années (corticothérapie anténatale, PPCN précoce, clampage retardé du cordon...) ont déjà permis de diminuer la sévérité du SDR (35,36).

## **II. OBJECTIF DE L'ÉTUDE**

L'objectif de notre étude était d'évaluer la tolérance et l'impact respiratoire précoce d'une administration intra-trachéale de faibles doses de budésonide (0,150 mg/kg) combinées au surfactant chez les enfants nés extrêmes prématurés et présentant un SDR.

## **III. MATÉRIEL ET MÉTHODE**

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective historique comparative, monocentrique, au sein du service de Médecine et Réanimation néonatale de l'Hôpital La Conception, Hôpitaux Universitaires de Marseille, APHM.

### **III.1. Population étudiée**

Tous les enfants prématurés nés vivants, entre le 1<sup>er</sup> août 2017 et le 31 juillet 2020 avec un AG compris entre 23 SA et 27 SA<sup>+6</sup>, dans le centre périnatal de type III, CHU Conception, Marseille (APHM), et admis dans le service de Réanimation néonatale étaient éligibles. L'ensemble des données de cette étude a été anonymisé. L'étude étant rétrospective, il n'a pas été nécessaire de demander l'avis d'un comité de protection des personnes. Les parents étaient informés et pouvaient s'opposer à tout moment au recueil des données. Cette étude a été soumise à un avis éthique et a reçu un avis favorable du comité d'éthique local.

Les enfants présentant une anomalie chromosomique, une pathologie congénitale ou une malformation broncho-pulmonaire, un RCIU sévère (Z-score < -2DS, selon les courbes de croissance de Fenton), ou une pathologie grave avec instabilité des fonctions vitales (hypotension artérielle sévère, hypoxie sévère, asphyxie périnatale sévère...) ont été exclus des analyses.

### **III.2. Protocole**

Deux groupes d'enfants ont été comparés : les enfants nés entre le 1<sup>er</sup> août 2017 et le 31 décembre 2018 qui recevaient du surfactant seul (groupe « Surfactant »), et ceux nés entre

le 1<sup>er</sup> janvier 2019 au 31 juillet 2020 qui recevaient du surfactant combiné au budésonide (groupe « Surfactant + Bud ») pour la prise en charge du SDR.

En dehors de l'ajout de budésonide, la prise en charge du SDR de l'enfant prématuré dès la salle de naissance ne différait pas d'un groupe à l'autre (37). Celle-ci était en accord avec les recommandations européennes de 2019 (38). En salle de naissance, l'enfant présentant une ventilation spontanée suffisante est stabilisé par une pression positive continue nasale (PPCN), avec un niveau de pression positive de fin d'expiration (PEEP) compris entre 6 et 8 cmH<sub>2</sub>O. Une ventilation mécanique (invasive) est indiquée selon la sévérité de la pathologie respiratoire, si l'enfant présente une hypoventilation alvéolaire ou si les troubles respiratoires s'aggravent. Le surfactant est administré dans différentes situations cliniques : (I) état respiratoire nécessitant une intubation naso-trachéale et une VM initiale dès la salle de naissance, (II) enfant initialement pris en charge par une PPCN dont la FiO<sub>2</sub> atteint une valeur seuil de 30 % pour maintenir une saturation transcutanée en oxygène (SpO<sub>2</sub>) cible comprise entre 90 et 94 % ou (III) aggravation rapide avec des apnées > 1/h, acidose respiratoire (pH sanguin < 7.20, pCO<sub>2</sub> > 65 mmHg), ou augmentation rapide de la fraction inspirée en oxygène (FiO<sub>2</sub>). Les modalités d'administration du surfactant (surfactant porcin Poractant alfa (Curosurf<sup>®</sup> (Chiesi Farmaceutici, Parma, Italie), 200 mg/kg) sont laissées à l'appréciation de l'équipe médicale : de manière classique (intubation naso-trachéale puis ventilation mécanique), par méthode INSURE (Intubation SURfactant et Extubation), ou LISA/MIST (Less ou Minimally Invasive Surfactant Therapy) par un cathéter intra-trachéal. Une administration supplémentaire de surfactant (Curosurf<sup>®</sup> 100 mg/kg) pouvait être réalisée dans un second temps, à l'appréciation de l'équipe médicale.

A partir du 1<sup>er</sup> janvier 2019, le protocole incorporait l'addition de budésonide au surfactant administré par voie endotrachéale pour SDR. Le budésonide (1 mg/2 mL, Pulmicort<sup>®</sup> nebulizing suspension, Astra Zeneca, Lund, Sweden) était administré à une posologie de 0,150 mg/kg (soit 0,3 mL/kg) combiné au surfactant (Curosurf<sup>®</sup>, 200 mg/kg). Le mélange était réalisé par le personnel médical quelques minutes avant l'administration, au lit du patient. La solution de budésonide est incolore et le mélange surfactant-budésonide est homogène et stable. Ce traitement n'était pas indiqué pour les enfants présentant un RCIU sévère, ou une instabilité clinique sévère. Une deuxième dose de budésonide combiné au surfactant était proposée dans les formes respiratoires sévères.

### III.3. Définition des variables

Les données ont été collectées de façon rétrospective par analyse du dossier médical de l'enfant. Les données obstétricales s'intéressaient au mode de fécondation, au type de grossesse (singleton ou multiple), aux complications de grossesse, (diabète gestationnel (DG), pré-éclampsie (PE), métrorragies (MTR)/ hématome rétro-placentaire (HRP), chorioamniotite (CA)), au mode d'accouchement. Une rupture prématurée des membranes (RPM) était considérée comme prolongée lorsqu'elle était supérieure à 24 heures avant la naissance. La corticothérapie anténatale était définie par au moins une injection de bétaméthasone (12 mg, intra-musculaire) 12 heures avant la naissance. La transfusion placentaire était définie par la réalisation d'un clampage retardé du cordon ombilical ou d'une traite (milking) du cordon. A la naissance de l'enfant, étaient notés le score d'APGAR (à 1, 5, 10 minutes), les mensurations (poids, taille, périmètre crânien) et les soins réalisés, en particulier le support ventilatoire et la nécessité de manœuvre de réanimation (massage cardiaque et/ou administration d'adrénaline). Le petit poids pour l'âge gestationnel (PAG) était défini selon les courbes de croissance de Fenton (39).

Différents paramètres respiratoires étaient relevés quotidiennement durant la première semaine de vie tels que l'administration de surfactant, le mode de support ventilatoire, les constantes du ventilateur (Pression moyenne (PMoy), pression expiratoire positive (PEP), pression inspiratoire (PIP), fraction inspirée d'oxygène (FiO<sub>2</sub>)), les valeurs de la gazométrie. Ces paramètres sont notés toutes les 3 heures par l'équipe infirmière ; les indications de gazométrie sont laissées à l'appréciation de l'équipe médicale.

Les principales complications de la prématurité ont été colligées : infection secondaire (au-delà du 3<sup>ème</sup> jour de vie), pathologie digestive (perforation digestive primaire les 10 premiers jours de vie ou entérococolite ulcéro-nécrosante (ECUN)  $\geq$  stade II de la classification de Bell), hémorragie intra-ventriculaire (HIV)  $\geq$  stade 3 (classification de Papile), pathologie de la substance blanche, leucomalacie périventriculaire (LMPV)), rétinopathie (ROP)  $\geq$  stade 3, survenue de décès durant la période d'hospitalisation. Les mensurations de chaque enfant étaient recueillies à 36 SA d'AC, ainsi qu'à la sortie d'hospitalisation.

La DBP a été définie par la nécessité d'une oxygénothérapie nasale ou d'un support ventilatoire à 36 SA d'âge corrigé. Nous avons utilisé la définition de Jensen (40), pour en déterminer la sévérité : DBP sévère en cas de ventilation invasive ou de ventilation nasale intermittente (VNI), DBP modérée si ventilation non invasive par nCPAP ou LHD avec débit  $> 2$  L/min, DBP minimale si ventilation non invasive par LHD avec débit  $\leq 2$  L/min ou oxygénothérapie aux lunettes nasales simples. Les enfants sortis du service avec une oxygénothérapie nasale en continu ou sous VNI (avec ou sans O<sub>2</sub>) étaient classés comme « O<sub>2</sub> à domicile ».

### **III.4. Statistiques**

Les caractéristiques ont été comparées entre les deux groupes d'enfants, « Surfactant » et « Surfactant + Bud ». Les variables continues ont été décrites par leur moyenne avec écart-type (ET) ou médiane (IQR). Les variables catégorielles ont été décrites par leur effectif et pourcentage. Les variables continues ont été comparées par le test de Student ou Kurskall Wallis. Les variables catégorielles ont été comparées par le test exact de Fisher ou le test du Chi-2, selon les conditions d'application. Les tests ont été réalisés en situation bilatérale et ont été considérés comme statistiquement significatifs pour  $p < 0,05$ . L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel R (version 3.6.2).

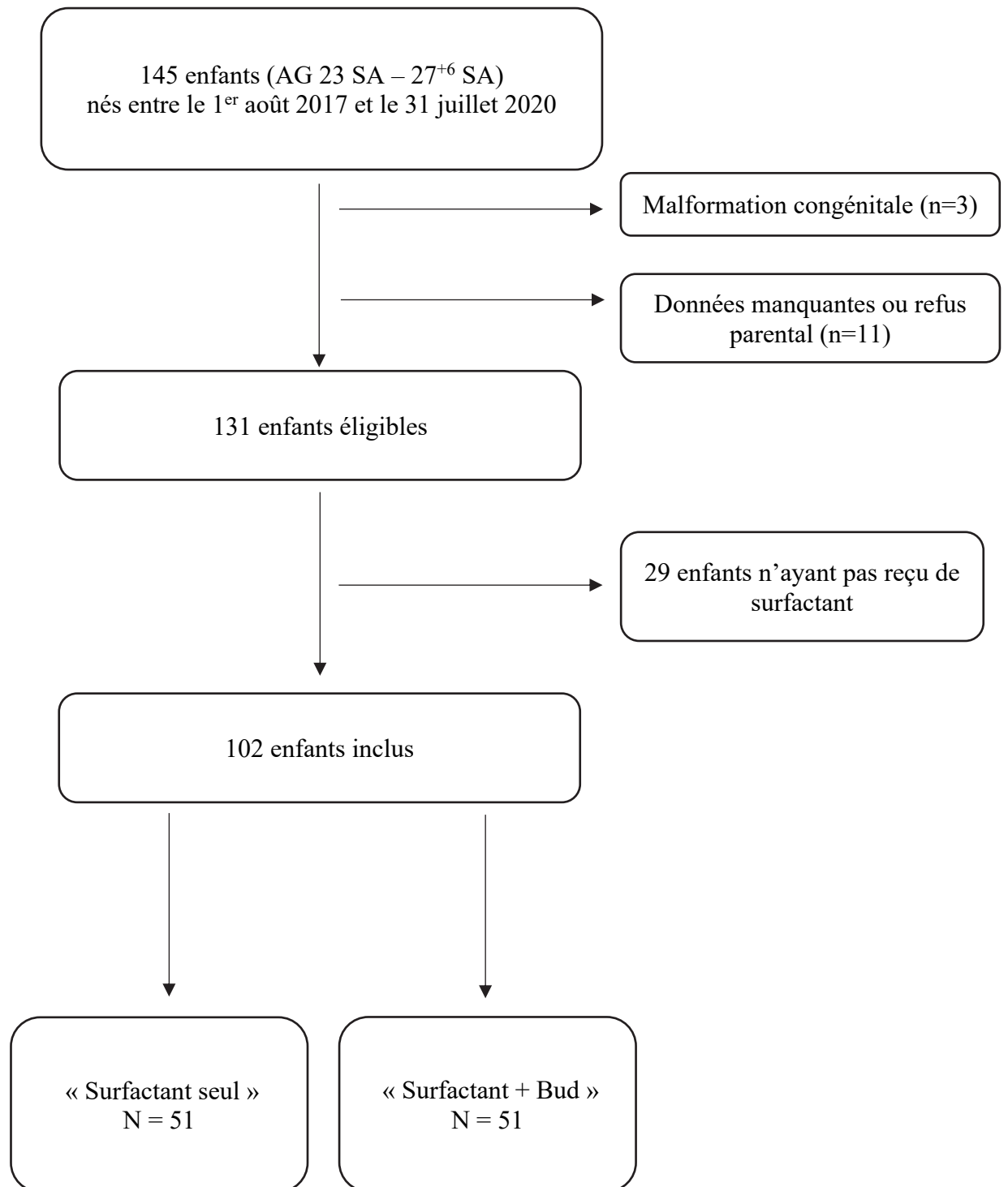
## IV. RÉSULTATS

Du 1<sup>er</sup> août 2017 au 31 juillet 2020, 145 enfants ont été admis dans le service de réanimation néonatale. Trois enfants ont été exclus car ils présentaient une malformation congénitale ou une pathologie grave avec instabilité des fonctions vitales (sténose des veines pulmonaires, malformation digestive, syndrome génétique). Onze enfants ont été exclus, du fait d'un manque de données dans le dossier médical, d'un refus parental ou d'une contre-indication au budésônide. Vingt-neuf enfants parmi les 131 éligibles ne nécessitaient pas d'administration de surfactant. Au total, 102 enfants ont finalement été inclus : 51 patients dans le groupe « Surfactant » et 51 patients dans le groupe « Surfactant + Bud » (Figure 1).

Concernant la population globale (N = 102), l'AG et le PN (moyenne  $\pm$  ET) étaient respectivement de  $25,3 \pm 1,1$  SA, et  $739 \pm 143$  grammes ; le taux de PAG était de 11%. Trente-deux enfants (31 %) étaient issus de grossesses multiples (gémellaire ou triple). Vingt-neuf pourcent des enfants étaient issus d'une grossesse obtenue par procréation médicalement assistée (PMA). La complication obstétricale la plus fréquente était la chorioamniotite (36%). Le principal mode de naissance était la césarienne (73% des naissances). La maturation par corticothérapie anténatale était assez élevée (91% des naissances) et la prescription prénatale/per partum de sulfate de magnésium pour prévention des lésions de la substance blanche était de 75% (Tableau 1).



**Figure 1. Diagramme de flux de l'étude**



#### IV.1. Caractéristiques périnatales des 2 groupes d'enfants

Les deux populations étaient initialement comparables en tout point. Il n'y avait pas de différence significative concernant les caractéristiques périnatales pouvant influencer le devenir respiratoire précoce, notamment l'AG, le poids de naissance, le sexe ratio, la corticothérapie anténatale, la chorioamniotite et l'adaptation néonatale (Tableau 1).

**Tableau 1. Caractéristiques démographiques des populations**

N (%)	Population totale (N = 102)	Surfactant (N =51)	Surfactant + Bud (N=51)	<i>p</i>
	<b>Données obstétricales</b>			
Âge maternel, moy ± ET	31 ± 5,3	30,7 ± 5	31,3 ± 5	0,16
PMA	30 (29,4)	16 (31,4)	14 (27,4)	0,66
RPM > 24h	26 (25,5)	15 (29,4)	11 (21,6)	0,36
Chorioamniotite	37 (36,3)	19 (37,2)	18 (35,3)	0,83
Diabète gestationnel	5 (4,9)	2 (3,9)	3 (5,9)	0,66
Pré-éclampsie	17 (16,7)	9 (17,6)	8 (15,7)	0,79
Grossesse multiple	32 (31,4)	15 (29,4)	17 (33,3)	0,67
Césarienne	74 (72,5)	38 (74,5)	36 (70,6)	0,65
CAN	93 (91,2)	47 (92,1)	46 (90,2)	1
Sulfate Mg <sup>2+</sup>	77 (75,5)	33 (64,7)	44 (86,3)	0,01
Transfusion placentaire	53 (52)	23 (45,1)	30 (58,8)	0,23
	<b>Données néonatales</b>			
AG, moy ± ET	25,3 ± 1,1	25,2 ± 1,2	25,4 ± 1	0,36
PN, moy ± ET	739 ± 143	725 ± 151	754 ± 134	0,29
Sexe féminin	61 (59,8)	27 (52,9)	34 (66,7)	0,15
PAG	11 (10,8)	5 (9,8)	6 (11,8)	1
Apgar M1, médiane (IQR)	4 (2 – 8)	4 (2 – 8)	5 (2 – 8)	0,6
Apgar M5, médiane (IQR)	8 (5 – 9)	8 (5 – 9)	7 (5 – 9)	0,55
Apgar M10, médiane (IQR)	9 (7 – 9)	8 (7 - 9)	9 (7 - 9)	0,69
Apgar < 7 à M5	40 (39,2)	19 (37,2)	21 (41,2)	0,68

## **IV.2. Budésonide combiné au surfactant : morbidité respiratoire à court et moyen terme**

Le tableau 2 rapporte les données concernant la morbidité respiratoire à court et moyen terme de ces enfants. La première dose de surfactant était administrée en moyenne entre la 30 et la 40<sup>ème</sup> minute de vie, et le recours à une deuxième dose de surfactant chez les enfants du groupe « Surfactant + Budésonide » était moins fréquente ( $p < 0,05$ ).

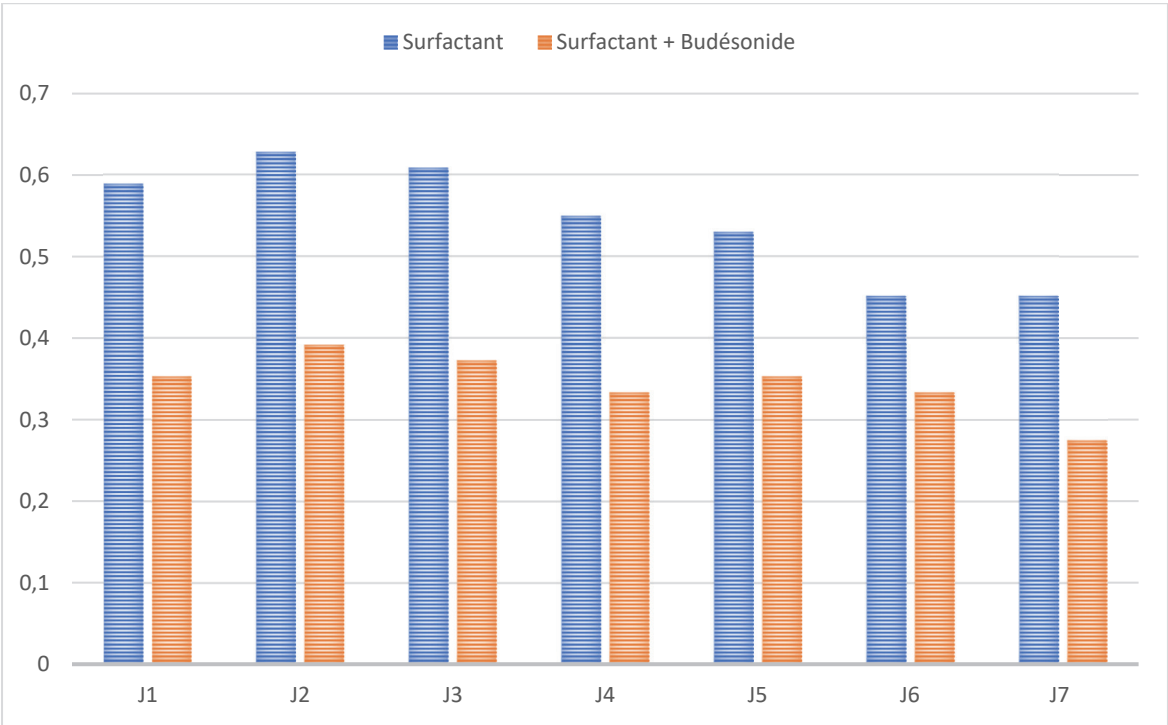
A court terme : les taux de VM à J3 et à J7 étaient réduits de 49 % et 32 % respectivement ( $p < 0,05$ ) chez les enfants du groupe « Surfactant + Bud ». La durée de VM durant la 1<sup>ère</sup> semaine de vie était également plus basse ( $p < 0,05$ ) (Figure 2). Les paramètres de ventilation et l'évolution de la  $FiO_2$  n'étaient pas différents entre les groupes, en revanche les valeurs de  $pCO_2$  à J1, J3 et J7 étaient significativement plus basses dans le groupe ayant reçu du budésonide ( $p < 0,05$ ). (Tableau 3) (Figures 3, 4, 5).

A moyen terme, il n'a pas été mis en évidence de différence concernant la prévalence et la sévérité de la DBP, bien que les résultats tendent vers une diminution des formes sévères de DBP, sans que cela ne soit statistiquement significatif. Néanmoins, les enfants du groupe « Surfactant + Bud » ont reçu moins de corticothérapie post-natale (3,9 % versus 21,6 %,  $p = 0,01$ ).

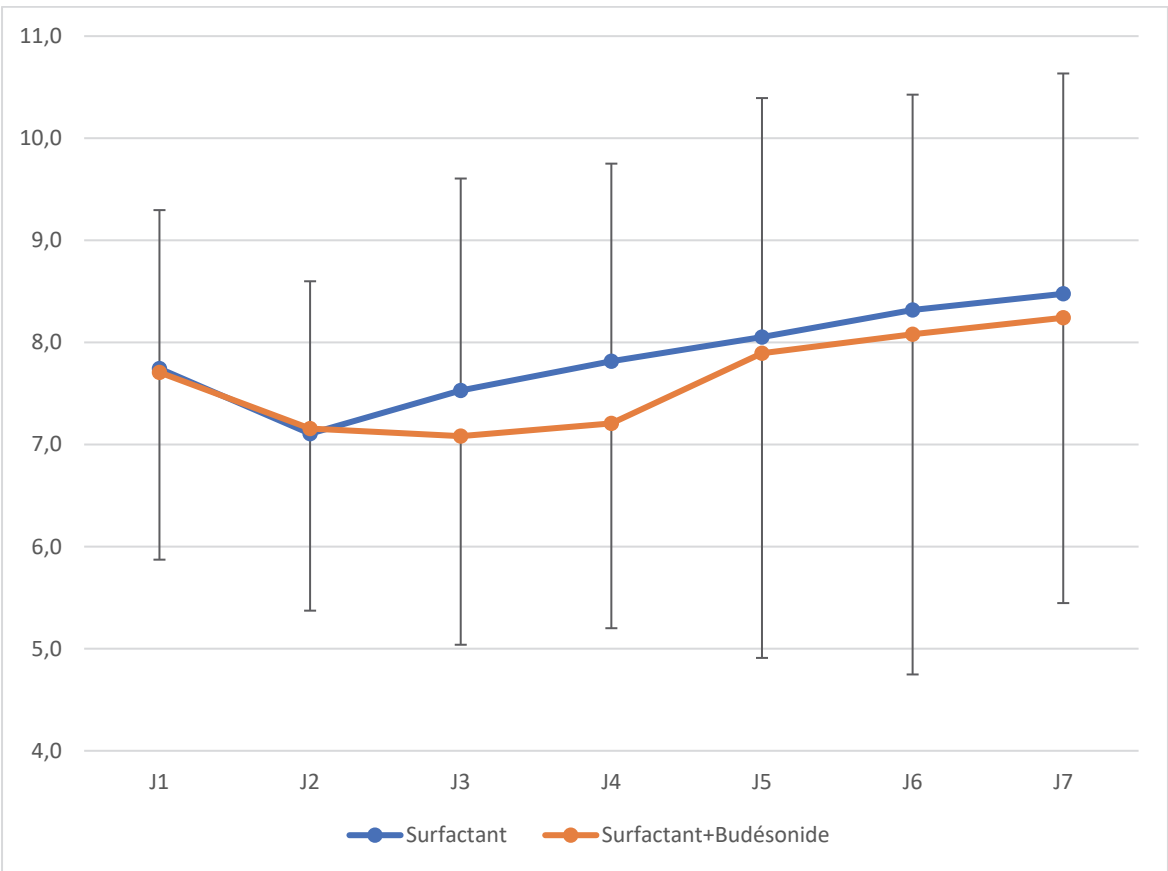
**Tableau 2. Morbidité respiratoire**

N (%)	Population totale (N = 102)	Surfactant (N =51)	Surfactant + Bud (N=51)	p
Surfactant – n doses moy ± ET	1,42 (0,72)	1,6 (0,9)	1,3 (0,5)	0,04
Surfactant – délai (min) médiane (IQR)	40	40 (27 – 66)	30 (21 – 60)	0,4
VM M15	33 (32,3)	18 (35,3)	15 (29,4)	0,52
VM J3	50 (49)	31 (69,7)	18 (35,3)	0,01
VM J7	37 (36,3)	23/49 (46,9)	13/50 (26)	0,04
VM S1	67 (65,7)	40 (78,4)	27 (52,9)	0,007
VM S1 (j), moy ± ET	3,11 ± 2,98	3,8 ± 3,01	2,41 ± 2,82	0,02
VM totale	81 (79,4)	41 (80)	40 (78,4)	0,93
VM totale (j), médiane (IQR)	10	12 (5 - 35)	9 (4 – 21)	0,08
VNI totale (j), moy ± ET	59 ±27	59,8 ± 29	58,2 ± 24	0,77
Corticothérapie post-natale	13 (12,7)	11 (21,6)	2 (3,9)	0,01
DBP 36 SA d'AC	65/89 (73)	31/44 (70,4)	34/45 (75,5)	0,59
DBP minimale	27 (26,5)	11 (25)	16 (35,5)	0,34
DBP modérée	33 (32,3)	15 (34)	18 (40)	0,56
DBP sévère	7 (6,8)	6 (13,6)	1 (2,2)	0,06
Pneumothorax	2 (2)	1 (2)	1 (2)	1
Hémorragie pulmonaire	3 (3)	1 (2)	2 (3,9)	0,57
O <sub>2</sub> à domicile	27/88	17/43 (39,5)	10/45 (22,2)	0,08
Décès	14 (13,7)	8 (15,6)	6 (11,7)	0,6
Décès ou DBP sévère 36 SA d'AC	20 (19,6)	13 (25,5)	7 (13,7)	0,21

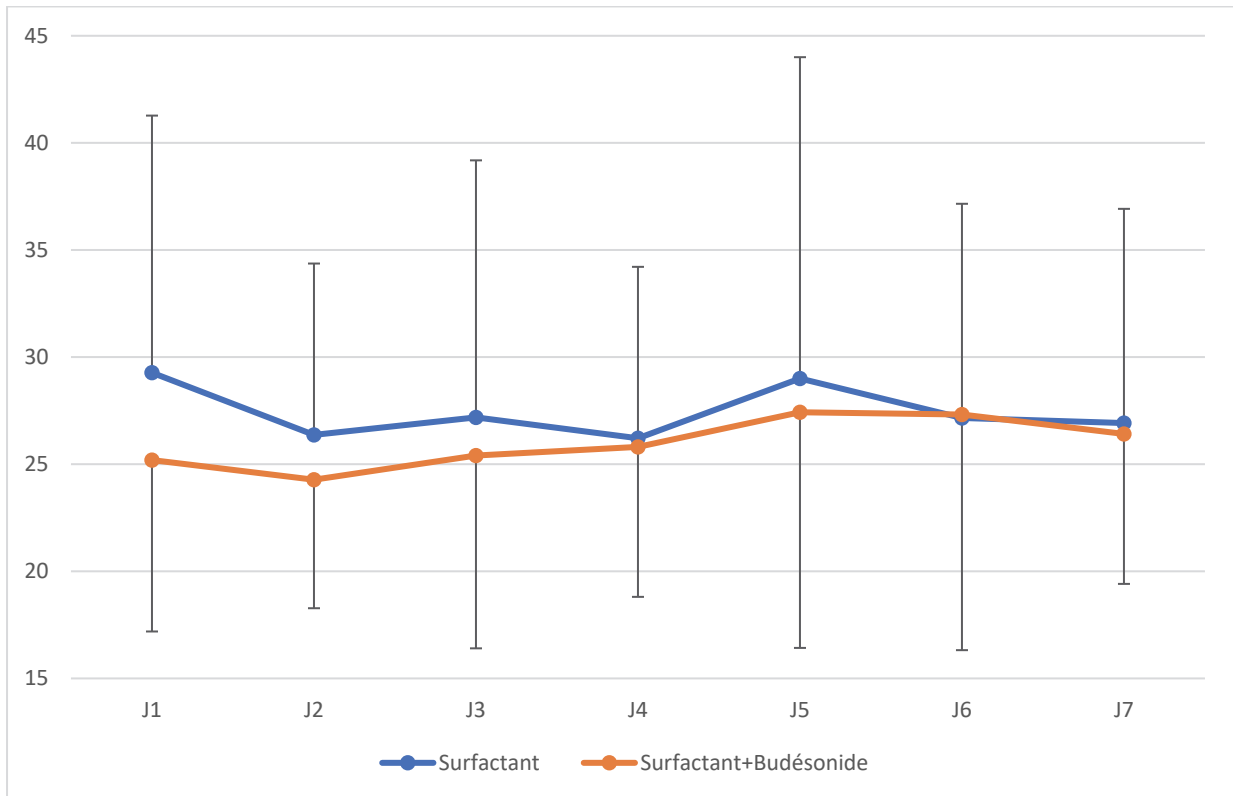
**Figure 2. Évolution du taux de ventilation mécanique durant les 7 premiers jours de vie**



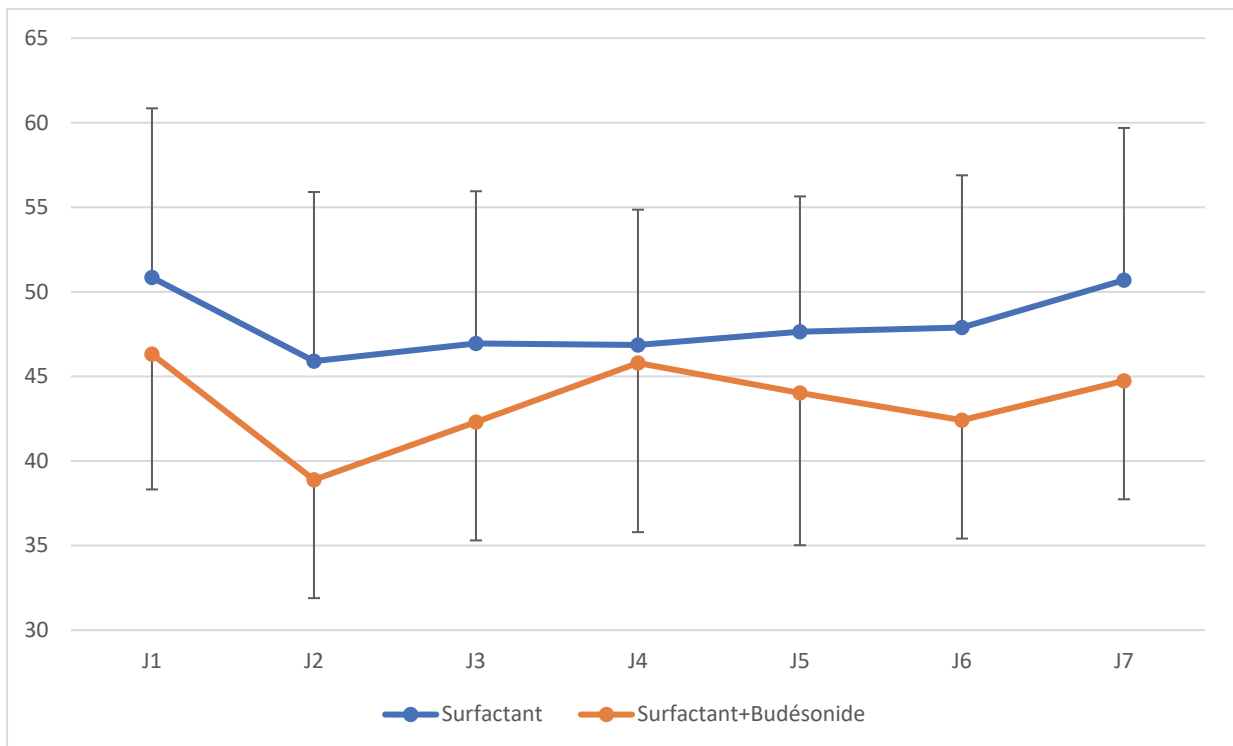
**Figure 3. Évolution de la pression moyenne (PMoy) durant les 7 premiers jours de vie**



**Figure 4. Évolution de la fraction inspirée en oxygène (FiO<sub>2</sub>) durant les 7 premiers jours de vie**



**Figure 5. Évolution de la capnie (pCO<sub>2</sub>) durant les 7 premiers jours de vie**



### **IV.3. Budésonide combiné au surfactant : tolérance**

Durant la première semaine, les niveaux de pression artérielle étaient inchangés, sans incidence sur l'utilisation d'agents inotropes, de remplissage vasculaire ou d'hémisuccinate d'hydrocortisone à visée tensionnelle. Le recours à l'insulinothérapie pour l'hyperglycémie de l'enfant prématuré était également comparable (51 versus 41%,  $p 0,55$ ) (Tableau 4, Figure 6).

Les principales complications de la prématurité sont rapportées dans le tableau 4. Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes d'enfants, notamment pour les hémorragies intra-ventriculaires sévères, les infections secondaires, la rétinopathie sévère, et les pathologies digestives. Le taux de décès était le même. Enfin, sur le plan de la croissance staturo-pondérale, il n'était pas noté de différence significative à 36 SA d'AC, tout au plus un périmètre crânien plus grand dans le groupe « Surfactant + Budésonide » ( $p 0,02$ ).

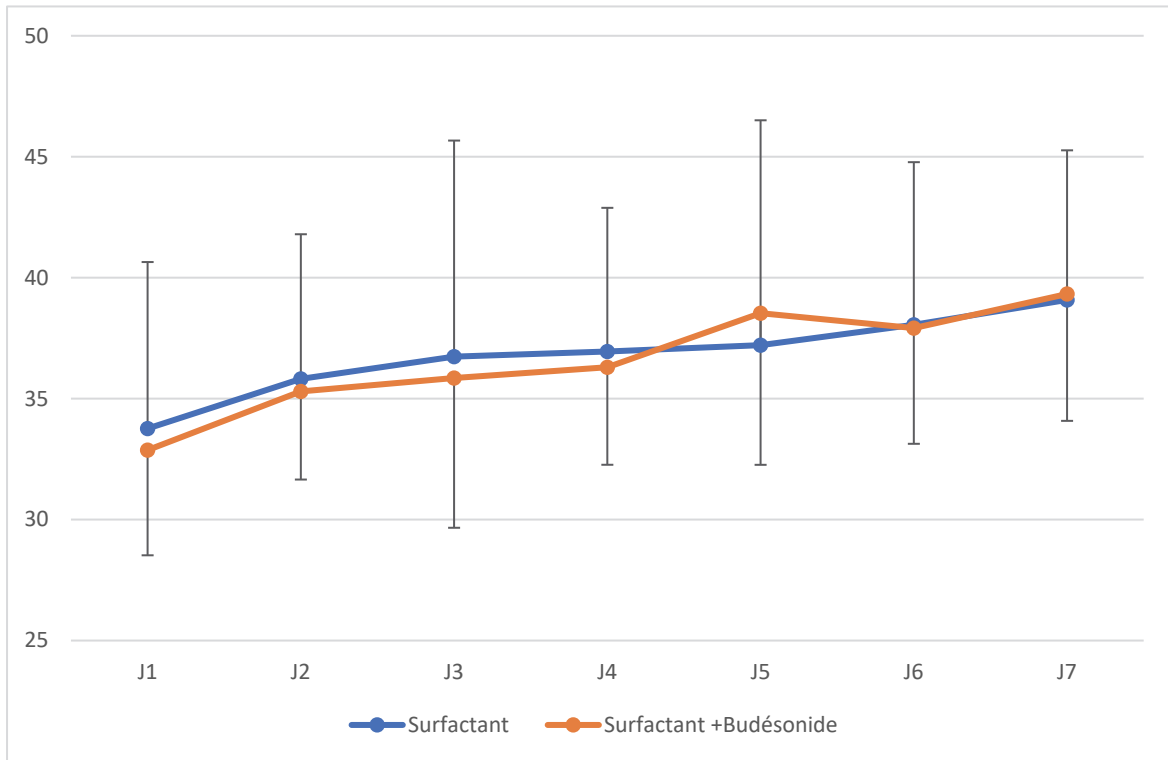
**Tableau 3. Paramètres respiratoires et hémodynamiques**

<b>Paramètres (moy ± ET)</b>	<b>Surfactant (N =51)</b>	<b>Surfactant + Bud (N=51)</b>	<b>p</b>
VM Pmoy J1 (cmH <sub>2</sub> O)	7,7 ± 1,4	7,7 ± 1,8	0,95
VM Pmoy J3 (cmH <sub>2</sub> O)	7,5 ± 2,1	7,1 ± 2	0,50
VM Pmoy J7 (cmH <sub>2</sub> O)	8,5 ± 2,2	8,2 ± 2,8	0,80
FiO <sub>2</sub> J1 (%)	29 ± 12	25 ± 8	0,09
FiO <sub>2</sub> J3 (%)	27 ± 12	25 ± 9	0,42
FiO <sub>2</sub> J7 (%)	27 ± 10	26 ± 7	0,80
pH J1	7,29 ± 0,1	7,30 ± 0,1	0,31
pH J3	7,26 ± 0,1	7,28 ± 0,1	0,19
pH J7	7,19 ± 0,1	7,23 ± 0,1	0,02
pCO <sub>2</sub> J1 (mmHg)	51 ± 9	45 ± 7	0,001
pCO <sub>2</sub> J3 (mmHg)	47 ± 9	42 ± 7	0,01
pCO <sub>2</sub> J7 (mmHg)	51 ± 10	46 ± 8	0,02
PAM J1 (mmHg)	34 ± 7	33 ± 4	0,47
PAM J3 (mmHg)	37 ± 6	36 ± 4	0,43
PAM J7 (mmHg)	39 ± 6	39 ± 5	0,84

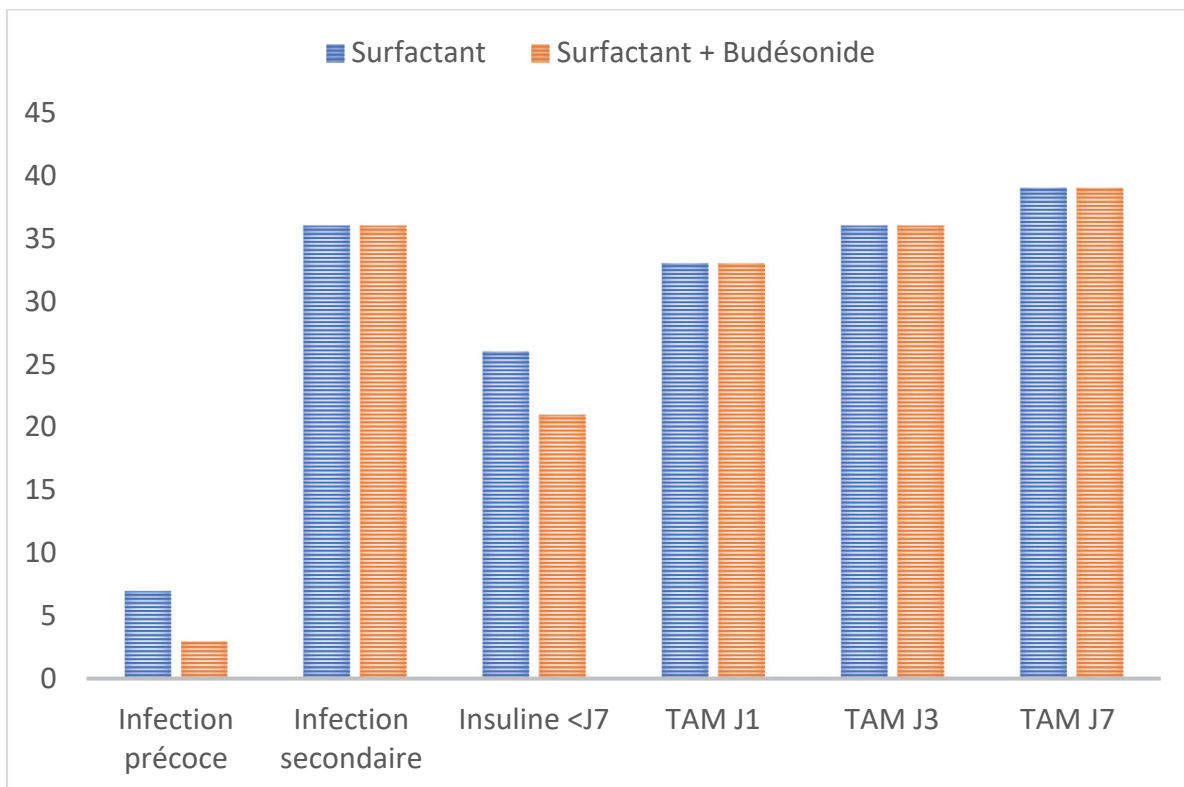
PAM : Pression artérielle moyenne ; VM Pmoy : Pression moyenne en ventilation mécanique



**Figure 6. Évolution de la pression artérielle moyenne (PAM) durant les 7 premiers jours de vie**



**Figure 7. Tolérance du Budésonide**



**Tableau 4. Morbidité néonatale**

<b>Variabes N (%)</b>	<b>Population totale (N = 102)</b>	<b>Surfactant (N =51)</b>	<b>Surfactant + Bud (N=51)</b>	<b><i>p</i></b>
Infection secondaire	72 (70,6)	36 (70,6)	36 (70,6)	1
Pathologie digestive	12 (11,7)	4 (7,8)	8 (15,7)	0,35
NP (j), médiane (IQR)	35	34	37	0,10
Trt CAP	50 (49)	25 (49)	25 (49)	1
CAP, traitement chirurgical ou cathétérisme	12 (11,8)	7 (13,7)	5 (9,8)	0,58
Trt hypoTA S1	42 (41,2)	21 (41,2)	21 (41,2)	1
ROP sévère	11 (10,8)	5 (9,8)	6 (11,8)	0,77
HIV sévère	8 (7,8)	3 (5,8)	5 (9,8)	0,49
Insulinothérapie S1	47 (46)	26 (51)	21 (41,2)	0,55
Poids 36SA, moy ± ET	2390 ± 276	2350 ± 226,14	2426 ± 310	0,23
Taille 36SA, moy ± ET	43,9 ± 1,76	43,7 ± 1,6	44,1 ± 1,9	0,24
PC 36SA, moy ± ET	30,5 ± 3,4	30,2 ± 1,2	30,8 ± 1,1	0,02

NP : nutrition parentérale ; Trt CAP : traitement pour canal artériel persistant ; Trt hypoTA S1: traitement pour hypotension artérielle durant la 1<sup>ère</sup> semaine de vie ; ROP sévère : rétinopathie de l'enfant prématuré de stade  $\geq 3$  ; HIV sévère : hémorragie intraventriculaire de stade  $\geq 3$  ; Insulinothérapie S1 : insulinothérapie pour hyperglycémie durant la 1<sup>ère</sup> semaine de vie

## V. DISCUSSION

Dans notre étude observationnelle de nouveau-nés extrêmement prématurés présentant un SDR, le budésonide à faible dose combiné au surfactant a permis d'améliorer la morbidité respiratoire à court terme, et notamment le recours à la ventilation mécanique lors de la première semaine de vie. Cette combinaison n'a pas eu d'incidence sur les complications néonatales, ni sur la glycémie et l'équilibre tensionnel durant la première semaine de vie.

### *Surfactant combiné au budésonide dans la prise en charge du SDR de l'enfant prématuré : effets respiratoires à court et moyen terme*

Dans notre cohorte, l'administration de budésonide à faible dose combiné au surfactant, a réduit la sévérité initiale du SDR, comme l'atteste une meilleure hématoxémie, une diminution des doses de surfactant et un moindre recours à la ventilation mécanique (- 32 %). Nos observations confirment les données de la littérature où le budésonide était utilisé à des doses plus élevées de 0,250 mg/kg vs 0,150 mg/kg par dose dans notre étude. Le tableau 5 résume les principaux résultats des essais cliniques, randomisés et observationnels, concernant l'addition de budésonide au surfactant dans la prise en charge du SDR de l'enfant prématuré. Dans une étude observationnelle comparative et historique, comme la nôtre, de 467 enfants avec un PN  $\leq$  1250 g, Kothe et al. (41) décrivaient, au 7<sup>ème</sup> jour de vie, une diminution du taux de VM de 29 % et une diminution du recours à la ventilation par oscillation à haute fréquence (OHF), communément indiquée dans les formes sévères de SDR. A l'inverse, d'autres études observationnelles, de plus petite taille, ne retrouvaient pas ces effets respiratoires (20,21). Dans un essai clinique randomisé de 265 enfants de moins de 1500 g avec SDR sévère, Yeh et al. (27) montraient une réduction du taux de VM à J7 (61 % vs 42 %,  $p < 0,05$ ) ainsi qu'une réduction de la  $F_iO_2$ , de certains paramètres ventilatoires (Pmoy) et une meilleure hématoxémie, durant la première semaine de vie chez les enfants traités par surfactant (surfactant bovin) et budésonide (0,250 mg/kg). Nous retrouvons également une meilleure hématoxémie avec des niveaux de capnie ( $pCO_2$ ) plus bas. L'ensemble de ces résultats suggère une compliance pulmonaire et des échanges gazeux alvéolo-capillaires améliorés par l'action anti-inflammatoire et de maturation du budésonide.

Nous n'avons pu mettre en évidence d'effet sur la DBP. Cependant, il semble que l'administration de budésonide tende à diminuer la sévérité de la BDP, mais la taille de notre population est insuffisante pour pouvoir conclure. Dans leur étude randomisée Yeh et al. (27) ne retrouvaient pas d'effet significatif sur la DBP légère et modérée, mais une réduction des formes sévères (9 % vs 19 %,  $p < 0,05$ ) ainsi qu'une réduction du critère composite « décès ou DBP » de 36 %. Kothe et al. (41) ont également pu mettre en évidence une réduction de la DBP sévère (3% versus 9%,  $p = 0,02$ ) et du critère composite « DBP sévère ou décès » (12% versus 19%,  $p=0,03$ ).

Dans notre étude, nous pouvons noter un moindre recours aux glucocorticoïdes systémiques utilisés dans les formes sévères de DBP avec hypoxémie réfractaire (corticothérapie dite de « sauvetage »), ou pour accélérer le sevrage / éviter le recours à une VM de longue durée. Cet effet peut ainsi montrer une pathologie respiratoire moins sévère chez les enfants ayant reçu du budésonide.

### ***Effets pulmonaires de la combinaison surfactant et budésonide dans la prise en charge du SDR de l'enfant prématuré : mécanismes physiopathologiques***

Les effets respiratoires de la combinaison surfactant et budésonide chez l'enfant prématuré confirment les données expérimentales utilisant des modèles animaux de SDR (Tableau 6). Dans des modèles d'inhalation méconiale (42–44) et de déficit en surfactant (28), l'ajout de budésonide au surfactant améliore les fonctions respiratoires à H6 chez le lapin. Chez l'agneau prématuré, cette combinaison améliore également les fonctions respiratoires à court terme quel que soit le support ventilatoire (34,41,45,46). Ainsi, en présence d'une VM à haut volume courant (VT 15 ml/kg) et une administration de surfactant (surfactant porcin), l'addition de budésonide améliore la physiologie pulmonaire, réduit l'inflammation pulmonaire et diminue la production de cytokines pro-inflammatoires dans les poumons, le foie et le cerveau en comparaison au placebo (sérum physiologique) (31). Le type de support ventilatoire utilisé semble également influencer les résultats avec un effet potentialisateur du budésonide associé à un support ventilatoire non-invasif : le budésonide induit de meilleures fonctions pulmonaires, une nette diminution du poids des poumons (signe indirect d'œdème pulmonaire), une moindre synthèse de protéines inflammatoires et une élévation des marqueurs de maturation pulmonaire (expression d'aquaporine 5 intervenant dans la résorption du liquide pulmonaire) par rapport aux animaux ventilés de façon invasive. Ces résultats étaient identiques

quelle que soit la posologie de budésonide utilisée (0,250 ou 1 mg/kg) (31). Enfin, chez le lapin prématuré, une administration combinée de surfactant et de budésonide (0,250 mg/kg) prévient les lésions broncho-pulmonaires (évaluées à 1 semaine de vie) et préserve le développement pulmonaire dans un modèle de DBP induite par exposition à une oxygénothérapie prolongée à haute dose (47). Il est à préciser que les doses de budésonide évaluées dans ces protocoles expérimentaux étaient majoritairement de 0,250 mg/kg/dose et que les effets pulmonaires étaient essentiellement évalués à court terme. Il existe ainsi peu de données à moyen terme sur les effets pulmonaires et extra-pulmonaires de ce traitement à moyen terme. De plus, ces protocoles de recherche n'incluaient pas la corticothérapie anténatale alors qu'elle est reconnue comme facteur protecteur de la DBP et qu'elle est effectuée pour la majorité des nouveau-nés prématurés pris en charge actuellement.

Les effets pulmonaires du budésonide résultent de divers processus. L'addition de budésonide au surfactant diminue la synthèse de cytokines pro inflammatoires (IL1 $\beta$ , IL6, IL8...), diminue l'inflammation tissulaire et limite le stress oxydatif. L'ajout de budésonide au surfactant artificiel dans une préparation cellulaire issue de tissu pulmonaire humain (19-23 SA) réduit de manière significative l'expression de gènes et la synthèse de certaines cytokines pro-inflammatoires (CCL2, IL6, IL8, IL1 $\beta$ ) ainsi que d'autres facteurs, connus pour altérer le développement et les fonctions pulmonaires tels que le TGF $\beta$  (inhibiteur de la synthèse de surfactant) (33). Ces propriétés anti-inflammatoires ont également été observées chez l'enfant prématuré avec une persistance de la baisse de certaines cytokines à la fin de la première semaine de vie (27). Le budésonide augmente la synthèse de surfactant et accélère certains marqueurs de maturation pulmonaire (AQ5, ENAC,...). Ces effets moléculaires, structurels et fonctionnels semblent liés à la dose de budésonide : en-dessous de 0,100 mg/kg très peu d'effets significatifs sont observés et des doses  $\geq$  0,500 - 1 mg/kg sont sans effets additionnels. Ces divers processus concourent à une diminution de l'œdème pulmonaire et de meilleurs échanges alvéolo-capillaires et ainsi de meilleures fonctions respiratoires. La structure et le développement pulmonaire semblent également mieux préservés après administration de budésonide.

## ***Surfactant combiné au budésonide dans la prise en charge du SDR de l'enfant prématuré : tolérance***

Dans notre cohorte, l'ajout de budésonide à faible dose au surfactant n'a pas entraîné d'effets indésirables significatifs, notamment sur le plan tensionnel, glycémique et infectieux. Durant les 7 premiers jours de vie, les niveaux de tension artérielle systolique, diastolique et moyenne quotidienne et le recours à un support aminergique (dopamine, noradrénaline, hémisuccinate d'hydrocortisone) n'étaient pas modifiés par l'administration de budésonide. Le recours à une insulinothérapie pour contrôle glycémique n'était pas plus important chez ces enfants également. Les complications néonatales de la prématurité en particulier les infections et les hémorragies cérébrales n'étaient pas augmentées dans le groupe « Surfactant + Bud ». Enfin, la croissance staturopondérale était conservée.

Nos résultats sont en accord avec la littérature. Dans leur étude, Yeh et al (27) ne rapportaient aucun effet délétère à court terme (28 jours) sur la glycémie, la tension artérielle, l'équilibre hydro-électrolytique et la croissance. Pour rappel, dans leur étude pilote publiée en 2008, ils avaient décrit une hausse transitoire des tensions artérielles (25). Heo et al. (48) ne retrouvaient pas de modification de la prévalence des complications de la prématurité mais ils n'avaient pas relevé les glycémies, ni les tensions artérielles. Moschino et al. décrivaient une diminution du recours au soutien aminergique durant les 5 premiers jours de vie dans le groupe ayant reçu du budésonide (11,1% vs 50%,  $p 0,03$ ).

Concernant le devenir à plus long terme, les quelques données disponibles dans la littérature portent sur 2 études cliniques qui ne retrouvaient pas de différence sur le développement psychomoteur à 4-6 mois et 18-22 mois d'AC (27,49).

### ***Forces et limites***

Il s'agit ici de la première étude s'intéressant aux effets respiratoires et à la tolérance du budésonide utilisée à faible posologie (0,150 mg/kg) alors que la majorité des études publiées ou en cours utilisent des doses plus importantes de budésonide (de 0,250 mg/kg). Nos données suggèrent un effet respiratoire à court terme significatif sans effets secondaires. Divers facteurs peuvent expliquer la présence des effets bénéfiques retrouvés avec de faibles doses de budésonide. Plus de 90 % des enfants ont reçu une corticothérapie avant la naissance sachant que ce traitement accélère la maturation pulmonaire, stimule la synthèse de surfactant et diminue la mortalité et la sévérité du SDR chez l'enfant prématuré (50). La pratique de la transfusion placentaire non seulement prévient les transfusions de globules rouges et améliore

la réserve en fer des nouveau-nés, mais contribue également à une meilleure stabilisation hémodynamique durant la période d'adaptation à la vie extra-utérine. L'utilisation de la PPCN précoce dès la salle de naissance associée à une administration non invasive de surfactant (LISA ou INSURE) diminue le recours à la VM, limitent les effets adverses d'une VM sur le développement pulmonaire et prévient la DBP. Les études expérimentales montrent de plus un effet potentialisateur de la PPCN sur les fonctions respiratoires à court terme d'animaux prématurés exposés à la combinaison surfactant + budésonide. La question de la posologie du budésonide dans cette indication reste ainsi ouverte. Les effets pulmonaires semblent apparaître pour des posologies de 0,100 mg/kg/dose (51). Récemment, des effets systémiques métaboliques ont été décrits chez des enfants nés extrême prématurés traités par des doses très faibles de budésonide ( $\leq 0,100$  mg/kg/dose) mais les effets sur des marqueurs d'inflammations pulmonaires étaient limités (36). Ce qui confirme la nécessité de tester l'efficacité et la tolérance de doses plus faibles de budésonide, en particulier chez les enfants nés extrême prématurés, qui sont plus immatures et donc plus enclins à présenter des effets secondaires.

La deuxième force de ce travail réside dans la population étudiée d'enfants nés extrême prématurés qui est la population la plus à risque de pathologie respiratoire sévère, de DBP et de décès. Peu d'études se sont intéressées exclusivement à cette population plus à même de bénéficier de cette thérapeutique. Avec un AG moyen de 25 SA, notre étude a inclus des enfants plus immatures que celles rapportées dans la littérature : 26 - 27 SA dans les études Yeh et Kothe, et 28 SA dans celle de Heo (48). Nous avons inclus des enfants « inborn » pour obtenir des populations comparables en matière de prise en charge immédiate, afin de pouvoir tirer des conclusions qui seraient directement attribuables à notre changement de pratique : l'addition de budésonide au surfactant.

Notre étude présente également quelques limites principalement en lien avec la méthodologie et la taille de la population. Tout d'abord il s'agit d'une étude observationnelle et rétrospective avec les biais inhérents, de sélection, de pertes de données ou de données manquantes ou imprécises. Néanmoins, les caractéristiques périnatales, l'AG et les principaux paramètres pouvant influencer la sévérité du SDR étaient comparables entre les groupes.

Son caractère rétrospectif et comparatif sous-entend une évolution de nos pratiques, toujours à prendre en compte lorsque lorsqu'une cohorte est comparée à une cohorte historique, bien qu'ici les enfants des deux groupes soient nés sur une période de seulement 36 mois et pris en charge par la même équipe sans changement du protocole de soins. Ensuite, la taille réduite de notre effectif rendait difficile l'évaluation de certaines morbidités, en particulier la DBP.

## VI. CONCLUSION

Les nouveau-nés extrêmes prématurés représentent une population vulnérable à haut risque de complications et de décès en période néonatale. Le syndrome de détresse respiratoire est la complication la plus fréquente de la prématurité et évolue fréquemment vers la dysplasie bronchopulmonaire, pouvant être à l'origine d'une maladie respiratoire chronique au long terme, d'un retard des acquisitions psychomotrices ou de décès. Des glucocorticoïdes systémiques prescrits précocement chez l'enfant prématuré limitent la sévérité du SDR et préviennent la DBP, mais les effets indésirables à court et long terme, en particulier neurologiques, en limitent l'usage.

L'addition de budésonide au surfactant dans la prise en charge du SDR diminue la sévérité de la pathologie respiratoire et semble prévenir la DBP chez l'enfant prématuré. Ces résultats cliniques sont corroborés par des données expérimentales montrant un effet anti-inflammatoire local, une maturation pulmonaire accélérée, une diminution des lésions pulmonaires ainsi qu'un développement broncho-pulmonaire préservé. Mais la posologie minimale optimale chez l'enfant extrême prématuré reste à déterminer, d'autant plus que des effets systémiques métaboliques peuvent survenir avec de faibles doses de budésonide.

Dans les limites de notre étude observationnelle, nous montrons que l'administration de budésonide à faible dose combiné au surfactant a permis une réduction de la morbidité respiratoire à court terme, et notamment du recours à la ventilation invasive durant la première semaine de vie, en comparaison à des enfants du même terme ayant reçu du surfactant seul. Une étude randomisée, en double aveugle, versus placebo, avec un suivi à long terme est nécessaire pour confirmer nos résultats et s'assurer de l'innocuité de l'instillation intratrachéale de budésonide sur le devenir neurologique des enfants.



## VII. ANNEXES

**Tableau 5. Effets pulmonaires après administration combinée de surfactant et budésonide (données pré-cliniques)**

	<b>Modèle expérimental</b>	<b>Protocole</b>	<b>Principaux résultats</b>
<b>Yang CF et al 2010</b>	Porcelet (1 - 2 sem) Modèle de déficit en surfactant par lavages broncho-alvéolaires répétés au sérum physiologique	Surfactant bovin (100 mg/kg) + Budésonide (0.5 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation à H4 :</li> <li>↑ Fonctions respiratoires (meilleure oxygénation et des échanges gazeux, diminution des paramètres de ventilation invasive)</li> <li>Pas de différences tissulaires</li> </ul>
<b>Yang CF et al. 2013</b>	Porcelet (1 - 2 sem) Modèle de déficit en surfactant par lavages broncho-alvéolaires répétés au sérum physiologique	Surfactant bovin (100 mg/kg) + Budésonide (0.25 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation à H24 :</li> <li>↑ Fonctions respiratoires</li> <li>↓ Inflammation tissulaire et systémique</li> <li>↓ Lésions pulmonaires</li> </ul>
<b>Dani C et al. 2009 et 2011</b>	Agneau prématuré (J125/150)	Surfactant porcin (200 mg/kg) + Beclométhasone (0.4 et 0.8 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation à H6 :</li> <li>↑ Fonctions respiratoires</li> <li>↓ Stress oxydatif</li> <li>Effet dose</li> </ul>
<b>Mikolka P et al. 2013 et 2016</b>	Lapin adulte (8 sem) Modèle d'inhalation méconiale	Surfactant porcin (200 mg/kg) + Budésonide (0.25 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation à H6 :</li> <li>↑ Fonctions respiratoires</li> <li>↓ Œdème pulmonaire</li> <li>↓ Inflammation tissulaire et systémique</li> <li>↓ Stress oxydatif</li> </ul>
<b>Ricci F et al. 2017</b>	Lapin adulte (6-7 sem) Modèle de déficit en surfactant par lavages broncho-alvéolaires répétés au sérum physiologique  *Lapin prématuré (J28)	Surfactant porcin (200 mg/kg) + Budésonide (0.25 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation à H5 :</li> <li>↑ Fonctions respiratoires</li> <li>↓ Inflammation tissulaire</li> <li>*↑ Fonctions respiratoires</li> </ul>
<b>Li L et al. 2018</b>	Lapin prématuré (J28/31)	Surfactant + Budésonide (0.75 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation à H1 :</li> <li>↑ Synthèse de surfactant</li> </ul>

	<b>Modèle expérimental</b>	<b>Protocole</b>	<b>Principaux résultats</b>
<b>Kothe TB et al. 2018, 2019, 2020</b>	Agneau prématuré (J125/150)	Surfactant porcin (200 mg/kg) + Budésonide (0.25 mg/kg) (1 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation à H24 : ↑ Fonctions respiratoires ↓ Inflammation : Pulmonaire Systémique Cérébrale, hépatique ↑ Maturation pulmonaire ↑ Synthèse de surfactant</li> <li>• Dose 1 mg/kg : pas d'effet additionnel</li> <li>• nPPC : effet synergique ↓↓ Inflammation pulmonaire</li> </ul>
<b>Hillman NH et al. 2020</b>	Agneau prématuré (J125/150)	Surfactant porcin (200 mg/kg) + Budésonide (0.25 mg/kg) (0.1 mg/kg) (0.04 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation à H6 : ↓ Inflammation pulmonaire modérée pour les doses de Budésonide de 0.1 mg/kg Pas d'effet significatif pour très faibles doses</li> </ul>
<b>Gie AG et al. 2020</b>	Lapin prématuré (J28/31) Modèle de DBP par hyperoxie prolongée	Surfactant porcin (200 mg/kg) + Budésonide (0.25 mg/kg)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Évaluation à J7 : Prévention de la dysfonction respiratoire secondaire à l'hyperoxie ↓ Inflammation pulmonaire secondaire à l'hyperoxie Prévention des lésions pulmonaires secondaires</li> </ul>

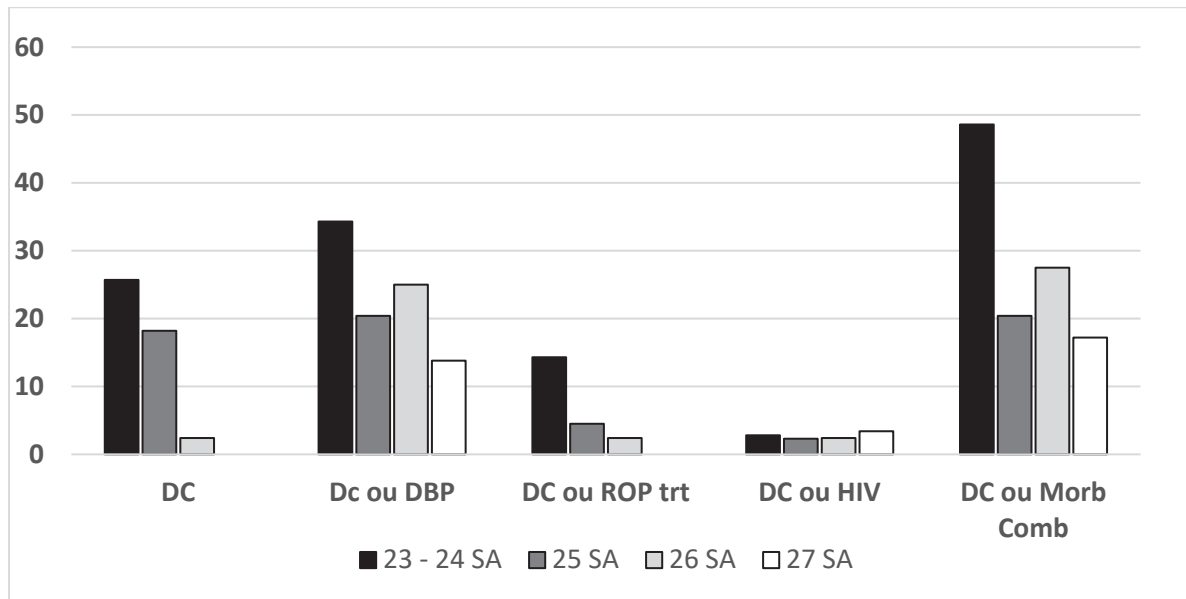
**Tableau 6. Effets pulmonaires après administration combinée de surfactant et budésonide (données cliniques)**

	<b>Population</b>	<b>Résultats</b>
<b>Yeh TF et al. 2008 (Taïwan)</b>  Essai randomisé, sans placebo	PN ≤ 1500 g SDR sévère Surfactant bovin (100 mg/kg) + Budésonide (0,25 mg/kg) N = 116	↓ Taux de VM à J7 (- 73 %) ↓ Taux Mortalité ou DBP (- 48 %)  Effets secondaires : ↑ Tension artérielle (transitoire)  Morbidity néonatale : pas d'effets indésirables
<b>Yeh TF et al. 2016 (Taïwan)</b>  Essai randomisé, sans placebo	PN ≤ 1500 g SDR sévère Surfactant bovin (100 mg/kg) + Budésonide (0,25 mg/kg) N = 265	↓ Taux de VM/Décès J7 (- 28 %) ↓ DBP (- 42 %) ↓ Taux Mortalité ou DBP (- 36 %) ↓ Persistance du canal artériel  Pas d'effets indésirables Morbidity néonatale : pas d'effets indésirables
<b>Kothe TB et al. 2019 (USA)</b>  Étude observationnelle, comparative, historique	PN ≤ 1250 g SDR modéré Surfactant bovin (100 mg/kg) + Budésonide (0,25 mg/kg) N = 467	↓ Taux de VM à J7 (- 29 %) ↓ Taux de VM à 36 SA AC (- 70 %) Pas d'effet mortalité ou DBP ↓ Sévérité DBP (- 40 %)  Pas d'effets indésirables Morbidity néonatale : pas d'effets indésirables
<b>Heo M et al. 2020 (Corée)</b>  Étude observationnelle, comparative	PN ≤ 1500 g SDR sévère Surfactant artificiel (calfactant) + Budésonide (0,25 mg/kg) N = 34	Pas d'effets respiratoires ↓ Durée d'hospitalisation (-18j)  Pas d'effets indésirables Morbidity néonatale : pas d'effets indésirables
<b>Moschino L et al. 2021 (Italie)</b>  Étude observationnelle, comparative, rétrospective	AG < 28 SA + PN < 1500g SDR sévère (grade 3-4 sur radiographie thoracique) Et FiO <sub>2</sub> ≥ 0,3 à H12  Surfactant porcine (200 ml/kg) + Budésonide (0,25 mg/kg) N = 36	Pas d'effets respiratoires à court terme Pas d'effet sur la BDP ni mortalité Diminution du taux de ré-hospitalisation pour cause respiratoire durant la 1 <sup>ère</sup> année de vie (- 37%)  Pas d'effet indésirable Morbidity néonatale : pas d'effets indésirables

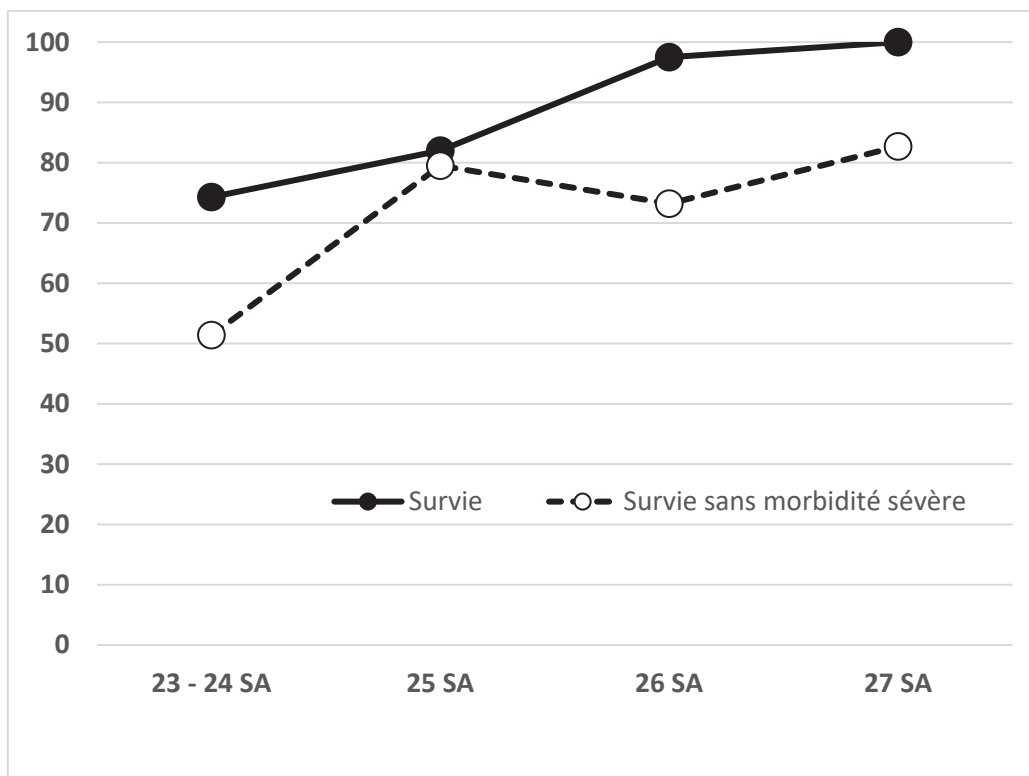
**Tableau 7. Pharmacocinétique de l'association surfactant – budésonide**

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• [Cmax]</li> <li>• ½ vie plasmatique</li> <li>• ASC</li> </ul>	Traitement évalué
<b>Roberts JK et al. 2016</b> Agneaux prématurés (J133/150)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5 min : 46 ± 18 ng/mL</li> <li>• 4,7 ± 1,8 h</li> <li>• 49 h.µg/mL</li> </ul>	Surfactant* (200 mg/kg) + Budésonide (Pulmicort*) 0,25 mg/kg  Corticothérapie anténatale
<b>Kothe TB et al. 2019</b> Agneaux prématurés (J125/150)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 min : 171 ± 45 ng/mL</li> </ul>	Surfactant* (200 mg/kg) + Budésonide (Pumicort*) 0,25 mg/kg
<b>Hillman NH et al. 2020</b> Agneaux prématurés (J125/150)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 min : 170 ± 78 ng/mL</li> </ul>	Surfactant* (200 mg/kg) + - Budésonide (Pulmicort*) 0,25 mg/kg - Budésonide (Pulmicort*) 0,1 mg/kg : [Cmax] : ↓ 70 % Lésions pulmonaires : [Cmax] : ↓ 40 %
<b>Yeh TF et al. 2008</b> Enfants prématurés AG moy = 26 ± 2,2 SA PN moy = 881 ± 245 g	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 30 min : 20 ng/mL</li> <li>• 4,13 h</li> <li>• ASC<sub>8</sub> = 115,7 ng.h/mL</li> </ul>	Surfactant (bovin, 100 mg/kg) + Budésonide (Pulmicort*) 0,25 mg/kg
<b>McEvoy C et al. 2020</b> Enfants prématurés AG moy = 24 ± 0,9 SA PN = 651 ± 100 g Enfants en ventilation mécanique J3-J14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 15 min : 18,7 ng/mL</li> <li>• 3,2 h</li> <li>• ASC<sub>24</sub> = 73,5 ng.h/mL</li> </ul>	Surfactant (artificiel) + Budésonide (Pulmicort*) 0,1 mg/kg  + Budésonide 0.025 mg/kg : [Cmax] ↓ 40 %, ½ vie ≡

## Annexe 2 : Morbidité et mortalité combiné de l'ensemble de la population (n = 150)



DC : décès ; DBP : dysplasie bronchopulmonaire ; ROP Trt : traitement pour rétinopathie de l'enfant prématuré ; HIV : hémorragie intraventriculaire sévère (stade  $\geq 3$ ) ; Morb Comb : morbidité combiné sévère (présence d'au moins une morbidité sévère parmi DBP sévère, HIV sévère, ROP traitée, pathologie digestive sévère avec chirurgie)



Survie sans morbidité sévère : survie sans au moins une morbidité sévère (calcul sur le nombre d'enfants admis)

## VIII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ancel P-Y, Goffinet F, EPIPAGE-2 Writing Group, Kuhn P, Langer B, Matis J, et al. Survival and morbidity of preterm children born at 22 through 34 weeks' gestation in France in 2011: results of the EPIPAGE-2 cohort study. *JAMA Pediatr.* mars 2015;169(3):230-8.
2. Briceño-Pérez C, Reyna-Villasmil E, Vigil-De-Gracia P. Antenatal corticosteroid therapy: Historical and scientific basis to improve preterm birth management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* mars 2019;234:32-7.
3. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, Brion LP, Hascoet J-M, Carlin JB, et al. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N Engl J Med.* 14 févr 2008;358(7):700-8.
4. Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 oct 2020;10:CD002271.
5. Isayama T, Iwami H, McDonald S, Beyene J. Association of Noninvasive Ventilation Strategies With Mortality and Bronchopulmonary Dysplasia Among Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 9 août 2016;316(6):611-24.
6. Sakonidou S, Dhaliwal J. The management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants (European Consensus Guidelines--2013 update). *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* oct 2015;100(5):257-9.
7. Klinger G, Sokolover N, Boyko V, Sirota L, Lerner-Geva L, Reichman B, et al. Perinatal risk factors for bronchopulmonary dysplasia in a national cohort of very-low-birthweight infants. *Am J Obstet Gynecol.* févr 2013;208(2):115.e1-9.
8. Jobe AH. Mechanisms of Lung Injury and Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Perinatol.* sept 2016;33(11):1076-8.
9. Gasior N, David M, Millet V, Reynaud-Gaubert M, Dubus J-C. [Adult respiratory sequelae of premature birth]. *Rev Mal Respir.* déc 2011;28(10):1329-39.
10. Anderson PJ, Doyle LW. Neurodevelopmental outcome of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* août 2006;30(4):227-32.
11. 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.
12. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment in the first week of life for preventing bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review. *Neonatology.* 2010;98(3):217-24.
13. 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:CD001146.
14. Jarreau P-H, Fayon M, Baud O, Autret-Leca E, Danan M, de Verdelhan A, et al. Utilisation de la corticothérapie postnatale chez le nouveau-né prématuré dans la prévention et le traitement de la dysplasie bronchopulmonaire : état des lieux et conduite à tenir. *Arch Pédiatrie.* oct 2010;17(10):1480-7.
15. Shaffer ML, Baud O, Lacaze-Masmonteil T, Peltoniemi OM, Bonsante F, Watterberg KL. Effect of Prophylaxis for Early Adrenal Insufficiency Using Low-Dose Hydrocortisone in Very Preterm Infants: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *J Pediatr.* avr 2019;207:136-142.e5.

16. Morris IP, Goel N, Chakraborty M. Efficacy and safety of systemic hydrocortisone for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* août 2019;178(8):1171-84.
17. Baud O, Maury L, Lebail F, Ramful D, El Moussawi F, Nicaise C, et al. Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet Lond Engl.* 30 avr 2016;387(10030):1827-36.
18. Halliday HL. Update on Postnatal Steroids. *Neonatology.* 2017;111(4):415-22.
19. Bassler D. Inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* oct 2017;30(19):2372-4.
20. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau P-H, Carnielli V, et al. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med.* 15 oct 2015;373(16):1497-506.
21. Bassler D, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau P-H, Plavka R, Carnielli V, et al. Long-Term Effects of Inhaled Budesonide for Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med.* 11 janv 2018;378(2):148-57.
22. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002057.
23. Shah SS, Ohlsson A, Halliday H, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 oct 2007;(4):CD002057.
24. Shah SS, Ohlsson A, Halliday HL, Shah VS. Inhaled versus systemic corticosteroids for the treatment of chronic lung disease in ventilated very low birth weight preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 16 mai 2012;(5):CD002057.
25. Yeh TF, Lin HC, Chang CH, Wu TS, Su BH, Li TC, et al. Early intratracheal instillation of budesonide using surfactant as a vehicle to prevent chronic lung disease in preterm infants: a pilot study. *Pediatrics.* mai 2008;121(5):e1310-1318.
26. Venkataraman R, Kamaluddeen M, Hasan SU, Robertson HL, Lodha A. Intratracheal Administration of Budesonide-Surfactant in Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pediatr Pulmonol.* juill 2017;52(7):968-75.
27. Yeh TF, Chen CM, Wu SY, Husan Z, Li TC, Hsieh WS, et al. Intratracheal Administration of Budesonide/Surfactant to Prevent Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 janv 2016;193(1):86-95.
28. Ricci F, Catozzi C, Ravanetti F, Murgia X, D'Aló F, Macchidani N, et al. In vitro and in vivo characterization of poractant alfa supplemented with budesonide for safe and effective intratracheal administration. *Pediatr Res.* déc 2017;82(6):1056-63.
29. Cimato A, Facorro G, Martínez Sarrasague M. Developing an exogenous pulmonary surfactant-glucocorticoids association: Effect of corticoid concentration on the biophysical properties of the surfactant. *Respir Physiol Neurobiol.* janv 2018;247:80-6.
30. Roberts JK, Stockmann C, Dahl MJ, Albertine KH, Egan E, Lin Z, et al. Pharmacokinetics of Budesonide Administered with Surfactant in Premature Lambs: Implications for Neonatal Clinical Trials. *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11(1):53-61.

31. van den Brink KIM, Boorsma M, Staal-van den Brekel AJ, Edsbäcker S, Wouters EF, Thorsson L. Evidence of the in vivo esterification of budesonide in human airways. *Br J Clin Pharmacol.* juill 2008;66(1):27-35.
32. Jendbro M, Johansson CJ, Strandberg P, Falk-Nilsson H, Edsbäcker S. Pharmacokinetics of budesonide and its major ester metabolite after inhalation and intravenous administration of budesonide in the rat. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem.* mai 2001;29(5):769-76.
33. Barrette AM, Roberts JK, Chapin C, Egan EA, Segal MR, Osés-Prieto JA, et al. Antiinflammatory Effects of Budesonide in Human Fetal Lung. *Am J Respir Cell Mol Biol.* nov 2016;55(5):623-32.
34. Kothe TB, Kemp MW, Schmidt A, Royse E, Salomone F, Clarke MW, et al. Surfactant plus budesonide decreases lung and systemic inflammation in mechanically ventilated preterm sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 1 mai 2019;316(5):L888-93.
35. Roberts JK, Stockmann C, Dahl MJ, Albertine KH, Egan E, Lin Z, et al. Pharmacokinetics of Budesonide Administered with Surfactant in Premature Lambs: Implications for Neonatal Clinical Trials. *Curr Clin Pharmacol.* 2016;11(1):53-61.
36. McEvoy CT, Ballard PL, Ward RM, Rower JE, Wadhawan R, Hudak ML, et al. Dose-escalation trial of budesonide in surfactant for prevention of bronchopulmonary dysplasia in extremely low gestational age high-risk newborns (SASSIE). *Pediatr Res.* oct 2020;88(4):629-36.
37. Templin L, Grosse C, Andres V, Robert CD, Fayol L, Simeoni U, et al. A Quality Improvement Initiative to Reduce the Need for Mechanical Ventilation in Extremely Low Gestational Age Neonates. *Am J Perinatol.* juill 2017;34(8):759-64.
38. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome - 2019 Update. *Neonatology.* 2019;115(4):432-50.
39. Fenton TR, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr.* 20 avr 2013;13:59.
40. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med.* 15 sept 2019;200(6):751-9.
41. Kothe TB, Sadiq FH, Burleyson N, Williams HL, Anderson C, Hillman NH. Surfactant and budesonide for respiratory distress syndrome: an observational study. *Pediatr Res.* avr 2020;87(5):940-5.
42. Mikolka P, Kopincová J, Košútová P, Čierny D, Čalkovská A, Mokra D. Lung inflammatory and oxidative alterations after exogenous surfactant therapy fortified with budesonide in rabbit model of meconium aspiration syndrome. *Physiol Res.* 22 dec 2016;65(Suppl 5):S653-62.
43. Mikolka P, Kopincova J, Tomcikova Mikusiakova L, Kosutova P, Antosova M, Calkovska A, et al. Effects of surfactant/budesonide therapy on oxidative modifications in the lung in experimental meconium-induced lung injury. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc.* fevr 2016;67(1):57-65.
44. Mikolka P, Mokra D, Kopincova J, Tomcikova-Mikušiakova L, Calkovska A. Budesonide added to modified porcine surfactant Curosurf may additionally improve the lung functions in meconium aspiration syndrome. *Physiol Res.* 2013;62(Suppl 1):S191-200.



45. Kothe TB, Royse E, Kemp MW, Schmidt A, Salomone F, Saito M, et al. Effects of budesonide and surfactant in preterm fetal sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1 août 2018;315(2):L193-201.
46. Hillman NH, Kothe TB, Schmidt AF, Kemp MW, Royse E, Fee E, et al. Surfactant plus budesonide decreases lung and systemic responses to injurious ventilation in preterm sheep. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1 janv 2020;318(1):L41-8.
47. Gie AG, Regin Y, Salaets T, Casiraghi C, Salomone F, Deprest J, et al. Intratracheal budesonide/surfactant attenuates hyperoxia-induced lung injury in preterm rabbits. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 1 déc 2020;319(6):L949-56.
48. Heo M, Jeon GW. Intratracheal administration of budesonide with surfactant in very low birth weight infants to prevent bronchopulmonary dysplasia. *Turk J Pediatr*. 2020;62(4):551-9.
49. Anderson CD, Kothe TB, Josephsen JB, Sadiq FH, Burleyson N, Williams HL, et al. Budesonide mixed with surfactant did not affect neurodevelopmental outcomes at 6 or 18 months corrected age in observational cohorts. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. juill 2021;41(7):1681-9.
50. Roberts D, Brown J, Medley N, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 mars 2017;3:CD004454.
51. Dani C, Corsini I, Burchielli S, Cangiamila V, Romagnoli R, Jayonta B, et al. Natural surfactant combined with beclomethasone decreases lung inflammation in the preterm lamb. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2011;82(4):369-76.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, 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 et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque.



## RÉSUMÉ

**Introduction :** Le syndrome de détresse respiratoire (SDR) est une des principales complications de la prématurité, évoluant dans la majorité des cas vers la dysplasie bronchopulmonaire (DBP). La corticothérapie systémique post-natale précoce diminue la sévérité du SDR et prévient la DBP mais n'est pas recommandée au vu de ses effets généraux adverses. L'addition de budésonide (glucocorticoïde local) au surfactant dans la prise en charge du SDR est proposée pour diminuer la DBP en évitant les effets indésirables. La posologie de budésonide généralement utilisée (0,250 mg/kg/dose) pourrait entraîner des effets systémiques chez des enfants extrêmes prématurés. La posologie optimale pour un meilleur rapport tolérance/efficacité reste donc à déterminer chez ces enfants vulnérables.

**Objectif :** Évaluer la tolérance et l'impact respiratoire précoce d'une administration intratrachéale de faibles doses de budésonide (0,150 mg/kg) associées au surfactant chez les enfants nés extrêmes prématurés et présentant un SDR.

**Méthode :** Étude observationnelle, rétrospective, d'une population d'enfants d'âge gestationnel (AG) < 28 SA et recevant du surfactant pour un SDR.

Les enfants nés du 1<sup>er</sup> janvier 2019 au 31 juillet 2020 ayant reçu du budésonide associé au surfactant (« Surfactant + Bud »), ont été comparés à une cohorte historique (nés du 1<sup>er</sup> août 2017 au 31 décembre 2018) ayant reçu du surfactant seul.

**Résultats :** 102 enfants ont été inclus. L'AG et le poids de naissance (PN) moyen étaient de 25,3 ( $\pm$  1,1) SA, et 739 ( $\pm$  143) grammes. Les caractéristiques périnatales, notamment l'AG, le PN, le sexe, la corticothérapie anténatale et le mode d'administration du surfactant étaient comparables entre les deux groupes. Les taux de ventilation mécanique (VM) à J3 (35,3 % vs. 69,7 %,  $p = 0,01$ ) et J7 (26% vs. 46,9 %,  $p < 0,05$ ) et la durée de VM au cours de la 1<sup>ère</sup> semaine de vie (2,4 vs. 3,8 jours,  $p = 0,02$ ) étaient significativement plus bas dans le groupe d'enfants « Surfactant + Bud ». Il n'y avait pas d'effets sur la DBP à 36SA d'AC. Les valeurs de pression artérielle, le recours à une insulinothérapie pour hyperglycémie et les complications néonatales étaient comparables entre les deux groupes d'enfants.

**Conclusion :** Dans cette étude, l'addition de faibles doses de budésonide au surfactant chez des enfants extrêmes prématurés présentant un SDR a été bien tolérée et s'est associée à une réduction de la morbidité respiratoire précoce. Afin de confirmer ces résultats préliminaires, une étude randomisée en double aveugle contre placebo est nécessaire.

**Mots-clés :** *dysplasie bronchopulmonaire, budésonide, prématuré, surfactant, détresse respiratoire, corticoïdes*